



Diagnóstico da Sífilis

TELELAB 
diagnóstico e monitoramento

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
Universidade Federal de Santa Catarina

Ministério da Saúde

Ademar Arthur Chioro dos Reis

Secretaria de Vigilância em Saúde

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Fábio Mesquita

Coordenação de Laboratório

Míriam Franchini

Equipe do Projeto TELELAB/UFSC

Luiz Alberto Peregrino Ferreira - Coordenador

Breno de Almeida Biagiotti

Gregory Rocha Falavigna

Vanoir Guarezi Zacaron

Willian Henrique Bazzo

Autores

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires

Bruna Lovizutto Protti

Elaine Sanae Sumikawa

José Boulosa Alonso Neto

Leonardo Rapone da Motta

Lilian Amaral Inocêncio

Luiz Alberto Peregrino Ferreira

Maria Luiza Bazzo

Mariana Villares Martins

Miriam Franchini

Mirthes Ueda

Nazle Mendonça Collaço Vêras

Pâmela Cristina Gaspar

Regina Aparecida Comparini

Roberta Barbosa Lopes Francisco

Design Instrucional

Adriano Sachweh

Diagramação

Willian Henrique Bazzo

Computação Gráfica

Marcelo Linhares

Monsó Matheus Souza

Willian Henrique Bazzo

Agradecimentos

Departamento de Análises Clínicas / UFSC .

Renato Girade, pelo apoio na realização do projeto.

Centro de Ciências da Saúde / UFSC.

Fundação de Amparo à Pesquisa e Extensão Universitária.

Figurantes que participaram das filmagens.

OUTUBRO DE 2014

©2014 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais e texto e imagens desta obra é de responsabilidade da área técnica. A coleção institucional do Ministério da saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

BOAS-VINDAS!

Caro aluno, nas aulas a seguir você enriquecerá seus conhecimentos por meio de um conteúdo desenvolvido com a intenção de contribuir para a aprimorar seus conhecimentos e permitir que você faça o seu trabalho com segurança e excelente padrão técnico.

Por isso, esperamos que você aproveite bastante e se dedique aos conteúdos oferecidos por este curso.

Bons estudos!

Aula 1

História da sífilis e dos testes para o diagnóstico laboratorial

A sífilis é uma enfermidade sistêmica exclusiva do ser humano. Embora a história natural da sífilis tenha sido bastante estudada, sua origem permanece desconhecida. Seu estudo ocupa todas as especialidades médicas.

Tem como principal via de transmissão o contato sexual, seguido pela transmissão vertical durante o período de gestação de uma mãe com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente para o feto. Embora raro nos dias de hoje, também pode ser transmitida por transfusão sanguínea.

A apresentação dos sinais e sintomas da doença é muito variável e complexa. Quando não tratada, a sífilis evolui para formas mais graves, podendo comprometer o sistema nervoso, o aparelho cardiovascular, o aparelho respiratório e o aparelho gastrointestinal.

Embora o tratamento com penicilina seja muito eficaz nas fases iniciais da doença, métodos de prevenção devem ser implementados, pois adquirir sífilis expõe as pessoas a um risco aumentado para outras DST, inclusive a infecção pelo HIV/Aids.

O número de casos de sífilis vem aumentando no Brasil. Por isso, todos os profissionais da área da saúde devem estar atentos às suas manifestações.

Nesse contexto, o diagnóstico desempenha papel fundamental no combate à sífilis, por permitir a confirmação do diagnóstico e o monitoramento da resposta ao tratamento.



O resultado de todo exame deve ter **qualidade**. Isso somente será possível se houver padronização dos processos, controle da qualidade – desde a aquisição dos insumos e reagentes até a emissão do resultado –, treinamento e comprometimento dos profissionais envolvidos.

Neste capítulo você vai conhecer um pouco sobre a história da sífilis na sociedade ocidental e o desenvolvimento dos testes para o diagnóstico da sífilis.

Primeiros escritos sobre a sífilis

O termo sífilis originou-se de um poema, com 1.300 versos, escrito em 1530 pelo médico e poeta Girolamo Fracastoro em seu livro intitulado *Syphilis Sive Morbus Gallicus* (“A Sífilis ou Mal Gálico”). Esse poema narra a história de Syphilus, um pastor que amaldiçoou o deus Apolo e foi punido com o que seria a doença sífilis.

Em 1546, o próprio Fracastoro levantou a hipótese de que a doença fosse transmitida na relação sexual por pequenas sementes que chamou de *Seminaria contagionum*.

Naquela época, essa ideia não foi levada em consideração. Apenas no final do século XIX, com Louis Pasteur, passou a ter crédito.

Uma breve história da sífilis

Atualmente existe certo consenso quanto ao fato de a sífilis ter sido uma doença desconhecida no Velho Mundo até o final do século XV, porém sua origem geográfica continua causando polêmicas.

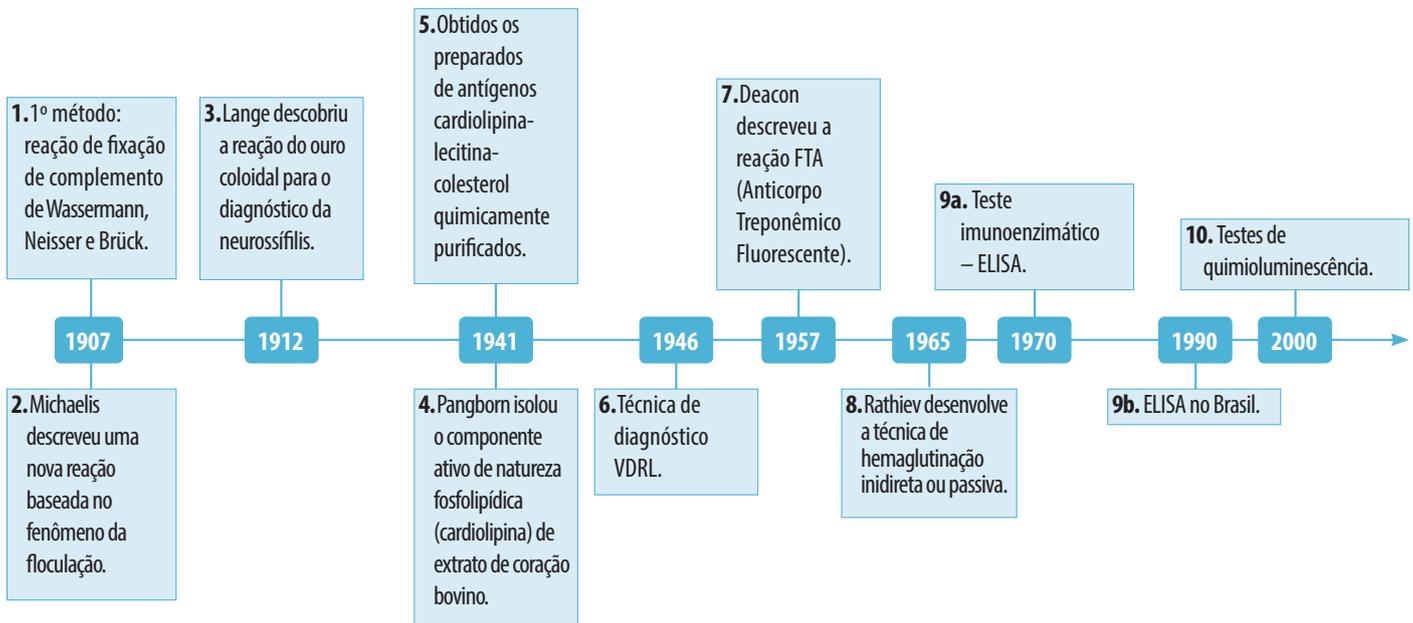
Essa doença chamou a atenção pública pela primeira vez durante o cerco que os franceses fizeram a cidade de Nápoles em 1495. Os espanhóis enviaram tropas para auxiliar o rei Fernando de Nápoles, contra o rei Carlos VIII da França.

Entre os espanhóis provavelmente havia soldados com sífilis e a enfermidade se espalhou entre os franceses e os italianos. Desse episódio nasceu o nome de “Mal de Nápoles” ou Mal Italiano.

Porém, na Itália e na Alemanha a sífilis ficou conhecida como Mal Francês, na Polônia de Mal Alemão e na Rússia de Mal polonês.

Quando surgiram os testes laboratoriais da sífilis?

A seguir você pode observar uma linha do tempo que explica cronologicamente o desenvolvimento do diagnóstico da sífilis.



1. O primeiro método para o diagnóstico laboratorial foi a reação de fixação de complemento de Wassermann, Neisser e Brück, descrita em 1907, com a qual foi detectada a taxa de 80% de positividade em 94 amostras estudadas.
2. Ainda em 1907, Michaelis descreveu uma nova reação baseada no fenômeno da floculação utilizando os mesmos antígenos empregados na fixação do complemento. Uma série de reações surgiu com essa descoberta: reações de Kahn, Kline e Meinicke.
3. Em 1912, Lange descobriu a reação do ouro coloidal para o diagnóstico da neurosífilis.
4. Em 1941, Pangborn isolou o componente ativo de natureza fosfolipídica (cardiolipina) de extrato de coração bovino. A cardiolipina, quando combinada com a lecitina e o colesterol, forma antígeno sorologicamente ativo para detecção de anticorpos não treponêmicos nas amostras de pacientes com sífilis.
5. Logo a seguir, foram obtidos os preparados de antígenos cardiolipina-lectina-colesterol quimicamente purificados, que quando empregados nos testes de floculação garantiram a reprodutibilidade dos resultados obtidos.
6. Em 1946, com a padronização desses novos antígenos purificados, foi desenvolvida a técnica de diagnóstico VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*), que é usada até hoje. O teste de imobilização do *Treponema pallidum* (TPI) foi desenvolvido como resultado da descoberta de que o soro de paciente com a doença inibia a mobilidade dos treponemas. O TPI foi o primeiro teste de detecção de anticorpos antitreponema.

7. Em 1957, Deacon descreveu a reação FTA (Anticorpo Treponêmico Fluorescente) baseada no princípio da imunofluorescência. Posteriormente a reação foi modificada pelo teste FTA-200 (diluição do soro a 1/200) com o objetivo de eliminar as reações falso-positivas. Entretanto, só em 1964 tornou-se uma reação mais específica, com o teste FTA-abs (Anticorpo Treponêmico Fluorescente – adsorvido), descrito por Hunter, Deacon e Meyer.

8. Já a técnica de hemaglutinação indireta ou passiva foi desenvolvida por Rathlev. Seu trabalho foi divulgado em 1965, em publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Mais tarde, a equipe de Tomizawa introduziu modificações na técnica para aumentar a especificidade da reação.

9. O teste imunoenzimático (ELISA) foi desenvolvido na década de 1970 (9a), e ELISA-Tp tornou-se disponível no mercado brasileiro nos anos de 1990 (9b).

10. No início da década de 2000 foram desenvolvidos os testes de quimioluminescência com **antígenos recombinantes**¹ de *Treponema pallidum*.

Existem muitos estudos sobre a padronização de um conjunto diagnóstico para detecção molecular do *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, porém a comercialização ainda não está disponível e os testes moleculares têm sido utilizados somente para fins de pesquisa.

Nos anos 2000 também foram desenvolvidos os testes rápidos (TR), a maioria deles baseada nas técnicas de imunocromatografia de fluxo lateral ou imunocromatografia em plataforma de dupla migração.

Esses testes permitem detectar rapidamente os anticorpos treponêmicos e podem ser utilizados mesmo em locais sem infraestrutura laboratorial. Foram também desenvolvidos os conjuntos diagnósticos para amostras de sangue coletadas em papel-filtro. Esse tipo de amostra é de fácil coleta e pode ser transportada sem refrigeração.

1 - antígenos recombinantes – são produtos antigênicos obtidos por meio de tecnologia de DNA recombinante.

A história natural da sífilis: fases evolutivas e o surgimento de anticorpos

Agora você conhecerá o agente etiológico da sífilis – *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* –, bem como a história natural da doença, com suas diferentes fases evolutivas e o aparecimento dos anticorpos em cada uma delas.

Descoberta do agente etiológico da sífilis

O agente etiológico da sífilis, *Treponema pallidum*, foi descoberto somente em 1905, pelo zoologista Fritz Schaudin e pelo dermatologista Paul Erich Hoffman.

Schaudin examinou o preparado, a fresco, da amostra de pápula, coletada por Hoffmann, existente na vulva de uma mulher com sífilis secundária.

Os dois observaram ao microscópio microrganismos espiralados, finos, que giravam em torno do seu maior comprimento e que se moviam para frente e para trás.

Inicialmente os pesquisadores os denominaram *Spirochaeta pallida*, mas, um ano depois, mudaram o nome para *Treponema pallidum*.

Treponema pallidum

Morfologicamente o *Treponema pallidum* é uma espiral fina com espiras regulares e pontas afiladas, como se vê na ilustração adiante (Figura 1).

O treponema apresenta entre 10 e 15 espiras, e tem cerca de 8 micrômetros de comprimento, podendo apresentar variações no comprimento e no número de espiras.

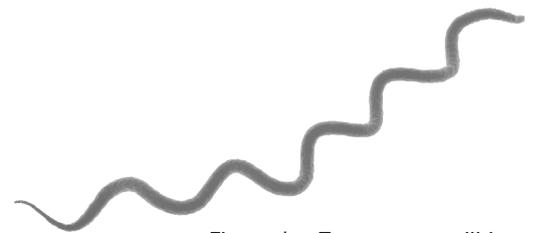


Figura 1 – *Treponema pallidum*

O pouco conhecimento sobre a biologia do *T. pallidum* se deve à impossibilidade do seu cultivo em meios artificiais.

O *T. pallidum* tem baixa resistência ao meio ambiente, ressecando-se rapidamente. É também muito sensível à ação do sabão e de outros desinfetantes, podendo sobreviver por até 10 horas em objetos úmidos.

A história natural da doença

A sífilis é uma doença de evolução lenta. Quando não é tratada, alterna períodos sintomáticos e assintomáticos, com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, divididas em três fases: sífilis primária, sífilis secundária e sífilis terciária.

Não havendo tratamento após a sífilis secundária, existem dois **períodos de latência**: um recente, com menos de um ano, e outro de latência tardia, com mais de um ano de doença.

A infecção pelo *Treponema pallidum* não confere imunidade permanente. Por isso, é necessário diferenciar entre a persistência de exames reagentes (cicatriz sorológica), a sífilis latente ou a reinfecção por *T. pallidum*.

Sífilis primária	
Descrição	<p>Após a infecção, ocorre um período de incubação entre 10 e 90 dias. O primeiro sintoma é o aparecimento de uma lesão única no local de entrada da bactéria. A lesão, denominada cancro duro ou protossifiloma, é indolor, tem a base endurecida, contém secreção serosa e muitos treponemas.</p> <p>A lesão primária cura-se espontaneamente, num período aproximado de duas semanas. As lesões sífilíticas facilitam a entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV).</p> <p>As análises de pacientes com infecção simultânea por HIV e <i>T. pallidum</i> indicam alterações tanto na resposta imune humoral² do paciente quanto na resposta à terapia para sífilis.</p> <p>Além disso, a sífilis acelera a evolução para Aids e a infecção pelo HIV altera a história natural de sífilis.</p>
Diagnóstico laboratorial:	<p>Na sífilis primária, o diagnóstico laboratorial pode ser feito pela pesquisa direta do <i>Treponema pallidum</i> por microscopia de campo escuro, pela coloração de Fontana-Tribondeau, que utiliza sais de prata, e pela imunofluorescência direta.</p> <p>Os anticorpos começam a surgir na corrente sanguínea cerca de 7 a 10 dias após o surgimento do cancro duro. Por isso, nesta fase os testes sorológicos são não reagentes. O primeiro teste a se tornar reagente em torno de 10 dias da evolução do cancro duro é o FTA-abs, seguido dos outros testes treponêmicos e não treponêmicos.</p> <p>Quanto mais precocemente a sífilis primária for tratada, maior será a possibilidade de os exames sorológicos tornarem não reagentes. Porém, mesmo após a cura os testes treponêmicos podem permanecer reagentes por toda a vida.</p>

2 - resposta imune

humoral – refere-se à produção de anticorpos pelo sistema imune em resposta a um antígeno.

Sífilis secundária

Descrição	<p>Quando a sífilis não é tratada na fase primária, evolui para sífilis secundária, período em que o treponema já invadiu todos os órgãos e líquidos do corpo. Nesta fase, aparece como manifestação clínica o exantema (erupção) cutâneo, rico em treponemas.</p> <p>O exantema se apresenta na forma de máculas, pápulas ou grandes placas eritematosas branco-acinzentadas denominadas <i>condiloma lata</i>, que podem aparecer em regiões úmidas do corpo.</p>
Diagnóstico laboratorial:	<p>Na sífilis secundária, todos os testes que detectam anticorpos são reagentes e os testes quantitativos tendem a apresentar títulos altos.</p> <p>Após o tratamento nesta fase, os testes treponêmicos permanecem reagentes por toda a vida do usuário, ao passo que os testes não treponêmicos podem ter comportamento variável. Em alguns indivíduos ficam não reagentes, e em outros permanecem indefinidamente reagentes em baixos títulos.</p>

Sífilis latente

Descrição	<p>Se não houver tratamento, após o desaparecimento dos sinais e sintomas da sífilis secundária a infecção entrará no período latente, considerado recente no primeiro ano e tardio após esse período. A sífilis latente não apresenta qualquer manifestação clínica.</p>
Diagnóstico laboratorial:	<p>Nesta fase, todos os testes que detectam anticorpos permanecem reagentes, e observa-se uma diminuição dos títulos nos testes quantitativos.</p> <p>Para diferenciar esta fase da infecção primária, deve-se pesquisar no líquido a presença de anticorpos, utilizando-se o VDRL. Evidencia-se sífilis latente quando o VDRL é reagente no líquido, acompanhado de baixos títulos no soro.</p>

Sífilis terciária

Descrição	<p>A sífilis terciária pode levar 10, 20 ou mais anos para se manifestar.</p> <p>A sífilis terciária se manifesta na forma de inflamação e destruição de tecidos e ossos. É caracterizada por formação de gomas sífilíticas, tumorações amolecidas vistas na pele e nas membranas mucosas, que também podem acometer qualquer parte do corpo, inclusive nos ossos.</p> <p>As manifestações mais graves incluem a sífilis cardiovascular e a neurosífilis.</p>
Diagnóstico laboratorial:	<p>Nesta fase, os testes que detectam anticorpos habitualmente são reagentes e os títulos dos testes não treponêmicos tendem a ser baixos. Porém, podem ocorrer resultados não reagentes.</p> <p>Em usuários que apresentam sintomas neurais, o exame do líquido (LCR) é indicado, porém nenhum teste isoladamente é seguro para o diagnóstico da neurosífilis.</p> <p>Recomenda-se que o diagnóstico seja feito pela combinação entre a reatividade do teste e o aumento de células e de proteínas no LCR.</p> <p>Para testagem do LCR, o VDRL – que tem alta especificidade – é o exame recomendado, apesar de apresentar baixa sensibilidade (de 30% a 47% de resultados falso-negativos).</p>

Sífilis congênita

Trata-se da infecção do feto em decorrência da passagem do treponema pela placenta. Será mais grave quanto mais recente for a infecção materna.

Segundo estudo realizado em 2004, estima-se que a taxa de prevalência de mulheres portadoras de sífilis no momento do parto seja de 1,6%.

Isso corresponde a aproximadamente 49 mil parturientes infectadas e 12 mil nascidos vivos com sífilis, considerando-se uma taxa de transmissão de 25%, de acordo com estimativa da OMS (www.aids.gov.br).

Na gestação, a sífilis congênita se manifesta com abortamento, nascimentos prematuros ou nascimentos seguidos de morte.

Ao nascer, a criança com sífilis congênita pode apresentar lesões bolhosas, ricas em treponemas, nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, ao redor da boca e do ânus. Mesmo quando não se manifesta com essas características, a infecção congênita pode permanecer latente, vindo a se expressar durante a infância ou mesmo na vida adulta.

A definição da sífilis congênita deve ser feita pelo médico, o qual deve levar em consideração a comparação dos resultados dos testes não treponêmicos da mãe e da criança, os resultados dos exames de imagem e dos sinais clínicos presentes na criança.



Sempre que houver suspeita de sífilis congênita, será preciso fazer VDRL no líquido da criança.

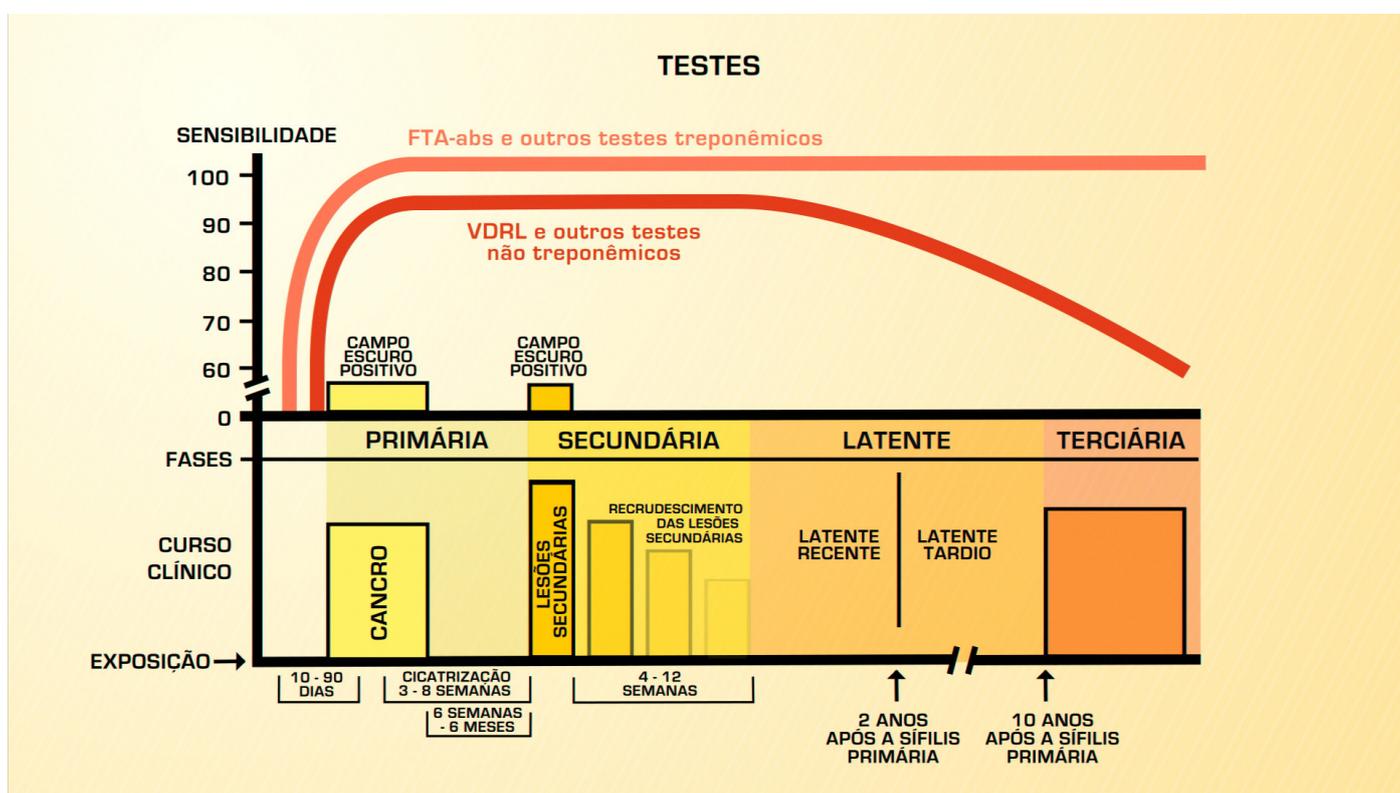


Gráfico 1 - Relação entre os testes para diagnóstico da Sífilis, as fases da doença, o curso clínico da infecção e o tempo.

Fonte: Ministério da Saúde

Diagnóstico da sífilis

O diagnóstico da sífilis depende da associação entre: a história do indivíduo, os dados clínicos e a detecção de antígenos ou anticorpos por meio de testes laboratoriais.

Por isso, é importante conhecer a evolução da doença, as diferentes fases da infecção e o que cada teste disponível é capaz de detectar, a fim de utilizá-los adequadamente.

Note ainda que o diagnóstico da sífilis sempre é realizado em duas etapas: triagem e confirmatória. Na sequência deste curso você conhecerá os procedimentos indicados para a combinação dos testes das duas etapas.

Referências

Ferreira, Luiz Alberto Peregrino. O conceito de contágio de Girolamo Fracastoro nas teses sobre sífilis e tuberculose, 159p. Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2006, p 43. Série Manuais nº 68. 4.ed.