

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE NA ÁREA DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Maria Olívia Adati Francke

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DE SÍFILIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Rio de Janeiro

2020

Maria Olivia Adati Francke

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DE SÍFILIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde na área de Vigilância Sanitária com ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutor: Marisa Coelho Adati

Preceptores: Helena C. B. G. Borges e Álvaro da S. Ribeiro

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Adati Francke, Maria Olivia

Diagnóstico Sorológico de Sífilis: Uma Revisão Integrativa. /
Maria Olivia Adati Francke. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2020.
65 f. : fig. ; graf. ; tab.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde
na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de
Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em
Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em
Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Tutora: Marisa Coelho Adati.

Preceptora: Helena Cristina Baltazar Guedes Borges.

Preceptor: Álvaro da Silva Ribeiro.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Sífilis. 2. Diagnóstico sorológico. 3. Metodologia. I. Título.

Serological Diagnosis of Syphilis: An Integrative Review.

Maria Olivia Adati Francke

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DE SÍFILIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde na área de Vigilância Sanitária com ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovada em: 20 / 02 / 2020.

BANCA EXAMINADORA

Renata Faria de Carvalho (Mestre)

INCQS/Fiocruz (DI)

Mirian Noemi Pinto Vidal (Doutora)

INCQS/Fiocruz (DFT)

Álvaro da Silva Ribeiro (Mestre)

INCQS/Fiocruz (DI)

Marisa Coelho Adati (Doutora) - Tutora

INCQS/Fiocruz (DI)

Helena Cristina Baltazar Guedes Borges (Doutora) - Preceptora

INCQS/Fiocruz (DI)

Aos meus avós,
Dona Mana (*in memoriam*) e Seu Marcílio

AGRADECIMENTOS

À Deus, por Sua graça, misericórdia e amor eternos;

À minha mãe, por me elevar a limites insanos;

Ao LSH, pelos ensinamentos;

Ao INCQS/Fiocruz.

A todos vocês, meu sincero obrigada.

Quem obtém sabedoria ama-se a si mesmo;
Quem acalenta o entendimento prospera.

(Provérbios 19:8)

RESUMO

A sífilis é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, que pode ser adquirida ou congênita. A infecção se divide em diferentes estágios, a saber: primário, secundário, período de latência e terciário. É uma doença que, se não tratada, pode levar à óbito. O diagnóstico é feito através de achados clínicos em conjunto com exames laboratoriais de detecção direta do *T. pallidum* e testes treponêmicos e não-treponêmicos. Os primeiros detectam anticorpos específicos contra antígenos da bactéria, enquanto os segundos detectam anticorpos inespecíficos. Dentre as metodologias utilizadas no diagnóstico sorológico da sífilis, pode-se citar: RPR, VDRL, quimiluminescência, teste rápido, ELISA, western blot, FTA-abs, TPPA e TPHA. No Brasil, a notificação de casos de sífilis adquirida é compulsória desde 2010 e, até o ano de 2018, o número de casos dobrou, passando de 34,1 a 75,8 a cada 100 mil habitantes. O objetivo deste estudo foi laborar uma revisão integrativa de dados sobre métodos de diagnóstico sorológico, testes treponêmicos e não-treponêmicos, para sífilis coletados em diferentes bases de dados, bem como apresentar os resultados obtidos para os atributos de sensibilidade e especificidade. Para extração de estudos, foram utilizadas as bases de dados Scielo, MEDLINE/PubMed e LILACS, obtendo 391 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 12 artigos foram selecionados para compor a revisão. Os valores de sensibilidade encontrados variaram de, aproximadamente, 50% até 100%, enquanto que os de especificidade variaram de, aproximadamente, 20% até 100%.

Palavras-chave: sífilis, metodologias, diagnóstico sorológico

ABSTRACT

Syphilis is an infectious disease caused by the spirochete bacteria *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, which can be acquired or congenital. The infection is divided into different stages, such as: primary, secondary, latency period and tertiary. It is a disease that, if left untreated, can be lethal. The diagnosis consists in clinical findings along with laboratory tests for direct detection of the *T. pallidum* and treponemal and non-treponemal tests. The first detects antibodies against bacteria antigens, while the second detects unspecific antibodies. RPR, VDRL, chemiluminescence, rapid test, ELISA, western blot, FTA-abs, TPPA and TPHA are among the methodologies used in the serological diagnosis of syphilis. In Brazil, notification of acquired syphilis cases has been mandatory since 2010 and, up until 2018, the number of cases doubled, from 34.1 to 75.8 per 100 thousand inhabitants. The aim of this study was to carry out an integrative review of serological diagnosis data of treponemal and non-treponemal tests, for syphilis patients collected in different databases, as well as to show the results obtained for sensitivity and specificity. For the studies extraction, Scielo, MEDLINE / PubMed and LILACS databases were used, obtaining 391 articles. After applying inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected to take part in this review. The sensitivity values found vary from approximately 50% to 100%, while those of specificity vary from approximately 20% to 100%.

Key-words: syphilis, methodology, serological diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Treponema pallidum</i>	14
Figura 2: Cancro primário na superfície da língua.....	16
Figura 3: Lesões secundárias nas palmas das mãos (lesões palmares)	17
Figura 4: Lesões na pele causadas por sífilis congênita	18
Figura 5: Deformações dentárias causadas por sífilis congênita	19
Figura 6: Algoritmo para diagnóstico de sífilis	21
Figura 7: Esquema de floculação no ensaio de RPR	22
Figura 8: Esquema da metodologia de FTA-abs.....	23
Figura 9: Esquema da metodologia de TP-HA.....	23
Figura 10: Esquema da metodologia de ELISA.....	24
Figura 11: Esquema da metodologia de Western Blot	25
Figura 12: Esquema da metodologia de teste rápido	25
Figura 13: Desenvolvimento da resposta sorológica da infecção de sífilis.....	26
Figura 14: Taxa de detecção de sífilis adquirida por 100.000 habitantes.....	28
Figura 15: Tipos de revisão da literatura	32
Figura 16: Esquema das etapas para elaboração de uma revisão integrativa	33
Figura 17: Formulário para extração de dados dos artigos elegíveis para leitura	35
Figura 18: Fluxograma do processo e etapas realizadas na revisão	40
Figura 19: Relação de autores que calcularam o coeficiente kappa, PPV e NPV.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação dos valores de <i>kappa</i> e sua classificação	37
Tabela 2: Resultados das buscas eletrônicas nas três bases de dados, selecionadas no período de 2017 a 2019	38
Tabela 3: Artigos excluídos da revisão e suas respectivas justificativas	41
Tabela 4: Relação de artigos por ano de publicação	43
Tabela 5: Relação de artigos por local de publicação	44
Tabela 6: Relação de estudos em função do tipo de matriz de análise	45
Tabela 7: Frequência de artigos em relação ao número de amostras utilizadas nos estudos.....	46
Tabela 8: Relação dos artigos incluídos nesta revisão quanto ao tipo de amostra, metodologia e valores de sensibilidade e especificidade das metodologias	48
Tabela 9: Frequência de kits analisados em relação as suas metodologias nos artigos estudados	50
Tabela 10: Faixas de sensibilidade e especificidade observadas nas comparações inter- e intra-metodológicas.....	51
Tabela 11: Faixas de sensibilidade das metodologias avaliadas	52
Tabela 12: Faixa de especificidade das metodologias avaliadas.....	53

LISTA DE SIGLAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLIA	Ensaio de Quimiluminescência
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FTA-abs	Absorção de Anticorpo Treponêmico Fluorescente
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MS	Ministério da Saúde
NPV	Valor Preditivo Negativo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
POCT	<i>Point-of-Care Tests</i>
PPV	Valor Preditivo Positivo
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TP-HA	Hemaglutinação do <i>T. pallidum</i>
TP-PA	Aglutinação do <i>T. pallidum</i> em Partícula
TR	Teste Rápido
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WB	Western Blot

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Histórico e Taxinomia	13
1.2 Formas e Estágios da Infecção	15
1.3 Diagnóstico.....	19
1.3.1 <i>Tipos de metodologias para diagnóstico sorológico</i>	22
1.4 Epidemiologia	27
1.5 Tratamento e Prevenção	28
1.6 Justificativa.....	30
2 OBJETIVO	31
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos.....	31
3 METODOLOGIA	32
4.1 Pesquisa e Obtenção de Estudos	33
4.2 Extração de Dados.....	35
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1 Resultados da estratégia de busca	38
5.2 Artigos excluídos	39
5.3 Artigos incluídos	43
5.3.1 <i>Artigos incluídos por ano segundo o período do estudo – 2017 a 2019</i>	43
5.3.2 <i>Artigos incluídos segundo sua localização geográfica</i>	43
5.4 Artigos analisados	45
5.4.1 <i>Artigos analisados quanto as amostras utilizadas no estudo</i>	45
5.4.2 <i>Artigos analisados quanto ao número de amostras analisadas</i>	46
5.4.3 <i>Artigos analisados quanto as diferentes metodologias estudadas</i>	47
5.4.4 <i>Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para os atributos de sensibilidade e especificidade</i>	51
5.4.5 <i>Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para o atributo de sensibilidade</i>	52
5.4.6 <i>Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para o atributo de especificidade</i>	53
5.4.7 <i>Artigos analisados quanto aos demais resultados apresentados</i>	54
6. CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico e Taxinomia

A sífilis é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, que pode ser congênita ou adquirida, seja por contato sexual ou por transfusão sanguínea (CASAS et al., 2018).

A origem da doença é controversa, com teorias pautadas no Velho e Novo Mundos, com duração de mais de 500 anos (ROTHSCHILD, 2005). Uma hipótese sustenta que a infecção era endêmica na América e fora levada à Europa pela tripulação de Cristóvão Colombo; já a segunda hipótese, chamada também de Unitária, apoia-se na ideia de que as treponematoses já existiam no continente europeu, causadas por um único microorganismo que, com o tempo, foi se diferenciando e adquirindo características que permitissem sua sobrevivência e transmissão sexual, desencadeando epidemias durante o século XV (NETO, 2009). Uma terceira teoria prega que a sífilis seria causada por um microorganismo endêmico do continente africano (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Sabe-se hoje que as treponematoses são capazes de deixar marcas específicas nos ossos dos indivíduos acometidos pelas doenças. Estudos em ossadas do período pré-Colombiano mostraram ausência de características sifílicas na Europa, África e Ásia, porém foram identificadas nas Américas em um período entre 2000 e 1800 anos atrás (ROTHSCHILD, 2005).

O termo sífilis, entretanto, surgiu somente em 1530, no poema chamado “*Syphilis sive morbus gallicus*” (do latim – Doença francesa ou sífilis), de Girolamo Fracastoro de Verona, que conta o mito de *Syphilus*, um pastor que amaldiçoou o deus Sol e foi punido com a doença. Entretanto, o termo “sífilis” passou a ser de fato utilizado somente no final do século XVIII (NETO, 2009).

A sífilis é encontrada em todo o mundo e tem períodos de aumento e diminuição de sua incidência – por exemplo, na década de 1940 houve uma diminuição com o início do tratamento com penicilina e aumento da taxa de infecção na década de 1960, com o uso de pílulas anticoncepcionais. Entre os anos de 2000 e 2010, a taxa de incidência de sífilis mais que dobrou e isto reflete na percepção da população que infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) podem ser devidamente controladas somente com o uso de antibióticos e que sexo sem proteção é uma

atividade de baixo risco (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016). Além disso, a infecção pelo *Treponema pallidum* aumenta as chances de transmissão e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BRASIL, 2018).

Alguns autores admitem que redução no orçamento de programas para controle da sífilis, aumento do uso indiscriminado de cocaína por mulheres em idade reprodutiva e aumento da prática de troca de casais, como fatores que levaram ao aumento de casos da doença nos últimos anos (BUCKLEY, 1992).

O *Treponema* é um organismo com estrutura similar às bactérias gram negativas, fina e fortemente enovelada e anaeróbia (Figura 1). Pertence à ordem Spirochaetales que é dividida em quatro famílias e 14 gêneros, sendo somente três causadores de doença em humanos – *Treponema* e *Borrelia* (da família Spirochaetaceae) e *Leptospira* (da família Leptospiraceae). O *Treponema* possui duas espécies capazes de causar infecções em humanos: *T. carateum* e *T. pallidum*, que são morfologicamente idênticos e provocam a mesma resposta imunológica no indivíduo infectado. O primeiro é o agente etiológico da pinta e o segundo possui três subespécies capazes de causar três diferentes doenças, que são: sífilis venérea, causada pelo *T. pallidum pallidum* (referido como *T. pallidum*); sífilis endêmica, causada pelo *T. pallidum endemicum*; e boubá, causada pelo *T. pallidum pertenue* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

Figura 1: *Treponema pallidum*



Fonte: (REHM, 2018)

Apesar de não possuir fatores de virulência evidentes, como toxinas, a bactéria produz lipoproteínas que induzem à resposta inflamatória, causando a destruição tecidual (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). O estudo do sequenciamento genômico do treponema revelou que as proteínas plasmáticas não ficam expostas à superfície da bactéria, mas dentro do microorganismo. Isto impede que a bactéria seja detectada pelo sistema imune do hospedeiro para não ser fagocitada. Entretanto, ela pode aderir às fibronectinas do indivíduo, interagindo diretamente com os tecidos, levando-os à destruição (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

1.2 Formas e Estágios da Infecção

A sífilis adquirida é uma infecção transmitida principalmente por contato sexual de qualquer tipo e possui período médio de incubação de três semanas, mas pode variar de três a 90 dias. Estudos experimentais com seres humanos evidenciou que a inoculação de apenas 57 microorganismos é capaz de causar a infecção que progride para vários estágios reconhecidos, como primário, secundário, período de latência e tardio (PROCOP et al., 2017).

O primeiro, chamado de fase primária ou inicial, é caracterizado pelo surgimento do cancro (ou protossifiloma) (Figura 2), uma pequena úlcera indolor de borda dura rósea ou vermelha, no local da infecção, em até 90 dias após a exposição (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). O exsudato seroso no centro é altamente infeccioso, contendo elevada quantidade de espiroquetas, e é neste momento que as bactérias atingem a corrente sanguínea e sistema linfático, distribuindo-se amplamente pelo corpo. Os sintomas desaparecem em algumas semanas. Muitos portadores não tomam conhecimento da infecção, uma vez que, em mulheres, o cancro se forma no colo do útero e, em homens, o tem formado na uretra, o que dificulta sua visualização (TRABULSI; ALTHERTHUM, 2015).

Figura 2: Cancro primário na superfície da língua



Fonte: (CDC, 2016)

O estágio secundário, apesar de sutil, ocorre muitas semanas após o primário, caracterizando-se por erupções cutâneas de aparência variável e simétrica na pele e membranas mucosas (Figura 3), podendo apresentar também sintomas discretos e incomuns, como febre branda, perda de cabelo, mal-estar, astenia, anorexia e sintomas neurológicos. O dano aos tecidos é decorrente da resposta inflamatória aos imunocomplexos circulantes que se alojam em diversas partes do corpo. As lesões deste estágio também possuem espiroquetas e a transmissão sexual da infecção é muito passível de ocorrer (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Pode ocorrer o surgimento de lesões pápulo-pustulosas que evoluem para necrose e ulceração, acompanhadas de sintomatologia intensa, configurando a sífilis maligna precoce (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Os sintomas desaparecem em torno de três meses, com ou sem tratamento, e a doença progride para o período de latência que dura de dois a quatro anos, não possui sintomas e a transmissão só ocorre verticalmente, chamada de sífilis congênita (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Figura 3: Lesões secundárias nas palmas das mãos (lesões palmares)



Fonte: (CDC, 2016)

A maioria dos casos não progride além do período de latência, mesmo que não haja tratamento, entretanto, em aproximadamente 30% dos casos, o terceiro estágio (ou tardio) pode surgir anos depois. Estudos de acompanhamento da evolução natural da sífilis mostraram que um terço dos pacientes obtém a cura clínica e sorológica e outro terço evolui com reação sorológica não-treponêmica, mas sem apresentar qualquer sintomatologia clínica (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Os sintomas desta fase devem-se às reações imunes às espiroquetas sobreviventes que são poucas, podendo culminar com a sífilis gomata, cardiovascular ou neurosífilis (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). A primeira é caracterizada por lesões granulomatosas, chamadas gomas, principalmente na pele, mucosas e ossos, aparecendo cerca de 15 anos após o contágio. Patologias cardiovasculares, como aneurismas aórticos torácicos, ocorrem em aproximadamente 10% dos casos de sífilis, surgindo aproximadamente 30 anos após a infecção (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). A invasão do treponema nas meninges ocorre rapidamente, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece na maioria dos casos sem tratamento (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Quando a infecção persiste, cerca de 10% da população não tratada, a neurosífilis é estabelecida, ocorrendo uma inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC), o que gera sinais e sintomas, como demência, convulsões, perda de coordenação motora e artropatia neurogênica (artropatia de Charcot) (TRABULSI; ALTHERTHUM, 2015).

A sífilis congênita é uma das formas mais perigosas da doença e ocorre quando há infecção do feto via transplacentária, podendo acontecer durante quaisquer estágios da doença – a taxa de transmissão é de 70 a 100% nos dois primeiros estágios; 40% na fase latente; e 10% na tardia. Nos estágios primário e secundário, a infecção leva ao aborto espontâneo, formação de natimortos ou mortalidade neonatal (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Figura 4: Lesões na pele causadas por sífilis congênita



Fonte: (BRIGHI et al., 2011)

Aproximadamente 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, mas podem apresentar sintomas tardios, principalmente lesões de pele e mucosas (Figura 4), e neurológica, além de deformações ósseas e dentais (Figura 5) (TRABULSI; ALTHERTHUM, 2015). O tratamento da mãe com antibióticos durante os seis primeiros meses de gravidez geralmente é capaz de conter a transmissão (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Figura 5: Deformações dentárias causadas por sífilis congênita



Fonte: (AGARWAL; SHARMA; ANAND, 2017)

A sífilis transmitida por transfusão de sangue é muito rara no Brasil, devido ao rigoroso controle de qualidade do sangue doado (BRASIL, 2015). Nos bancos de sangue, são feitos, obrigatoriamente, testes sorológicos para diversos outros marcadores além da sífilis, como doença de Chagas, hepatites B e C, HIV e HTLV I/II. No caso de reatividade para algum deles, a respectiva bolsa de sangue é bloqueada e, muitas vezes, doadas para laboratórios de pesquisa. (BRASIL, 2004).

1.3 Diagnóstico

Ao contrário de outras infecções bacterianas, a cultura não é uma opção para o diagnóstico do *T. pallidum*. Além de não crescerem em meios sem células e de não serem corados com reagentes simples de laboratório, seu crescimento em células epiteliais de coelho é muito limitado, lento (tempo médio de duplicação de 30 horas) e só pode ser mantido por poucas gerações, devido a limitações metabólicas da bactéria, incluindo a incapacidade de sintetizar lipídeos, todas as purinas, pirimidinas e maioria dos aminoácidos, não possuir as enzimas do Ciclo de Krebs, nem evidências de fosforilação oxidativa (GIACANI; LUKEHART; CENTURION-LARA, 2009).

Foi necessário, então, que outros métodos laboratoriais fossem desenvolvidos para o diagnóstico correto da doença em seus diversos estágios. Eles são divididos em quatro categorias, que são: (1) exame microscópico direto da bactéria, utilizado quando há presença de lesões; (2) testes não-treponêmicos,

usados para triagem; (3) testes treponêmicos que são confirmatórios para a infecção; e (4) testes de detecção direta de antígenos, utilizados em ambientes de pesquisa e como padrão ouro para avaliação de testes (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995).

A escolha do método para diagnóstico laboratorial da sífilis deve considerar a fase evolutiva da doença, bem como evidências clínicas. Na fase primária e em algumas lesões presentes na secundária, o diagnóstico direto, ou seja, visualização do treponema, é o método mais indicado. A sorologia, ou detecção de anticorpos, poderá ser feita somente algumas semanas após o surgimento do cancro (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

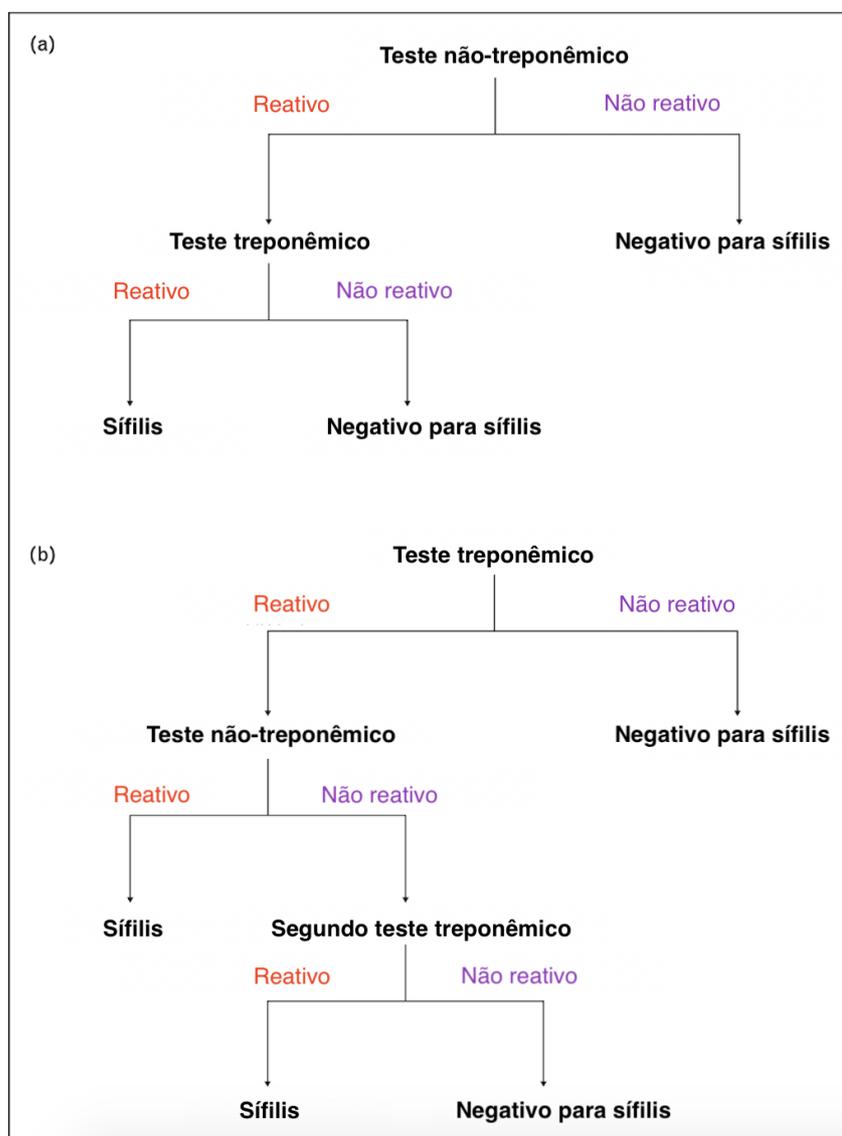
Os métodos de detecção direta não estão amplamente disponíveis e incluem microscopia de campo escuro, amplificação de ácido nucleico (reação em cadeia da polimerase - PCR) e fluorescência direta para detecção de anticorpos do *T. pallidum* (HENAOMARTINEZ; JOHNSON, 2014). Esses testes tem como desvantagem a necessidade de profissionais altamente treinados para sua realização (SHAH; MARFATIA, 2019).

Testes sorológicos são classificados em treponêmicos e não-treponêmicos, baseados no tipo de anticorpo que é detectado. Os primeiros detectam anticorpos específicos contra antígenos do *T. pallidum*, enquanto os outros detectam anticorpos contra antígenos lipídicos provenientes da degradação de células hospedeiras e possivelmente de treponemas. A combinação de dois ou mais testes, sendo pelo menos um treponêmico e outro não, é utilizada para o diagnóstico da sífilis (HENAOMARTINEZ; JOHNSON, 2014).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) preconiza que uma amostra seja primeiramente testada em um teste não-treponêmico e, no caso de reatividade, confirmar com um teste treponêmico – chamado algoritmo tradicional (Figura 6a). Este método é útil e custo-efetivo em pequenos laboratórios e hospitais, onde o volume de amostras diárias não é muito significativo. Porém há limitações, como a realização de um teste com baixa sensibilidade, de operação manual e com leitura de resultado subjetiva. Devido a isto, muitos laboratórios clínicos tem adotado o chamado algoritmo reverso, no qual uma amostra é primeiramente submetida à um teste treponêmico automatizado e, em caso de reatividade, é realizado um teste não-treponêmico. Em caso de discordância, um novo teste treponêmico é realizado (Figura 6b) (BINNICKER, 2012).

Figura 6: Algoritmo para diagnóstico de sífilis

(a) Algoritmo tradicional; (b) Algoritmo reverso



Fonte: Adaptado de (BINNICKER, 2012)

O Ministério da Saúde (MS) preconiza que pelo menos um teste treponêmico e um teste não treponêmico sejam utilizados, mas deixa a critério dos serviços de saúde a escolha do algoritmo de diagnóstico. Quando um teste rápido for utilizado como primeiro teste, deve ser coletado uma amostra de sangue e encaminhá-la para um laboratório para realização de um teste não-treponêmico (BRASIL, 2016).

Apesar dos testes sorológicos serem confiáveis, o diagnóstico de sífilis em pacientes portadores do vírus HIV é mais complicado, uma vez que a taxa de ocorrência de falso-positivos e falso-negativos é maior. Além disso, também podem

apresentar manifestações clínicas atípicas e o desenvolvimento para neurosífilis pode ocorrer de forma mais rápida (HALL; BOLAN, 2006).

1.3.1 Tipos de metodologias para diagnóstico sorológico

Os testes não-treponêmicos normalmente são rápidos, baratos e de simples realização. Utilizam como base a fórmula do teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) que contem quantidades padronizadas de cardiolipina, lecitina e colesterol. Este é um teste de floculação no qual a suspensão de antígenos, quando em contato com amostra que contenha anticorpos inespecíficos, forma grumos que são visualizados em microscópio. O *Rapid Plasma Reagin* (RPR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) são variações do VDRL na qual a reação de floculação é macroscópica (Figura 7). A diferença entre eles é que o RPR utiliza carvão como agente de visualização e o TRUST utiliza um pigmento vermelho de toluidina (RATNAM, 2005). Apesar de suas vantagens, possuem baixa sensibilidade em sífilis primária e latente e alta taxa de falso positivo biológico (população com auto-anticorpos anti-fosfolídeos), além de dependerem do treinamento do profissional para interpretação correta do resultado (SHAH; MARFATIA, 2019).

Figura 7: Esquema de floculação no ensaio de RPR



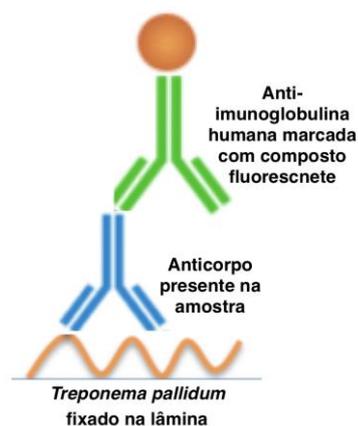
Fonte: Adaptado de (ARYAL, 2019)

Há diversas metodologias para detecção de anticorpos específicos contra antígenos do *T. pallidum*, como teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-abs), aglutinação do *T. pallidum* em partícula (TP-PA), hemaglutinação do *T. pallidum* (TP-HA), ensaio imunoenzimático (ELISA), ensaio de quimiluminescência (CLIA), Western Blot (WB) e teste rápido (TR).

O FTA-abs é a detecção indireta de anticorpos específicos de *T. pallidum* que tem maior sensibilidade e especificidade no estágio inicial da infecção (SHAH; MARFATIA, 2019). Uma suspensão de bactérias mortas fixadas em lâmina entra em

contato com o soro do paciente e, caso anticorpos estejam presentes, eles se ligam aos treponemas (Figura 8). Um conjugado anti-imunoglobulina humana fluorescente é adicionado e o teste é lido em um microscópio de luz UV (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995).

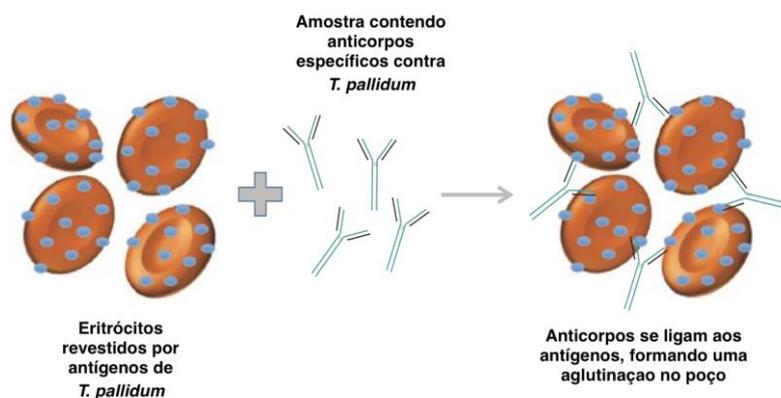
Figura 8: Esquema da metodologia de FTA-abs



Fonte: (Da autora, 2020)

O TP-HA utiliza eritrócitos de ovelha ou peru revestidos com antígenos do *T. pallidum* que aglutinam com anticorpos presentes no soro do paciente, impedindo que formem um botão no fundo do poço (Figura 9). O resultado positivo é interpretado se houver uma coloração rosa uniforme e, do contrário, um precipitado vermelho (LUGER, 1981). O ensaio de TP-PA tem o mesmo princípio do TP-HA, mas utiliza partículas sensibilizadas com antígenos do *T. pallidum*, ao invés de eritrócitos.

Figura 9: Esquema da metodologia de TP-HA

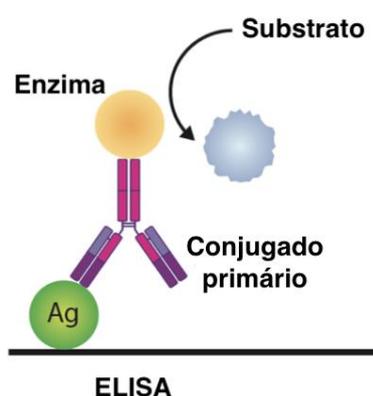


Fonte: Adaptado de (ALHABBAB, 2018)

Em um ensaio de ELISA, anticorpos presentes na amostra se ligam à antígenos da bactéria fixadas nos poços de uma placa. Uma enzima é adicionada à reação e produz cor, caso se ligue ao complexo antígeno-anticorpo (Figura 10). Este ensaio tem a vantagem de ser semi automatizado, diminuindo a subjetividade do operador (SHAH; MARFATIA, 2019).

Ensaio de quimiluminescência (*chemiluminescence immuno assay* - CLIA) tem o mesmo princípio do ELISA, porém totalmente automatizado e, ao invés de utilizar uma placa de 96 poços, são utilizadas micropartículas paramagnéticas revestidas por antígenos. Anticorpos presentes na amostra se ligam aos antígenos e um conjugado, normalmente derivado do isoluminol, capaz de se ligar ao complexo antígeno-anticorpo e emitir luz, é adicionado. A intensidade da luz é medida por um computador (KNIGHT; CRUM; HARDY, 2007).

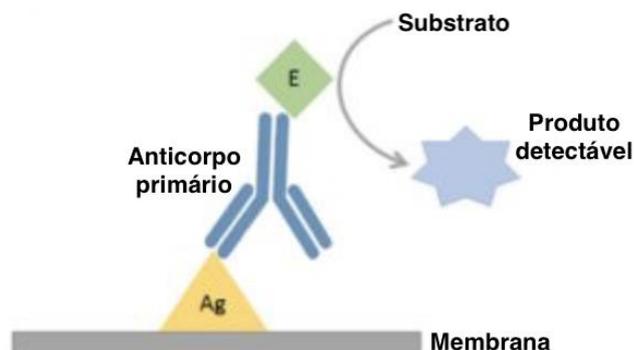
Figura 10: Esquema da metodologia de ELISA



Fonte: Adaptado de (SALAZAR et al., 2017)

O ensaio de WB utiliza como princípio uma membrana sensibilizada com diferentes proteínas do patógeno separadas por peso molecular utilizando a técnica de eletroforese (WICHER; HOROWITZ; WICHER, 1999). Ao se ligar com anticorpos presente na amostra, as tiras são tratadas com uma enzima de forma a surgir bandas coloridas no local onde houve ligação. Uma combinação específica de bandas coradas é considerado positivo (Figura 11) (“Western Blot”, 2014).

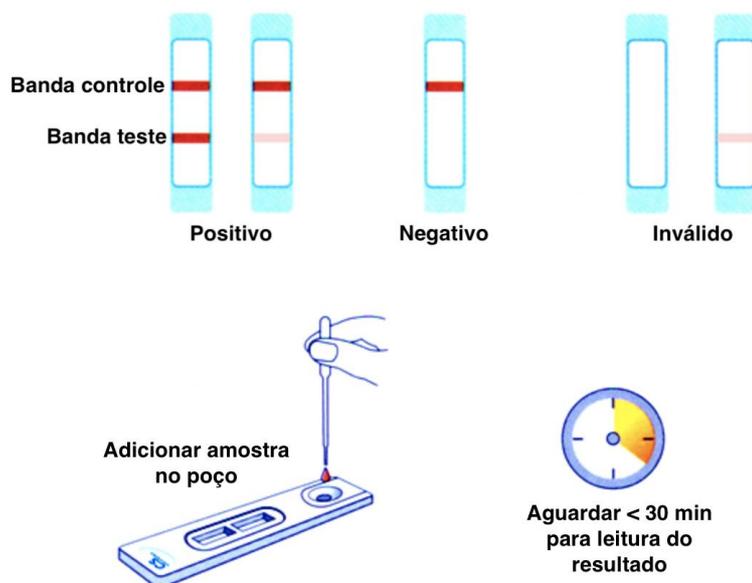
Figura 11: Esquema da metodologia de Western Blot



Fonte: Adaptado de ("Western Blot", [s.d.])

Nos últimos anos tem sido muito discutida a implementação de testes realizados na beira do leito, ou *point-of-care tests* (POCT), também chamados de testes rápidos. Estes são baseados na utilização de tiras de nitrocelulose sensibilizadas com antígenos da bactéria que, em contato com anticorpos, produz uma banda colorida (Figura 12). São testes simples, rápidos (máximo de 30 minutos para obter o resultado), baratos, não requerem mão de obra especializada nem condições controladas de laboratório.

Figura 12: Esquema da metodologia de teste rápido

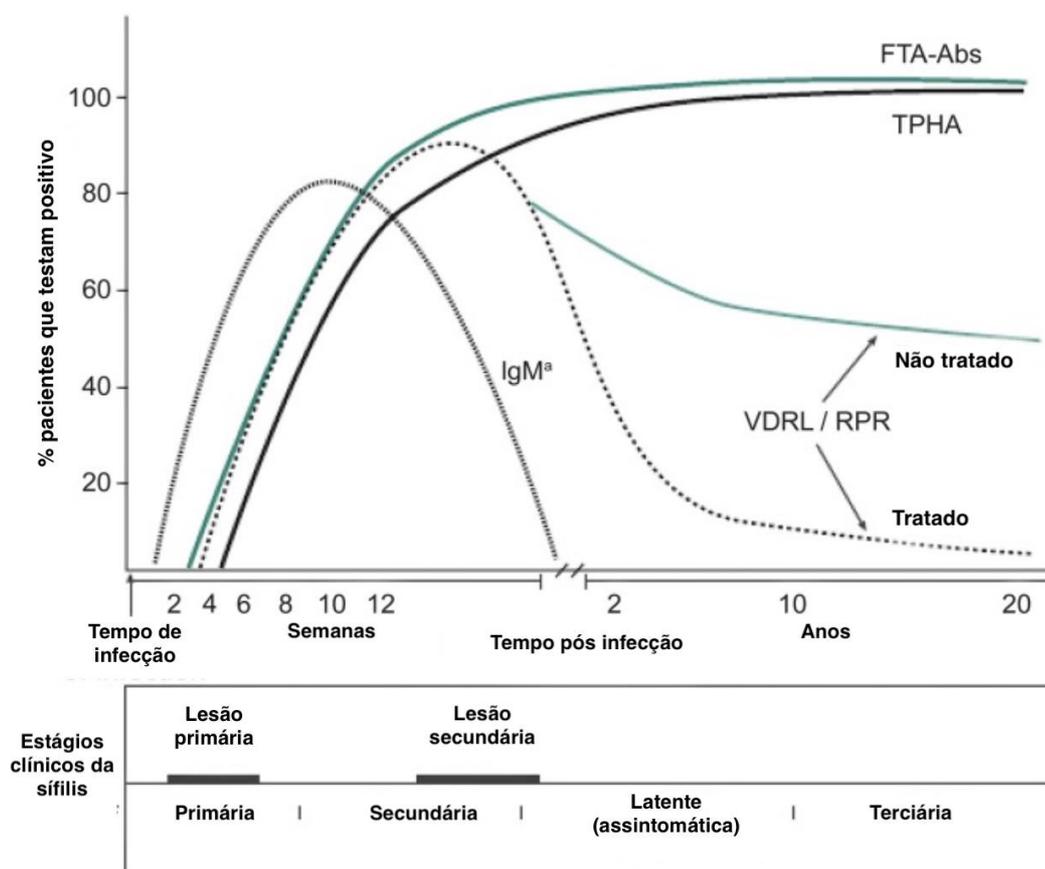


Fonte: Adaptado de ("Syphilis (TP) Rapid Test Kits", [s.d.])

A Figura 13 ilustra o surgimento das respostas sorológicas durante a infecção de sífilis. Aproximadamente duas semanas após a infecção é possível detectar

anticorpos IgM, que persistem somente por mais algumas semanas. Aproximadamente na quarta semana, anticorpos não treponêmicos surgem, tendo seu pico no terceiro mês após a infecção inicial. Caso a infecção não seja tratada, os testes de VDRL e RPR persistem na positividade; caso contrário, os títulos de anticorpos inespecíficos caem para níveis indetectáveis (HENAO-MARTINEZ; JOHNSON, 2014). Estes testes são bons parâmetros para identificação tanto de infecção ativa ou reinfecção, como também de resposta ao tratamento antimicrobiano. Em contrapartida, os títulos de anticorpos IgG específicos, que surgem juntamente com os inespecíficos, persistem ao longo da vida do indivíduo e, conseqüentemente, os testes treponêmicos sempre acusarão como reativos, mesmo que a infecção tenha sido devidamente tratada. Esta metodologia é útil para identificação de sífilis latente e terciária (RATNAM, 2005). Por estas razões, é recomendado que, caso uma amostra seja positiva no teste treponêmico durante a realização do algoritmo reverso, um teste não treponêmico seja realizado também para distinguir uma infecção antiga (HENAO-MARTINEZ; JOHNSON, 2014).

Figura 13: Desenvolvimento da resposta sorológica da infecção de sífilis



Fonte: Adaptado de HENAO-MARTINEZ; JOHNSON, 2014

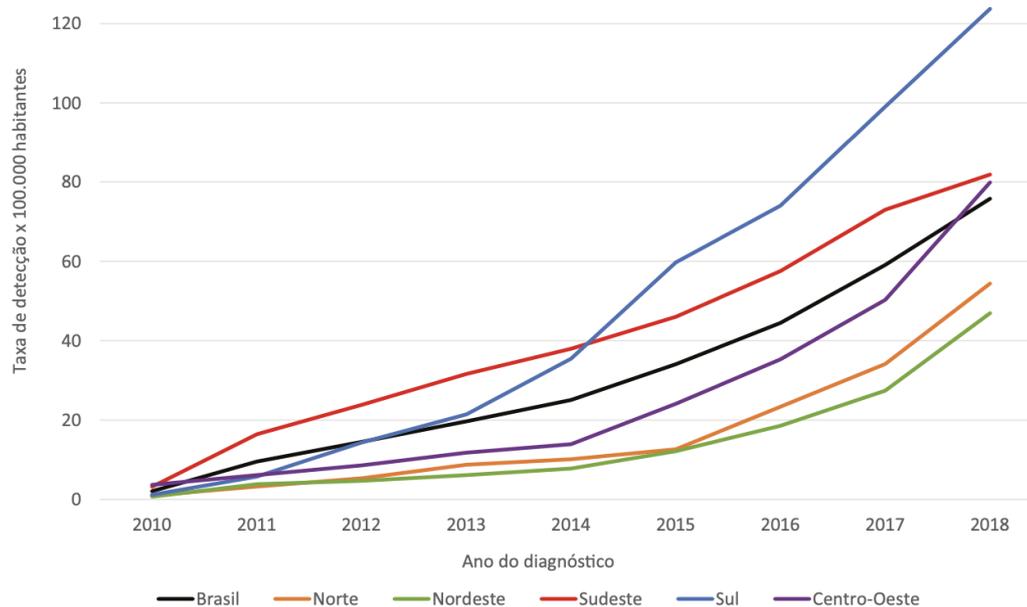
1.4 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, por dia, no mundo, ocorra um milhão de casos de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) curáveis, como sífilis, gonorreia, clamídia e tricomoníase, que aumentam, de duas a cinco vezes, o risco de adquirir ou transmitir o vírus HIV (BRASIL, 2018; WOOD; GUDKA, 2018). Quanto a sífilis, especificamente, a OMS estima que ocorra aproximadamente 5,6 milhões de novos casos a cada ano e 18 milhões de casos da doença estabelecida pelo menos uma vez. Os grupos de risco são homens que fazem sexo com homens, homens de 15 a 54 anos e mulheres de 15 a 30 anos de idade, sendo a maior prevalência, tanto para homens quanto para mulheres, notada em países em desenvolvimento, principalmente os do continente africano (WOOD; GUDKA, 2018).

É uma infecção que, se não tratada, pode levar à óbito e, em casos da doença no período gestacional, leva à mais de 300.000 mortes fetais e neonatais por ano no mundo, além de aumentar o risco de morte prematura em 215.000 crianças (BRASIL, 2018). A maioria dos recém-nascidos com sífilis não apresenta sintomas, porém se houver o tratamento correto, pode levar à surdez, deformações dentárias e na ponte nasal. (WOOD; GUDKA, 2018)

No Brasil, a notificação de sífilis congênita em todo o território nacional tornou-se compulsória por meio da Portaria nº 542/1986; da sífilis em gestante, em 2005, pela portaria nº 33/2005; e a da sífilis adquirida por meio da Portaria nº 2472/2010; porém foi somente em 2016 que a sífilis foi declarada como um grave problema de saúde pública. No período de 2010 a 2018, observou-se um aumento considerável na taxa de detecção de sífilis adquirida no Brasil, que passou de 34,1 para 75,8 casos de sífilis adquirida por 100.000 habitantes. Conforme a Figura 14, no país, entre os anos de 2017 a 2018, houve um aumento de 28,3% (de 59,1 para 75,8 casos a cada 100 mil habitantes); 59,3% na Região Norte (de 34,1 para 54,4 casos a cada 100 mil habitantes); 71,1% no Nordeste (de 27,4 para 46,9 casos a cada 100 mil habitantes); 12,2% no Sudeste (de 73,0 para 81,9 casos a cada 100 mil habitantes); 24,9% no Sul (de 99,1 para 123,7 casos por 100 mil habitantes); e 58,9% no Centro-Oeste (de 50,3 para 79,9 casos por 100 mil habitantes). Somente no ano de 2018, foram notificados um total de 158.051 casos, aproximadamente 50 mil a mais que o ano anterior, com 119.800 casos. (BRASIL, 2019).

Figura 14: Taxa de detecção de sífilis adquirida por 100.000 habitantes



Fonte: Boletim Epidemiológico Sífilis 2019

O aumento do número de notificações de infecção por sífilis pode ser atribuído tanto ao aprimoramento do sistema de vigilância quanto ao aumento do uso de testes rápidos. Apesar de ser uma doença com sucesso de cura, ainda assim é considerada perigosa pelo alto índice de transmissão e risco de morte e, por isso, é importante o correto diagnóstico e tratamento. (BRASIL, 2018)

1.5 Tratamento e Prevenção

Com o surgimento de epidemias de sífilis no período renascentista, o primeiro tratamento dito eficaz era feito com mercúrio, topicamente, e foi utilizado para este fim por cerca de 450 anos (NETO, 2009). No final do século XIX, sais de bismuto foram introduzidos como forma de tratamento por serem menos tóxicos que o mercúrio e possuírem o mesmo efeito bactericida. Em 1908, o cientista alemão Paul Ehrlich (1854-1915) recebeu o prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia por sua descoberta da Arsfenamina, um composto de arsênio, comercializada sob a marca Salvarsan, também denominada Composto 606, por ter sido descoberta depois de 606 experimentos fracassados. A Neosalvarsan, uma molécula derivada da Salvarsan, porém menos tóxica e mais hidrossolúvel, e ambas foram utilizadas no

tratamento da sífilis, até serem substituídas pela penicilina, na década de 1940 (TAMPA et al., 2014).

Em 1928, Alexander Fleming (1881-1955) descobriu acidentalmente a penicilina que veio se tornar o principal tratamento para a infecção por *T. pallidum*, utilizada até os dias atuais (TAMPA et al., 2014). Apesar de ser uma infecção facilmente curável durante os primeiros estágios, a injeção de penicilina G benzatina no organismo não é capaz de reverter os danos previamente causados pela bactéria. Combinações de preparações do antibiótico, como penicilina G benzatina e penicilina G procaína, não são apropriadas para o tratamento da sífilis, uma vez que não fornecem a concentração plasmática necessária do ativo capaz de destruir os treponemas viáveis. Para o caso de indivíduos alérgicos à penicilina, pode-se utilizar doxiciclina, tetraciclina e ceftriaxona, para tratamento de neurosífilis, sempre com acompanhamento clínico e laboratorial. O tratamento de gestantes também é feito com penicilina G, único antibiótico comprovadamente capaz de impedir a transmissão fetal e, no caso de histórico alérgico, é recomendado, tanto pelos *guidelines* nacional (BRASIL, 2016) e internacionais (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC – e europeu), que seja feita a dessensibilização da mãe (CDC, 2017). O uso de tetraciclina, neste caso, é contraindicado devido à possíveis efeitos no feto – estudos em animais mostraram anormalidades no crescimento ósseo e descoloração dentária (PARKES et al., 2004).

O objetivo principal do controle da sífilis é a prevenção de novos casos e interrupção da cadeia de transmissão. Para evita-la, é necessário tanto a detecção precoce da infecção, bem como o tratamento correto do paciente e seus parceiros (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). O controle e prevenção são feitos pela informação e promoção prática sexual segura e tratamento de indivíduos infectados e seus respectivos parceiros (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

As características da sífilis a tornam favorável para controle por vacinação, principalmente em locais de alta incidência desta infecção. Apesar de extraordinários esforços empregados nas últimas décadas no estudo da imunologia e patogênese da sífilis, uma vacina eficaz e prática ainda não foi desenvolvida com sucesso. Um dos principais motivos disto é a capacidade do treponema escapar do sistema imunológico do hospedeiro (GIACANI; LUKEHART; CENTURION-LARA, 2009).

1.6 Justificativa

É inegável e preocupante o aumento vertiginoso da incidência de sífilis no Brasil e no mundo. A OMS estima que haja 5,8 milhões de casos de sífilis por ano em todo o globo, enquanto que, no Brasil, houve um aumento de aproximadamente 2 vezes entre os anos de 2010 e 2018.

A infecção pelo *Treponema pallidum*, além de perigosa e muitas vezes silenciosa, aumenta as chances de infecção e transmissão do HIV que, por conseguinte, pode levar à aceleração para o estágio de neurosífilis. Por isso, é de extrema importância o correto diagnóstico e posterior tratamento.

O diagnóstico da sífilis envolve a interpretação de evidências clínicas, juntamente com a realização de testes sorológicos treponêmicos e não-treponêmicos, que utilizam diferentes metodologias como ELISA, Western Blot, VDRL, RPR, CLIA, FTA-abs, TPHA, TPPA e TR.

O presente trabalho tem por finalidade, portanto, a elaboração de uma revisão integrativa da literatura já existente quanto às diferentes metodologias sorológicas de diagnóstico, sejam elas treponêmicas ou não-treponêmicas, bem como uma comparação entre elas.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Elaborar uma revisão integrativa de dados sobre métodos de diagnóstico sorológico, testes treponêmicos e não-treponêmicos, para sífilis coletados em diferentes bases de dados, bem como apresentar os resultados obtidos para os atributos de sensibilidade e especificidade.

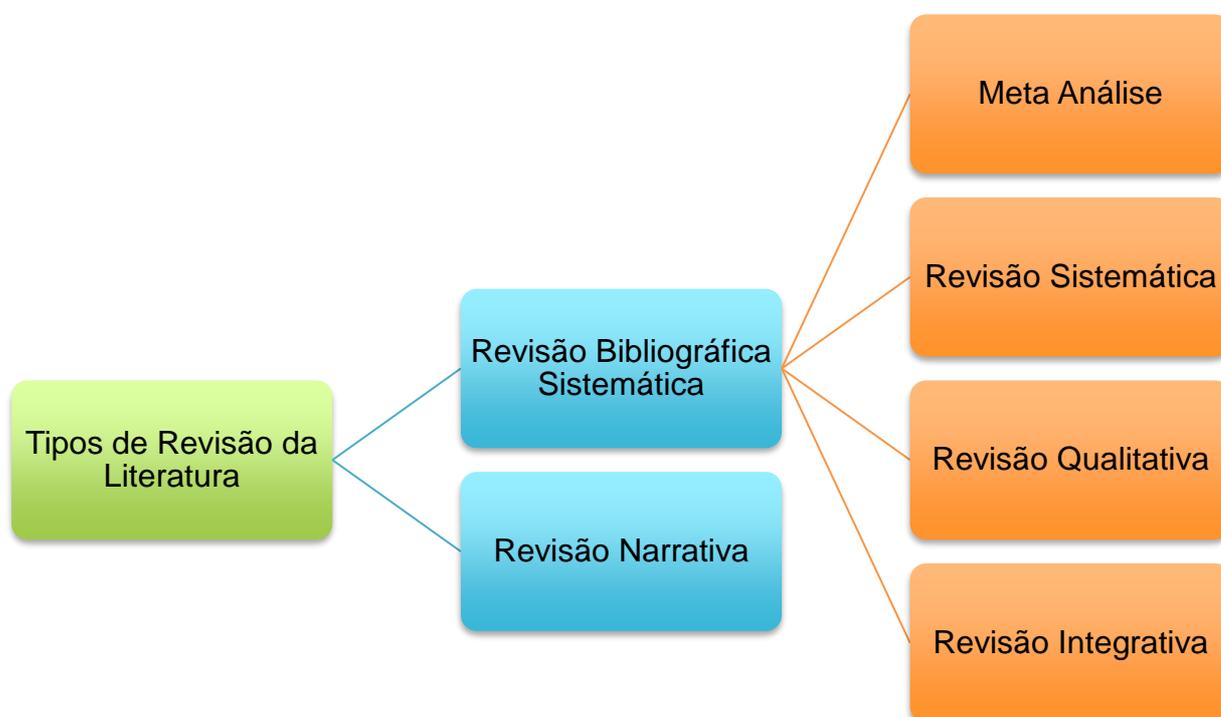
2.2 Objetivos específicos

- Mapear produções científicas sobre métodos de diagnóstico laboratorial de sífilis, levando em consideração:
 - Os anos de publicação;
 - Ao número de amostras utilizadas no estudo;
 - A matriz de análise utilizada.
- Selecionar dados relevantes e novas tecnologias empregadas para a detecção da infecção;
- Identificar as diferentes metodologias para o diagnóstico da sífilis;
- Resumir, analisar criticamente e apresentar os dados obtidos;
- Apresentar os resultados referentes aos atributos de sensibilidade e especificidade.

3 METODOLOGIA

Dentre os tipos de revisão da literatura, os artigos podem ser categorizados como uma revisão narrativa ou uma revisão bibliográfica sistemática. Esta, por sua vez, ramifica-se em; meta análise, revisão sistemática, revisão qualitativa e revisão integrativa, que será utilizada neste trabalho, como ilustrado na figura 15 (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011)

Figura 15: Tipos de revisão da literatura



Fonte: (Da autora, 2020).

A revisão integrativa tem como pilar a Prática Baseada em Evidência (PBE), abordagem que incorpora provas científicas disponíveis aplicadas na resolução de problemas. Este tipo de revisão pode ser definido como um sumário da literatura já existente sobre um conceito específico, na qual a pesquisa realizada é resumida e analisada. Há seis etapas para sua realização, são elas: (1) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (3) identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; (4) categorização dos estudos; (5) análise e interpretação dos resultados; e (6) síntese

do conhecimento e apresentação da revisão (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003), como ilustrado na figura 16 abaixo.

Figura 16: Esquema das etapas para elaboração de uma revisão integrativa



Fonte: (Da autora, 2020).

4.1 Pesquisa e Obtenção de Estudos

A estratégia de busca foi feita de forma que permitisse a identificação de todos os estudos relevantes à pergunta da pesquisa, incluindo somente artigos nos idiomas inglês e português, não havendo restrição quanto ao país de realização dos mesmos. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2017 e 2019, utilizando filtros de busca específicos, durante o mês de janeiro do ano de 2020. Buscas manuais também foram feitas nas listas de referências dos artigos elegíveis para identificar mais estudos pertinentes ao trabalho.

Para extração de estudos, foram utilizadas as bases de dados Scielo (<https://scielo.org/en/>), MEDLINE/PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>), com as seguintes palavras-chave: *syphilis*, *serological diagnosis*, *methodology HIV*, *Lyme*, *hepatitis*, *PCR*, *Borrelia*, *Chagas* e

congenital, juntamente com os operadores booleanos AND e NOT. As palavras-chave foram utilizadas nos idiomas português e inglês, isto é, sífilis, diagnóstico sorológico, metodologia, HIV, Lyme, hepatite, PCR, Borrelia, Chagas e congênita.

Os artigos foram examinados para elegibilidade com base no título e resumo e, caso considerados potencialmente relevantes, foram obtidos integralmente para posterior avaliação. Para que um estudo fosse incluído nesta revisão, deveria seguir todos os seguintes critérios de inclusão:

- Ser um artigo completo;
- Comparar entre pelo menos duas metodologias de diagnóstico para sífilis;
- Apresentar cálculos de sensibilidade e especificidade do método estudado;
- Avaliar metodologias que são utilizadas no Brasil;
- Discriminar a matriz de análise utilizada (soro, plasma ou sangue total).

Nesta revisão, foram excluídos os artigos que apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios:

- Estudos de caso;
- Carta ao editor;
- Resumo para congresso;
- Estudo ou comparação de algoritmo de diagnóstico;
- Estudo de metodologia desenvolvida *in house*;
- População estudada portadora do vírus HIV em sua totalidade;
- Equívoco metodológico;
- Metodologia ausente no mercado brasileiro;
- Matriz de análise utilizada diferente de soro, plasma ou sangue total;
- Sífilis associada a outras infecções, como Doença de Chagas, Doença de Lyme e hepatites.

Todos os artigos que se adequaram aos critérios de inclusão foram meticulosamente lidos e estudados por completo e incluídos nesta revisão. Quando a leitura dos textos revelou o descumprimento de um dos critérios de inclusão ou a presença de um ou mais critérios de exclusão, o artigo foi removido do escopo deste trabalho e o motivo foi registrado.

4.2 Extração de Dados

Visando a minimização de erros durante a extração dos dados apresentados em cada artigo lido, a autora criou um formulário padrão, representado na Figura 17. Um formulário foi preenchido por artigo selecionado para compor este trabalho.

Figura 17: Formulário para extração de dados dos artigos elegíveis para leitura

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS

A. Identificação

Título do artigo:
Título do periódico:
Autores:
País:
Idioma:
Ano de Publicação:

B. Características metodológicas do estudo

Tipo de pesquisa:
Objetivo:
Amostra (quantidade e características relevantes):
Tratamento de dados:

C. Resultados

Sensibilidade:
Especificidade:
Outros cálculos:
Recomendações:

D. Rigor metodológico

Clareza na identificação da trajetória metodológica:
Identificação de limitações ou vieses:

Os dados coletados nesta etapa permitiram a identificação geral do artigo, com informações referentes ao título, revista no qual foi publicado, nome dos autores, país no qual o estudo foi realizado, idioma do texto e ano de publicação. O formulário contemplou também informações pertinentes às características metodológicas utilizadas pelos autores e os resultados obtidos, como qual tipo de pesquisa utilizada, objetivo do estudo, dados da amostragem utilizada, tratamento de dados realizado, porcentagens calculadas de sensibilidade e especificidade da metodologia estudada, possíveis recomendações dos autores, se houve ou não clareza na trajetória metodológica e identificação de limitações ou vieses no trabalho.

Todos os trabalhos selecionados para compor esta revisão tiveram um delineamento experimental e os resultados obtidos foram tratados estatisticamente para gerar dados numéricos de sensibilidade e especificidade. Além disso, todos também foram capazes de descrever com clareza a trajetória metodológica traçada, informando cada etapa desenvolvida no estudo.

Os artigos foram analisados frente as diferentes metodologias estudadas e os resultados apresentados dos atributos de sensibilidade e especificidade calculados para cada teste. As marcas dos kits para diagnósticos foram codificadas de acordo com a metodologia de cada uma, sendo adicionado um numeral, logo, metodologias iguais com números iguais indicam produtos iguais.

Entretanto alguns autores calcularam, além da sensibilidade e especificidade, valores do coeficiente kappa, valor preditivo positivo (*positive predictive value* – PPV) e valor preditivo negativo (*negative predictive value* – NPV).

Sensibilidade pode ser definida como a habilidade do teste apresentar o resultado positivo quando o indivíduo está doente, ou seja, a taxa de verdadeiro positivo, conforme a Equação 1 (PARIKH et al., 2008).

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiro positivo}}{\text{Verdadeiro positivo} + \text{Falso negativo}} \times 100 \text{ (Eq. 1)}$$

Especificidade pode ser definida como a habilidade do teste de classificar um indivíduo como não doente, ou seja, a probabilidade do resultado ser negativo quando o paciente não está doente, conforme a Equação 2 (PARIKH et al., 2008).

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Verdadeiro negativo}}{\text{Verdadeiro negativo} + \text{Falso positivo}} \times 100 \text{ (Eq. 2)}$$

Na pesquisa médica, o grau de concordância entre duas metodologias distintas é frequentemente avaliado com uma medida chamada coeficiente kappa, ou kappa de Cohen. O cálculo é feito através de uma tabela de contingência 2x2 na qual as porcentagens dos resultados de cada metodologia em relação ao total de amostras são relacionadas através de cálculos de soma e multiplicação. Os valores de kappa variam de 0 a 1 e são classificados como medíocre (< 0,2), razoável (0,21 - 0,4), moderado (0,41 - 0,6), bom (0,61 - 0,8) e muito bom (0,81 - 1,0), conforme apresentado na Tabela 1 abaixo (KWIECIEN; KOPP-SCHNEIDER; BLETTNER, 2011).

Tabela 1: Relação dos valores de *kappa* e sua classificação

Valor de kappa	Classificação da concordância
< 0,2	Medíocre
0,21-0,4	Razoável
0,41-0,6	Moderada
0,61-0,8	Boa
0,81-1,0	Muito boa

Fonte: Adaptado de (KWIECIEN; KOPP-SCHNEIDER; BLETTNER, 2011)

O valor preditivo positivo é um numeral em porcentagem que, indica o quanto um teste é capaz de afirmar que seus resultados positivos são realmente positivos (Equação 3). Quanto mais próximo esse valor for de 100, maior a probabilidade dos resultados deste teste serem verdadeiros positivos, isto é, a amostra ter resultado positivo e o paciente ter a doença. Da mesma forma, o valor preditivo negativo indica o quanto o teste é capaz de apresentar um resultado negativo quando a amostra é verdadeira negativa (Equação 4), isto é, a amostra ter resultado negativo e o paciente não estar doente (PARIKH et al., 2008).

$$PPV = \frac{\text{Verdadeiro positivo}}{\text{Verdadeiro positivo} + \text{Falso positivo}} \times 100 \text{ (Eq. 3)}$$

$$NPV = \frac{\textit{Verdadeiro negativo}}{\textit{Verdadeiro negativo} + \textit{Falso negativo}} \times 100 \textit{ (Eq. 4)}$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados da estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas em três bases de dados eletrônicas selecionadas, empregando, primeiramente, a combinação “*syphilis AND serological diagnosis AND methodology*”, durante o período de 2010 a 2019. Também foram utilizadas as palavras-chave em português – sífilis AND diagnóstico sorológico AND metodologia. Foram obtidos 5.540 resultados e, refinando a busca pela exclusão de citações, foi obtido um total de 5.510 estudos.

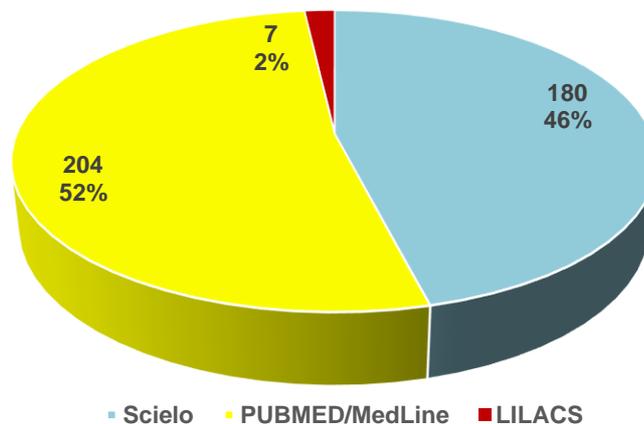
O segundo passo foi adicionar o operador NOT e as demais palavras-chave: “*syphilis AND serological diagnosis AND methodology NOT HIV NOT Lyme NOT hepatites NOT PCR NOT Borrelia NOT Chagas NOT congenital*”. Da mesma forma, a pesquisa foi feita utilizando as palavras-chave em português – sífilis AND diagnóstico sorológico AND metodologia NOT HIV NOT Lyme NOT hepatite NOT PCR NOT Borrelia NOT Chagas NOT congênita. O período de tempo também foi reduzido para 2017 a 2019, obtendo 419 estudos. A busca foi refinada mais uma vez, incluindo somente os textos nos idiomas inglês e português, resultando um total de 391 artigos (Tabela 2 e Gráfico 1).

Tabela 2: Resultados das buscas eletrônicas nas três bases de dados, selecionadas no período de 2017 a 2019

Base de dados	Resultados
Scielo	180
PUBMED/MedLine	204
LILACS	7
Total	391

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 1: Distribuição das bases de dados



Fonte: (Da autora, 2020)

A base de dados PUBMED/MedLine contribuiu com o maior número de artigos identificados, totalizando 52,2% (204/391); seguida pela base Scielo, com 46,0% (180/391); e, por fim, a LILACS, com 1,8% (7/391) do total de artigos identificados.

5.2 Artigos excluídos

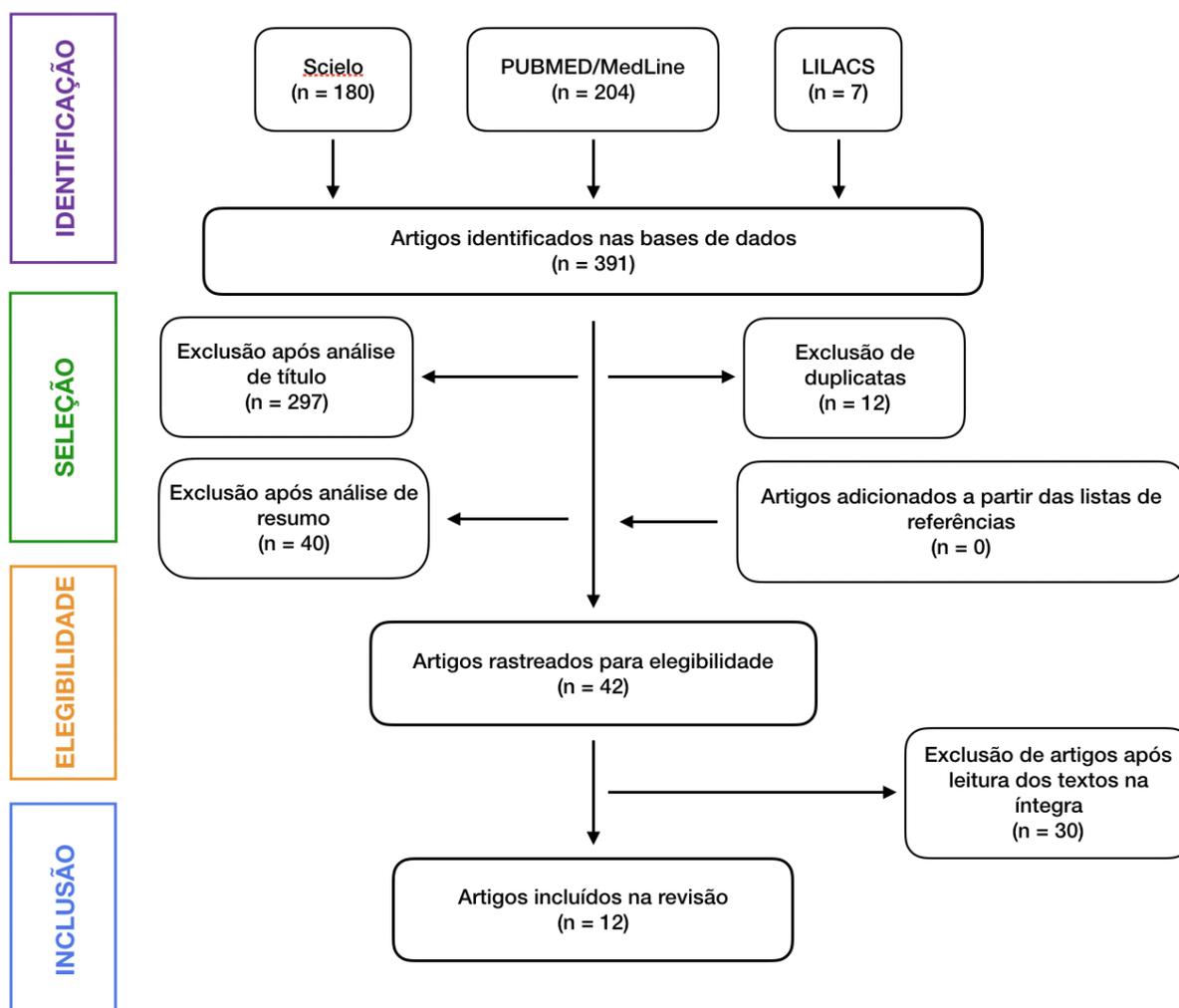
Todos os 391 títulos foram lidos e 297 estudos foram excluídos devido à discrepância em relação ao escopo do trabalho. Dos 94 restantes, foi constatado que 12 deles estavam em duplicata, restando apenas 82 estudos para posterior leitura de seus resumos. Após esta etapa, 40 artigos foram excluídos por não apresentarem informações pertinentes e, por fim, 42 artigos foram lidos na íntegra para a seleção final dos que integraram este trabalho. Foram excluídos 30 artigos após a leitura completa dos textos por apresentarem um ou mais critérios de exclusão ou por não contemplarem os critérios de inclusão.

Sendo assim, esta revisão foi composta por 12 artigos, que representam 3,1% (12/391) do total de estudos identificados nas bases de dados e 28,6% (12/42) dos estudos elegíveis para leitura dos textos completos.

As listas de referência dos 42 artigos lidos na íntegra foram avaliadas visando a inclusão de mais algum estudo nesta revisão. Entretanto, após meticulosa análise, foi constatado que tais itens não eram elegíveis para compor o arcabouço teórico deste estudo.

A Figura 18 é um fluxograma que detalha todo o processo e etapas realizadas na elaboração desta revisão.

Figura 18: Fluxograma do processo e etapas realizadas na revisão



Fonte: (Da autora, 2020)

A Tabela 3 e Gráfico 2 relacionam os 30 artigos que, após a leitura dos textos na íntegra, foram excluídos e suas respectivas justificativas de exclusão.

Tabela 3: Artigos excluídos da revisão e suas respectivas justificativas

Autor, Ano	Justificativa para exclusão
PRON'KINA et al., 2018	Líquido céfalo-raquidiano como matriz de análise
MARKS et al., 2018	Estudo de caso
THILAKAVATHI, 2016	Publicação no ano de 2016
SANFILIPPO; FREEMAN; SCHMITZ, 2018	Carta ao Editor
MILETIC et al., 2018	Resumo para congresso
CASTRO; MARTINS-PEREIRA, [s.d.]	Capítulo de livro
SONMEZ; SEZEN; KILIC, 2019	Equívoco metodológico
TAO et al., 2017	Ausência de discriminação da matriz de análise
OSBAK et al., 2019	População estudada portadora do HIV
TSUBOI et al., 2018	
SANFILIPPO; FREEMAN; SCHMITZ, 2018a	Metodologia ausente no Brasil (RPR ou TPHA automatizado)
OSBAK et al., 2017	
ACHARYA et al., 2019	
GAMBIEZ et al., 2019	Não apresenta dados de sensibilidade e especificidade
TESFAZGHI et al., 2018	
NINAMA; DEDUN, 2018	
ABDALLA; BALLA, 2018	
SANDES et al., 2017	
SHAIKH; MEHTA; SHAH, 2017	
GOZA et al., 2017	
AKÇAKANAT et al., 2018	
LEE et al., 2019	Não compara metodologias de diagnóstico
MURAI et al., 2019	
SHAH; MARFATIA, 2019	
HAMILL et al., 2018	
RUNINA et al., 2018	
SACHDEV et al., 2018	Erro de amostragem
KALE et al., 2018	
MASENGA et al., 2018	
PATHAK et al., 2018	

Fonte: (da autora, 2020)

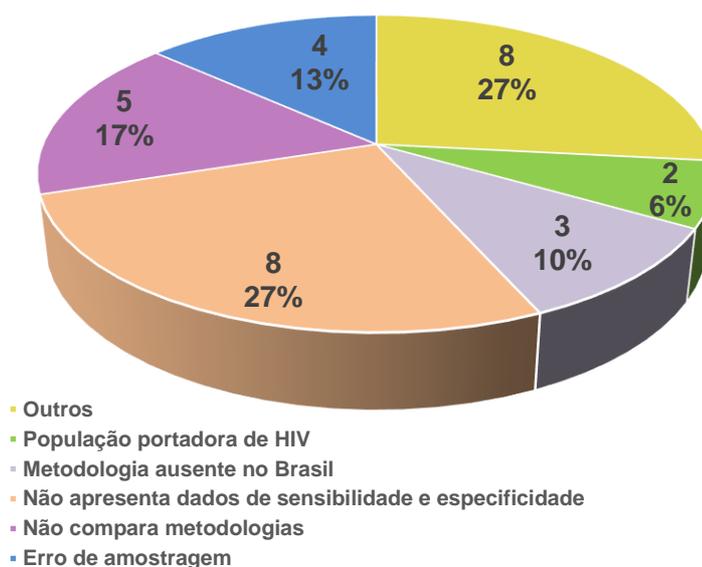
A maior causa de exclusão, 26,7% (8/30), foi por não apresentarem as porcentagens de sensibilidade e especificidade da metodologia estudada. A segunda maior causa de exclusão, compreendendo 16,7% (5/30), foi a ausência de comparação entre metodologias para diagnóstico da sífilis. Quatro artigos, 13,4% (4/30), foram excluídos por conterem erros de amostragem. Metodologia sem

registro ou qualificação no Brasil e utilização de amostras provenientes de população portadora de HIV foram motivos de exclusão de cinco artigos, três e dois, respectivamente, 10,0% (3/30) e 6,8% (2/30). As demais justificativas (8/30, 26,7%) que levaram à exclusão de artigos foram:

- carta ao editor (3,3%, n = 1);
- resumo para congresso (3,3%, n = 1);
- capítulo de livro (3,3%, n = 1);
- publicação do artigo fora do período de 2017 a 2019 (3,3%, n = 1);
- matriz de análise utilizada diferente de soro, plasma ou sangue total ou capilar (3,3%, n = 1);
- estudo de caso (3,3%, n = 1);
- equívoco metodológico (3,3%, n = 1);
- Ausência de discriminação da matriz de análise utilizada no estudo (3,3%, n = 1).

O Gráfico 2 abaixo ilustra a distribuição dos artigos em relação as justificativas para sua exclusão no estudo.

Gráfico 2: Distribuição das justificativas para exclusão dos artigos



Fonte: (Da autora, 2020)

Vale destacar que um dos artigos excluídos foi publicado no Brasil no ano de 2017.

5.3 Artigos incluídos

5.3.1 Artigos incluídos por ano segundo o período do estudo – 2017 a 2019

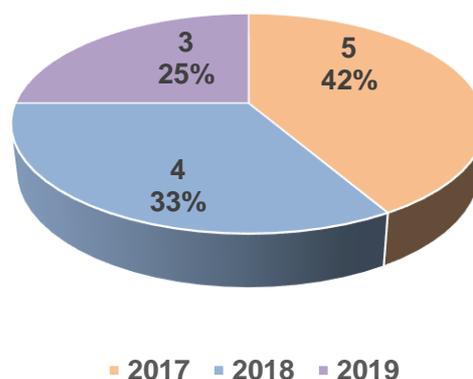
Todos os 12 artigos incluídos nesta revisão estavam no idioma inglês. Foi verificada homogeneidade quanto ao número de publicações selecionadas por ano, sendo cinco publicados no ano de 2017 (41,7%), quatro no ano seguinte (33,3%) e três em 2019 (25,0%), como apresentado na Tabela 4 e Gráfico 3.

Tabela 4: Relação de artigos por ano de publicação

Ano	Quantidade de artigos	%
2017	5	41,7
2018	4	33,3
2019	3	25,0
Total	12	100,0

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 3: Distribuição de artigos por ano de publicação



Fonte: (Da autora, 2020)

5.3.2 Artigos incluídos segundo sua localização geográfica

Quanto aos locais de publicação, foram identificados 8 países diferentes, com proporções discrepantes: cinco estudos foram produzidos no continente americano (Bolívia – 8,4%, 1/12; Brasil – 8,4%, 1/12; e Estados Unidos – 25,0%, 3/12), um no continente europeu (Itália – 8,4%, 1/12), dois no continente africano (Etiópia – 8,4%,

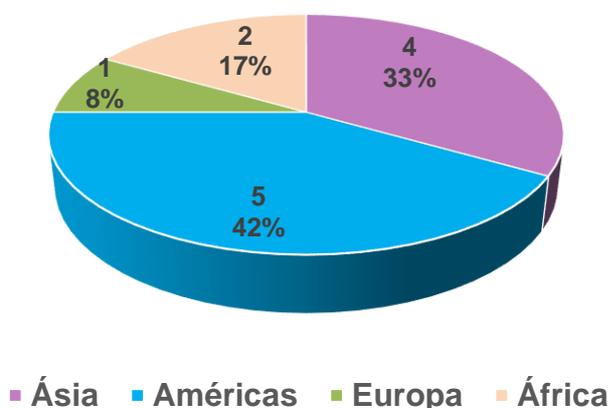
1/12; e Zimbábue – 8,4%, 1/12) e quatro no continente asiático (China – 25,0%, 3/12; e Singapura – 8,4%, 1/12), como está discriminado na Tabela 5 e Gráfico 4.

Tabela 5: Relação de artigos por local de publicação

País	Quantidade de artigos	%
Bolívia	1	8,4
Brasil	1	8,4
China	3	25,0
Estados Unidos	3	25,0
Etiópia	1	8,3
Itália	1	8,3
Singapura	1	8,3
Zimbábue	1	8,3
Total	12	100,00

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 4: Distribuição dos artigos publicados por continentes



Fonte: (Da autora, 2020)

A maior proporção (42%, 5/12) de artigos foi produzida no continente americano, seguido da Ásia, com 33% (4/12) dos artigos analisados. Os continentes africano e europeu contribuíram com 17% (2/12) e 8% (1/12), respectivamente.

5.4 Artigos analisados

5.4.1 Artigos analisados quanto as amostras utilizadas no estudo

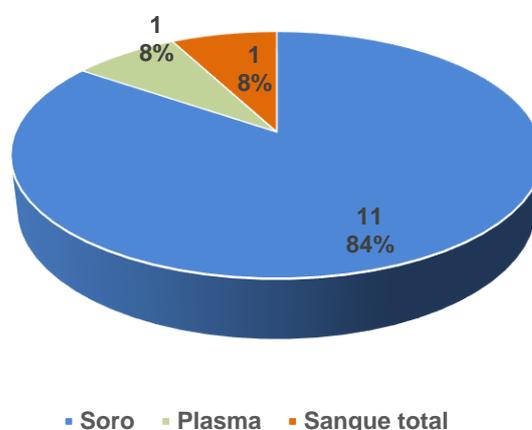
A Tabela 6 abaixo apresenta a relação de artigos em função da matriz de análise utilizada no estudo. O Gráfico 5 ilustra a distribuição deles.

Tabela 6: Relação de estudos em função do tipo de matriz de análise

Matriz de análise	Número de estudos	%
Soro	11	84,6
Plasma	1	7,7
Sangue total	1	7,7
Total	13	100

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 5: Distribuição do número de estudos em função do tipo de matriz de análise



Fonte: (Da autora, 2020)

Onze artigos (84,6%, 11/12) utilizaram como matriz de análise amostras de soro, um (7,7%, 1/13) utilizou amostras de plasma e um (7,7%, 1/13) amostras de sangue total.

O número total de artigos analisados nesta revisão foi igual a 12, entretanto o número total de estudos considerados na tabela 6 e no gráfico 5 foi igual a 13. Isto pode ser explicado pelo fato de que, em um dos artigos, os autores utilizaram dois testes rápidos tanto com sangue total como com soro (ZORZI et al., 2017).

5.4.2 Artigos analisados quanto ao número de amostras analisadas

Os 12 artigos estudados nesta revisão tiveram uma grande amplitude em relação ao número de amostras utilizadas no estudo das diferentes metodologias, variando de 190 a 1.372 amostras, conforme apresentado na Tabela 7 e Gráfico 6.

Tabela 7: Frequência de artigos em relação ao número de amostras utilizadas nos estudos

Amplitude de amostras	Frequência	%
190 – 500	6	50,0%
501 – 1000	3	25,0%
1001 – 1372	3	25,0%

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 6: Distribuição das frequências de artigos em relação ao número de amostras utilizadas nos estudos



Fonte: (Da autora, 2020)

Seis artigos (50,0%, 6/12) analisados nesta revisão utilizaram de 190 a 500 amostras em seus estudos, enquanto que três (25,0%) utilizaram de 501 a 1000 amostras e outros três (25,0%) utilizaram de 1001 a 1.372 amostras.

A grande amplitude na amostragem utilizada nos artigos leva em consideração a proveniência das amostras, dentre elas destaca-se: doadores de sangue, pacientes hospitalizados, presidiárias, entre outros.

5.4.3 Artigos analisados quanto as diferentes metodologias estudadas

A caracterização das amostras utilizadas nos estudos foi realizada por diferentes metodologias, tanto treponêmicas quanto não-treponêmicas. Somente dois artigos utilizaram um método como referência e os demais utilizaram uma combinação de duas ou mais metodologias para caracterização de suas amostras, como listado a seguir:

- CLIA;
- ELISA;
- FTA-abs;
- RPR;
- TPHA;
- TRUST;
- TPPA;
- WB.

A Tabela 8 abaixo, organizada segundo os anos de publicação de forma crescente, apresenta os 12 artigos estudados com os tipos de amostras, as metodologias analisadas ou comparadas e os resultados de sensibilidade e especificidade calculados para cada uma das metodologias.

Tabela 8: Relação dos artigos incluídos nesta revisão quanto ao tipo de amostra, metodologia e valores de sensibilidade e especificidade das metodologias

AUTORES/ANO/ LOCAL	TIPOS DE AMOSTRA	METODOLOGIA ANALISADAS OU COMPARADAS	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
SAW, S., ZHAO, H., TWAN, P., et al 2017 Singapura	190 amostras de soro.	CLIA 1; CLIA 2; CLIA 1 X CLIA 2.	CLIA 1: 100% ; CLIA 2: 100% ; CLIA 1 x CLIA 2: 94% ;	38,5% ; 23,1% ; 98,4% ;
ZORZI, A., CORDIOLI, M., GIOS, L., et al. 2017 Itália	289 amostras de soro (S) e sangue capilar (ST).	TR 1 X TR 2 [linha treponêmica (T) e não treponêmica (NT)].	TR1- Soro: 81,5% ; TR 2-T Soro: 60,9% ; TR 2 NT- Soro: 63,3% ; TR1- ST: 52,9% ; TR 2-T ST: 67,3% ; TR 2 NT ST: 63,6% .	TR1- Soro: 99,8% ; TR 2-T Soro: 99,4% ; TR 2 NT- Soro: 99,2% ; TR1- ST: 100% ; TR 2-T ST: 99,5% ; TR 2 NT ST: 99,8% .
BUONO, S., GODWIN, H., GREEN, N. 2017 EUA	1000 amostras de soro.	CLIA 1; CLIA 3; ELISA 1.	CLIA 1: 98,7% ; CLIA 4: 98,7% ; ELISA 1: 97,4% .	CLIA 1: 99,8% ; CLIA 4: 100% ; ELISA 1: 100% .
BAZZO, M., MOTTA, L., OLIVEIRA, R., et al 2017 Brasil	493 amostras de soro de doadores	TR 3; TR 4; TR 5; TR 6; TR 7; TR 8; TR 9.	TR 3- 100% ; TR 4- 100% ; TR 5- 99,2% ; TR 6- 100% ; TR 7- 94,5% ; TR 8- 100% ; TR 9- 94,5%	94,0% ; 91,5% ; 99,7% ; 100% ; 99,5% ; 97,0% ; 97,8%
ZHOU, J., LIANG, Y., ZHANG, J., et al 2017 China	1.213 amostras de soro.	CLIA 4; CLIA 2; TPPA 1.	CLIA 1: 99,2% ; CLIA 2: 99,2% ; TPPA 1: 99,2% .	99,8% ; 99,0% ; 100% .
MONTAÑO, K., FLORES, A., VILLARROEL-TORRICO, M., et al. 2018 Bolívia	219 amostras de soro.	TR 4.	TR 4: 100% .	94,2% .
NEGASH, M., WONDMAGEGN, T., GEREMEW, D. 2018 Etiópia	160 amostras de soro.	RPR 1; ELISA 2.	RPR 1: 100% ; ELISA 2: 98,4% .	80,8% ; 94,9% .
XIA, C., YUE, Z., WANG, H. 2018 China	584 amostras de soro.	CLIA 4; CLIA 2; CLIA 5.	CLIA 4: 100% ; CLIA 2: 100% ; CLIA 5: 100% .	98,5% ; 94,5% ; 97,0% .

PEREIRA, L., MCCORMICK, J., DORJI, T., et al 2018 EUA	1.212 amostras de soro	TR 10	95,7%	93,2%
			CLIA 2: 92,2% ; CLIA 4: 97,2% ; ELISA 3: 99,0% ; ELISA 4: 99,4% ; ELISA 5: 97,8% ; ELISA 6: 99,6% ;	98,0% ; 95,2% ; 89,5% ; 88,1% ; 93,0% ; 89,1% ;
			CLIA 2 X CLIA 4: 98,0% ;	CLIA 2 X CLIA 4: 99,1% ;
			CLIA 2 X ELISA 3: 99,4% ;	CLIA 2 X ELISA 3: 88,2% ;
			CLIA 2 X ELISA 4: 99,6% ;	CLIA 2 X ELISA 4: 84,9% ;
JI, H., CHANG, L., ZHAO, J., et al. 2019 China	1.372 amostras de plasma de doadores saudáveis	CLIA 2; CLIA 4; ELISA 3; ELISA 4; ELISA 5; ELISA 6.	CLIA 2 X ELISA 5: 98,6% ;	CLIA 2 X ELISA 5: 91,8% ;
			CLIA 2 X ELISA 6: 99,6% ;	CLIA 2 X ELISA 6: 87,8% ;
			CLIA 4 X ELISA 3: 99,2% ;	CLIA 4 X ELISA 3: 88,8% ;
			CLIA 4 X ELISA 4: 99,6% ;	CLIA 4 X ELISA 4: 86,7% ;
			CLIA 4 X ELISA 5: 98,4% ;	CLIA 4 X ELISA 5: 92,3% ;
			CLIA 4 X ELISA 6: 100% ;	CLIA 4 X ELISA 6: 87,6% ;
			ELISA 3 X ELISA 4: 99,8% ;	ELISA 3 X ELISA 4: 84,9% ;
			ELISA 3 X ELISA 5: 99,0% ;	ELISA 3 X ELISA 5: 87,6% ;
			ELISA 3 X ELISA 6: 100% .	ELISA 3 X ELISA 6: 84,9% .
RIETMEIJER, C., MUNGATI, M., KILMARX, P., et al. 2019 Zimbábue	36 amostras de soro.	TR 11	91,7%	96,4%
ROURCKE, A., LITWIN, C. 2019 EUA	885 amostras de soro	CLIA 6; CLIA 7.	CLIA 6: 95,6% ; CLIA 7: 97,8% .	CLIA 6: 99,6% ; CLIA 7: 99,3% .

CLIA = ensaio de quimiluminescência; ELISA = ensaio imunoenzimático; RPR = Rapid Plasma Reagin; TPPA = ensaio de aglutinação em partícula; TR = teste rápido.

Fonte: (Da autora, 2020)

Foram analisadas 5 metodologias diferentes, totalizando 26 kits para diagnóstico. Dentre elas, destaca-se foi o teste rápido (TR), com 11 kits (42,4%),

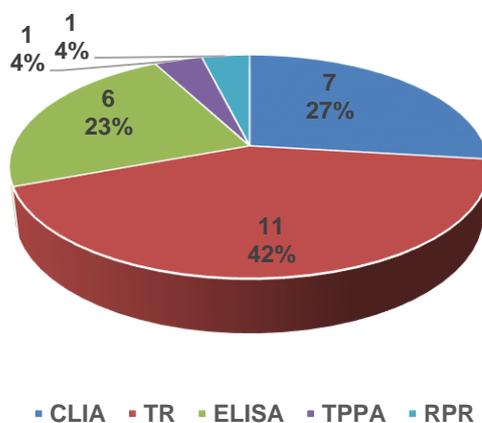
seguido de quimiluminescência (CLIA), com 7 produtos (26,9%). As demais metodologias foram ELISA, TPPA e RPR, com 6 (23,1%), 1 (3,8%) e 1 (3,8) kits, respectivamente (Tabela 9 e Gráfico 7).

Tabela 9: Frequência de kits analisados em relação as suas metodologias nos artigos estudados

Metodologia	Frequência	%
CLIA	7	26,9
TR	11	42,4
ELISA	6	23,1
TPPA	1	3,8
RPR	1	3,8
Total	26	100

Fonte: (Da autora, 2020)

Gráfico 7: Distribuição da frequência de kits analisados em relação as suas metodologias nos artigos analisados



Fonte: (Da autora, 2020)

Dos 26 kits avaliados, somente um (3,8%, 1/26) correspondeu a teste não-treponêmico (RPR), enquanto os outros 25 kits corresponderam a testes treponêmicos e, destes, quase metade (11/26) foram testes rápidos. Esta discrepância pode ser explicada pelo fato de que testes treponêmicos utilizam, muitas vezes, tecnologias mais modernas e automatizadas, tornando-os mais rápidos e simples de operar, permitindo um volume de amostras para análise maior do que testes manuais, como é o caso do RPR. Além disso, automatizando uma

análise, o viés da subjetividade de leitura de resultado de um teste manual é sanado. Os testes rápidos, embora sejam manuais, permitem um resultado confiável em até 30 minutos e não requerem mão-de-obra especializada. Por essas razões, testes treponêmicos tornaram-se mais usuais e, conseqüentemente, mais estudos têm sido realizados.

5.4.4 Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para os atributos de sensibilidade e especificidade

Todos os autores calcularam os valores dos atributos de sensibilidade e especificidade em relação às metodologias de referência selecionadas por eles em seus estudos. Dois dos 12 estudos (16,7%) (JI et al., 2019; SAW et al., 2017) compararam esses atributos também entre as metodologias analisadas (comparações inter- e intra-metodológica), que foram de quimiluminescência e ELISA, como pode ser observado na Tabela 10.

Tabela 10: Faixas de sensibilidade e especificidade observadas nas comparações inter- e intra-metodológicas

Met X Met	Faixa de sensibilidade (%)	Faixa de especificidade (%)
CLIA x CLIA	94,0 – 98,0	98,4 – 99,1
CLIA x ELISA	98,4 – 100	84,9 – 98,4

Met = Metodologia

Fonte: (Da autora, 2020)

Na comparação intra-metodológica, CLIA x CLIA, pode-se observar uma faixa de sensibilidade que varia de 94,0% a 98,0% e de especificidade de 98,4% a 99,1%. Já na comparação inter-metodológica, CLIA x ELISA, as faixas de sensibilidade e especificidade tiveram resultados invertidos, isto é, sensibilidade mais alta, de 98,4% a 100% e especificidade mais baixa, de 84,9% a 98,4%.

Ao analisar os resultados acima, pode-se considerar que a metodologia CLIA é mais sensível que o ELISA, tendo em vista que sua composição utiliza micropartículas recobertas com substâncias fluorescentes com a finalidade de capturar com maior afinidade o antígeno ou anticorpo correspondente.

5.4.5 Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para o atributo de sensibilidade

A Tabela 11 apresenta a faixa de sensibilidade calculada em relação às diferentes metodologias estudadas.

Tabela 11: Faixas de sensibilidade das metodologias avaliadas

Metodologia	Nº de kits analisados	Faixa de sensibilidade (%)
CLIA	7	92,2 – 100
TR (soro)	10	60,9 – 100
TR (sangue total)	2	52,9 – 67,3
ELISA	6	97,4 - 100
TPPA	1	99,2
RPR	1	100

Fonte: (Da autora, 2020)

As faixas de sensibilidade variaram de 52,9% a 100%, considerando as cinco metodologias avaliadas.

As metodologias que apresentaram melhores resultados para o atributo de sensibilidade foram RPR e TPPA, com 100% e 99,2%, respectivamente. Considerando as metodologias com mais de um kit analisado, a quimiluminescência e o ELISA obtiveram resultados que variaram de 92,2% a 100% e 97,4% a 100%, respectivamente.

Em um dos estudos, dois testes rápidos foram analisados (ZORZI et al., 2017), sendo um com teste treponêmico (TR 1) e outro (TR 2) que incluía dois testes com antígenos treponêmico e não-treponêmico. Além disso, esses autores utilizaram em sua análise duas matrizes diferentes, soro e sangue total, nos 3 ensaios. Os resultados obtidos para a análise com soro variaram de 60,9% a 81,5% e, de acordo com a Tabela 8, a faixa de sensibilidade do TR 2 foi de 60,9% a 63,3%, enquanto que o TR 1 foi de 81,5%. Para a análise com o sangue total, o TR 1 obteve a sensibilidade de 52,9%, enquanto que a faixa de resultados para o TR 2 foi de 63,3% a 67,3%.

A matriz sangue total apresentou resultados muito inferiores aos demais, que variaram de 52,9% a 67,3%. Isto pode ser explicado pelo fato de que o sangue total

está mais diluído em relação às demais frações do sangue, que são o soro e o plasma, por conterem outros elementos, como hemácias, plaquetas e glóbulos brancos.

5.4.6 Artigos analisados quanto aos resultados obtidos para o atributo de especificidade

A Tabela 12 abaixo apresenta a faixa de especificidade calculada em relação às diferentes metodologias estudadas.

Tabela 12: Faixa de especificidade das metodologias avaliadas

Metodologia	Nº de kits analisados	Faixa de especificidade (%)
CLIA	7	23,1 – 100
TR (soro)	10	91,5 – 100
TR (sangue total)	2	99,5 – 100
ELISA	6	88,1 - 100
TPPA	1	100
RPR	1	80,8

Fonte: (Da autora, 2020)

Os valores calculados para a especificidade das metodologias avaliadas variaram de 23,1 a 100%.

A metodologia com os maiores valores obtidos para esse atributo foi o TPPA, como 100%, seguida do TR com as duas matrizes de análise, variando de 91,5% a 100%.

A diferença entre os valores observados para sensibilidade e especificidade na matriz sangue total pode ser explicada pela utilização de diferentes antígenos utilizados na sensibilização da tira de nitrocelulose.

A análise de ELISA apresentou uma faixa de especificidade de 88,1% a 100%, enquanto os ensaios de quimiluminescência apresentaram uma extensa faixa de resultados, variando de 23,1% a 100%. De acordo com a Tabela 8, somente dois resultados são discrepantes (SAW et al., 2017) em relação aos demais (94,5% - 100%), que foram os valores de especificidade dos CLIA 1 e CLIA 2 quando

comparados com o método utilizado como referência, 38,5% e 23,1%, respectivamente.

O RPR, por ser um teste não-treponêmico, é menos específico se comparado as demais metodologias e, por isso, a especificidade observada foi de aproximadamente 80%.

5.4.7 Artigos analisados quanto aos demais resultados apresentados

A Figura 19 relaciona os autores que calcularam, além dos atributos de sensibilidade e especificidade, o coeficiente *kappa* e os valores de PPV e NPV.

Figura 19: Relação de autores que calcularam o coeficiente *kappa*, PPV e NPV

Coeficiente <i>kappa</i>	PPV e NPV
<ul style="list-style-type: none"> • BAZZO et al., 2017 • BUONO; GODWIN; GREEN, 2017 • JI et al., 2019 • NEGASH; WONDMAGEGN; GEREMEW, 2018 • XIA; YUE; WANG, 2018 • ZHOU et al., 2017 	<ul style="list-style-type: none"> • ZORZI et al., 2017 • SAW et al., 2017 • ZHOU et al., 2017 • NEGASH; WONDMAGEGN; GEREMEW, 2018 • MONTAÑO et al., 2018

Fonte: (Da autora, 2020)

Todos os estudos apresentaram valores de *kappa* acima de 0,61 (correlação boa), sendo 94,3% das metodologias avaliadas com classificação muito boa ($k > 0,81$). Classificações do coeficiente *kappa* “boa” e “muito boa” indicam que as metodologias estudadas produzem resultados semelhantes entre si.

Os valores de PPV encontrados variaram de 76,2% a 100%, enquanto os valores de NPV variaram de 93,4% a 100%. Isto indica que as metodologias estudadas são confiáveis para emitir um resultado verdadeiro positivo ou verdadeiro negativo.

Somente cinco (41,7%, 5/12) autores não fizeram recomendações em seus trabalhos (MONTAÑO et al., 2018; PEREIRA et al., 2018; RIETMEIJER et al., 2019; XIA; YUE; WANG, 2018). Os demais autores fizeram comentários como:

- Realizar testes confirmatórios, como WB e TPPA, para excluir possíveis falso-positivos (JI et al., 2019; ZHOU et al., 2017);

- Realizar maiores estudos da população local ou testes de *follow-up* para avaliar resultados indeterminados (JI et al., 2019);
- Treinamento de profissionais que realizam os testes para interpretação correta dos resultados (NEGASH; WONDMAGEGN; GEREMEW, 2018; ZORZI et al., 2017);
- Uso de testes *point-of-care* somente em determinadas situações, como locais com população de risco (ZORZI et al., 2017);
- Utilização de metodologias com sensibilidades similares no caso de adoção do algoritmo reverso, impedindo que mais um teste confirmatório seja necessário, isto é, dúvida de resultado falso-positivo no caso de um segundo teste com menor sensibilidade que o primeiro (BUONO; GODWIN; GREEN, 2017);
- Diagnóstico de sífilis deve ser feito em conjunto com o histórico clínico do paciente, uma vez que outras infecções ou gravidez podem levar a resultados falso-negativos na análise de anticorpos específicos (BAZZO et al., 2017; ROURK; LITWIN, 2019; SAW et al., 2017).

6. CONCLUSÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível e cosmopolita, com taxas crescentes nos últimos anos em todo o mundo. Além de ser uma doença perigosa, é silenciosa e, muitas vezes, o seu diagnóstico é difícil, principalmente se outras infecções estiverem presentes.

O diagnóstico correto é necessário para o início do seu tratamento que é simples e eficaz e envolve conjuntamente achados clínicos e laboratoriais. Órgãos de saúde pública preconizam que sejam realizados pelo menos uma combinação de teste treponêmico com um não-treponêmico para confirmar a infecção pelo *Treponema pallidum*.

Este trabalho permitiu estudar, avaliar e sintetizar informações publicadas previamente sobre as diferentes metodologias utilizadas para o diagnóstico da sífilis adquirida, com foco no resumo dos resultados calculados para os atributos de sensibilidade e especificidade, permitindo concluir que:

- mais de 90% (23/26) das metodologias estudadas foram ensaios de quimiluminescência (7/26), ELISA (6/26) e testes rápidos (11/26);
- valores de sensibilidade encontrados variaram de, aproximadamente, 50% até 100%;
- valores de especificidade variaram de, aproximadamente, 20% até 100%;
- dentre os autores que calcularam os valores do coeficiente kappa, as concordâncias foram classificadas em “boa” e “muito boa” ($k > 0,61$);
- valores de PPV variaram de 76,2% a 100%;
- valores de NPV variaram de 93,4% a 100%.

Tendo em vista que a incidência da sífilis no Brasil é em torno de 8% da população total, no período de 2017 a 2019, somente dois artigos foram elegíveis para compor esta revisão, demonstrando que há um baixo índice de publicações científicas na área diagnóstica.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, M. A. A.; BALLA, M. M. Comparison between Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Immunochromatographic Test (ICT) Methods for the Screening of Syphilis among Blood Donors. v. 8, p. 14, 2018.

ACHARYA, D. et al. Comparison of conventional immunochromatographic assay with new automated-Treponema pallidum hemagglutination assay for screening of syphilis in blood donors. **Global Journal of Transfusion Medicine**, v. 4, n. 2, p. 191, 2019.

AGARWAL, N.; SHARMA, A.; ANAND, A. Dental Manifestations of Congenital Syphilis in a 12-year-old Girl. **Journal of Oral Health and Community Dentistry**, v. 11, n. 3, p. 75–77, dez. 2017.

AKÇAKANAT, İ. E. et al. Determination of a Sample-to-Cutoff Ratio to Predict True-Positivity in Blood Donor Samples Screened for Syphilis by a Chemiluminescent Immunoassay. **The Journal of Basic and Clinical Health Sciences**, 2018.

ALHABBAB, R. Y. Treponema pallidum Hemagglutination (TPHA) Test. In: ALHABBAB, R. Y. (Ed.). . **Basic Serological Testing**. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 35–39.

ARYAL, S. **Rapid Plasma Reagin (RPR) Test for the diagnosis of Syphilis**. Disponível em: <<https://microbiologyinfo.com/rapid-plasma-reagin-rpr-test-for-the-diagnosis-of-syphilis/>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. **An Bras Dermatol.**, v. 2, n. 81, p. 111–26, 2006.

BAZZO, M. L. et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. **Sexually Transmitted Infections**, v. 93, n. S4, p. S46–S50, dez. 2017.

BINNICKER, M. J. Which algorithm should be used to screen for syphilis?: **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 79–85, fev. 2012.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. DE A.; MACEDO, M. O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121, 2 dez. 2011.

BRASIL. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília, DF: Editora MS, 2004.

BRASIL. **Sífilis**. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2138-sifilis>>. Acesso em: 29 jan. 2020.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Sífilis 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Sífilis 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRIGHI, G. et al. Congenital Syphilis Like Many Years Ago. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2011, p. 1–4, 2011.

BUCKLEY, H., B. Syphilis: A Review and Update of this “New” Infection of the '90s. **Nurse Practitioner**, v. 17, n. 8, ago. 1992.

BUONO, S. A.; GODWIN, H. A.; GREEN, N. M. Comparing three treponemal tests for syphilis screening. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 89, n. 3, p. 173–177, nov. 2017.

CASAS, C. P. R. et al. Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 8, n. 2, p. e018132, fev. 2018.

CASTRO, R.; MARTINS-PEREIRA, F. THE ROLE OF POINT-OF-CARE TESTING IN THE DIAGNOSIS OF SYPHILIS. p. 14, [s.d.].

CDC. **Syphilis - Images**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/syphilis/images.htm>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

CDC. **CDC – Syphilis Treatment.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/syphilis/treatment.htm>>. Acesso em: 4 out. 2019.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, n. 4, p. 43–50, dez. 2003.

GAMBIEZ, C. et al. Limited efficacy of nontreponemal test combined with treponemal test in the initial syphilis screening algorithm. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 2, p. 216–220, 1 fev. 2019.

GIACANI, L.; LUKEHART, S.; CENTURION-LARA, A. **Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases.** 1. ed. [s.l.] Academic Press, 2009.

GOZA, M. et al. Syphilis Screening: A Review of the Syphilis Health Check Rapid Immunochromatographic Test. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 33, n. 2, p. 53–59, abr. 2017.

HALL, C. S.; BOLAN, G. **Syphilis and HIV.** Disponível em: <<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-01-04#S5.1X>>. Acesso em: 27 jan. 2020.

HAMILL, M. M. et al. Challenges of Rapid Plasma Reagin Interpretation in Syphilis Screening in Uganda: Variability in Nontreponemal Results Between Different Laboratories. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 45, n. 12, p. 829–833, dez. 2018.

HENAO-MARTINEZ, A. F.; JOHNSON, S. C. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. **Neurology: Clinical Practice**, v. 4, n. 2, p. 114–122, 1 abr. 2014.

JI, H. et al. Evaluation of ELISA and CLIA for *Treponema pallidum* specific antibody detection in China: A multicenter study. **Journal of Microbiological Methods**, v. 166, p. 105742, nov. 2019.

KALE, M. et al. Performance of Chemiluminescence Assay using Reverse Algorithm for Syphilis Screening in Blood Donors. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 12, n. 4, p. 2253–2257, 30 dez. 2018.

KNIGHT, C. S.; CRUM, M. A.; HARDY, R. W. Evaluation of the LIAISON Chemiluminescence Immunoassay for Diagnosis of Syphilis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 14, n. 6, p. 710–713, 1 jun. 2007.

KWIECIEN, R.; KOPP-SCHNEIDER, A.; BLETTNER, M. Concordance Analysis. **Deutsches Aerzteblatt Online**, 29 jul. 2011.

LARSEN, S. A.; STEINER, B. M.; RUDOLPH, A. H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n. 1, p. 1–21, jan. 1995.

LEE, S. et al. Evaluation of the Elecsys Syphilis electrochemiluminescence immunoassay as a first-line screening test in the reverse algorithms for syphilis serodiagnosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 80, p. 98–104, mar. 2019.

LUGER, A. Diagnosis of Syphilis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 59, n. 5, p. 647–654, 1981.

MARKS, M. et al. Point-of-care tests for syphilis and yaws in a low-income setting – A qualitative study of healthcare worker and patient experiences. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 4, p. e0006360, 19 abr. 2018.

MASENGA, S. K. et al. Lessons from a comparison of immuno-chromatographic and chemiluminescent micro-particle immunoassay in the diagnosis of syphilis. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 701, dez. 2018.

MILETIC, M. et al. PERFORMANCE EVALUATION OF ROCHE ELECSYS SEROLOGICAL SCREENING ASSAYS ON THE NEW COBAS e 801 AMONG BLOOD DONORS IN COMPARISON TO ABBOTT PRISM/ARCHITECT ASSAYS. **35th International Congress of ISBT**, 2018.

MONTAÑO, K. et al. Rapid diagnostic testing to improve access to screening for syphilis in prison.pdf. **Rev Esp Sanid Penit**, v. 20, p. 81–86, 2018.

MURAI, R. et al. Evaluation of new algorithm using TPLA as an initial syphilis screening test. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 1, p. 68–70, jan. 2019.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Medical microbiology**. 8th edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.

NEGASH, M.; WONDMAGEGN, T.; GEREMEW, D. Comparison of RPR and ELISA with TPHA for the Diagnosis of Syphilis: Implication for Updating Syphilis Point-of-Care Tests in Ethiopia. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, p. 1–7, 8 jul. 2018.

NETO, B. G. A sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 13, n. 3, p. 3, 2009.

NINAMA, A. B.; DEDUN, M. R. Comparative Study of Serological Test RPR & TPHA for Diagnosis of Syphilis at Tertiary Care Hospita. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 7, n. 9, p. 1863–1868, 2018.

OSBAK, K. et al. Evaluation of an automated quantitative latex immunoturbidimetric non-treponemal assay for diagnosis and follow-up of syphilis: a prospective cohort study. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 8, p. 1130–1139, 1 ago. 2017.

OSBAK, K. K. et al. **The role of IgM testing in the diagnosis and post-treatment follow-up of syphilis: a prospective cohort study**. [s.l.] Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 14 nov. 2019. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/19011148>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

PARIKH, R. et al. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. **Indian Journal of Ophtalmology**, v. 56, n. 1, p. 45–50, 2008.

PARKES, R. et al. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. **International Journal of STD & AIDS**, v. 15, n. 2, p. 73–88, fev. 2004.

PATHAK, A. et al. Agglutination Assay in Blood Donor Samples by Using Centers for. **Global Journal of Transfusion Medicine**, p. 5, 2018.

PEREIRA, L. E. et al. Laboratory Evaluation of a Commercially Available Rapid Syphilis Test. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 10, p. e00832-18, /jcm/56/10/e00832-18.atom, 18 jul. 2018.

PROCOP, G. W. et al. **Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. Seventh edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017.

PRON'KINA, E. V. et al. POSSIBILITIES OF SELECTED SEROLOGICAL TESTS IN THE NEUROSYPHILIS DIAGNOSTICS. **Bulletin of Medical Science**, n. 3(11), p. 77–80, 2018.

RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. **The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 45–51, 2005.

REHM, J. **Syphilis cases in US newborns spike to 20-year high**. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/d41586-018-06910-3>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

RIETMEIJER, C. A. et al. Performance of a Dual Human Immunodeficiency Virus/Syphilis Rapid Test Compared With Conventional Serological Testing for Syphilis and Human Immunodeficiency Virus in a Laboratory Setting: Results From the Zimbabwe STI Etiology Study. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 46, n. 9, p. 584–587, set. 2019.

ROTHSCHILD, B. M. History of Syphilis.pdf. **Infectious Diseases Society of America**, n. 40, p. 1454–63, 15 maio 2005.

ROURK, A. R.; LITWIN, C. M. Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis total screen (IgG/IgM) with reflex to an automated rapid plasma reagin test. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 33, n. 5, jun. 2019.

RUNINA, A. V. et al. Immunochip for Syphilis Serodiagnostics with the Use of Extended Array of *Treponema pallidum* Recombinant Antigens. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 165, n. 6, p. 767–771, out. 2018.

SACHDEV, S. et al. Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay with rapid plasma reagin for screening of syphilis in blood donors. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 12, n. 2, p. 165, 2018.

SALAZAR, A. et al. Allergen-Based Diagnostic: Novel and Old Methodologies with New Approaches. In: ATHARI, S. S. (Ed.). . **Allergen**. [s.l.] InTech, 2017.

SANDES, V. S. et al. Evaluation of positive and false-positive results in syphilis screening of blood donors in Rio de Janeiro, Brazil: Evaluation of CLIA and VDRL in blood donors. **Transfusion Medicine**, v. 27, n. 3, p. 200–206, jun. 2017.

SANFILIPPO, A. M.; FREEMAN, K.; SCHMITZ, J. L. Analytical Comparison of the Architect Syphilis TP and Liaison Treponema Automated Chemiluminescent Immunoassays and Their Performance in a Reverse Syphilis Screening Algorithm. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 8, 2018a.

SANFILIPPO, A. M.; FREEMAN, K.; SCHMITZ, J. L. Comparison of Manual and Fully Automated AIX1000 Rapid Plasma Reagin Assays for Laboratory Diagnosis of Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 8, 2018b.

SAW, S. et al. Evaluation of the automated ADVIA centaur® XP syphilis assay for serological testing. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 88, n. 1, p. 7–11, maio 2017.

SHAH, D.; MARFATIA, Y. Serological tests for syphilis. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS**, v. 40, n. 2, p. 186, 2019.

SHAIKH, N. M.; MEHTA, T. K.; SHAH, P. D. Comparison of Semi-Quantitative RPR Test and TPHA for Serodiagnosis of Syphilis. v. 8, n. 9, p. 6, 2017.

SONMEZ, C.; SEZEN, F.; KILIC, S. Performance evaluation of nine different syphilis serological tests in comparison with the FTA-abs test. **Journal of Immunological Methods**, v. 464, p. 9–14, jan. 2019.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Revisão integrativa: o que é e como fazer? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

Syphilis (TP) Rapid Test Kits. Disponível em: <https://ivd-rapidtest.com/syphilis-tp-rapid-test-kits/?__cf_chl_captcha_tk__=9f74af00bc73f21bb193e97255490ed9b94d4080-1579656202-0-

AdRwVMEZdaNz9KDyhwhfQ5gPSnol2d4LXPvmq1Em9OXlpqIvZkiNmbaLqSC23tRn2
 Lt4XLOnxfm8bjpQHhY7J243XlmeAHFawybhrlQJWhmTjYoS1sHk1K3ppBboiQkcR
 B4DzGhat8ghJGgqaNjYYEJ3dlnXqSbO1sUm-
 Zfw1WDZqZzNxAS5Jn6MUZQSV7RNT-FANK2CFvj0kWgcyCtRotbZ6-36zssPTj-
 GecMVwjT5JcNqbpeYkkqSUVDhU0n1sV26Isdo_GpTI-vNoHkPMPxc2Z-
 jDBig_H0gpbJaY7-ex7NK-
 HsONC_Ts7Zyi536zUusplA1T9J6p2Zd3ep5sxaHNZMjjE977OgPms0ZqQ5CMs_ws
 PdXrZpq70tLlzFh5U7jtrMwKHjUFovCCSgqxq>. Acesso em: 21 jan. 2020.

TAMPA, M. et al. Brief history of syphilis. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 1, p. 4–10, 15 mar. 2014.

TAO, C. et al. Evaluation of the Elecsys syphilis immunoassay for routine screening of serum samples in China. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9559, dez. 2017.

TESFAZGHI, M. T. et al. Clinical Performance of the BioPlex 2200 Syphilis Total & RPR Assay at a Tertiary Medical Center with a High Rate of Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 1, p. e01487-18, /jcm/57/1/JCM.01487- 18.atom, 14 nov. 2018.

THILAKAVATHI, N. Role of point of care (POC) and VDRL/RPR tests in the screening of syphilis. **Apollo Medicine**, v. 14, n. 2, p. 113–116, 2016.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRABULSI, L. R.; ALTHERTHUM, F. **Microbiologia**. 6a. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TSUBOI, M. et al. Usefulness of Automated Latex Turbidimetric Rapid Plasma Reagin Test for Diagnosis and Evaluation of Treatment Response in Syphilis in Comparison with Manual Card Test: a Prospective Cohort Study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 11, p. e01003-18, /jcm/56/11/e01003- 18.atom, 22 ago. 2018.

Western Blot. Disponível em: <<https://www.nature.com/scitable/definition/western-blot-288/>>. Acesso em: 20 jan. 2020.

Western Blot. Disponível em: <<https://www.expedeon.com/resources/applications/western-blot/>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

WICHER, K.; HOROWITZ, H. W.; WICHER, V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. **Microbes and Infection**, v. 1, n. 12, p. 1035–1049, out. 1999.

WOOD, H.; GUDKA, S. Pharmacist-led screening in sexually transmitted infections: current perspectives. **Integrated Pharmacy Research & Practice**, v. 7, p. 67–82, 15 jun. 2018.

XIA, C.; YUE, Z.; WANG, H. Evaluation of three automated *Treponema pallidum* antibody assays for syphilis screening. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 24, n. 11, p. 887–891, nov. 2018.

ZHOU, J. et al. The analyzation and clinical evaluation of ECLIA and CMIA in the detection of *Treponema pallidum*: **Medicine**, v. 96, n. 24, p. e7139, jun. 2017.

ZORZI, A. et al. Field evaluation of two point-of-care tests for syphilis among men who have sex with men, Verona, Italy. **Sexually Transmitted Infections**, v. 93, n. S4, p. S51–S58, dez. 2017.