

Os algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis: uma revisão integrativa

The algorithms used for the diagnosis of syphilis: an integrative review

Los algoritmos utilizados para el diagnóstico de la sífilis: una revisión integradora

Recebido: 06/06/2022 | Revisado: 16/06/2022 | Aceito: 17/06/2022 | Publicado: 29/06/2022

Claudio Peçanha Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6509-4480>
Universidade Vila Velha, Brasil
E-mail: cpecanhajr@gmail.com

Girlandia Alexandre Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5455-7141>
Universidade Vila Velha, Brasil
E-mail: girlandia.brasil@uvv.br

Resumo

A sífilis é uma doença infecciosa, causada pela bactéria *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), que pode evoluir para uma enfermidade crônica, com sequelas irreversíveis para os indivíduos acometidos. A sua transmissão é por contato sexual desprotegido, transfusão de sangue ou por transmissão vertical. A doença é classificada em primária, secundária, latente ou terciária. Apesar do apelo a prevenção, em 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) contabilizou 7 milhões de novos casos no mundo, deste modo, o diagnóstico preciso torna-se essencial. Atualmente, não existe um exame laboratorial que seja considerado um padrão-ouro confiável, sendo assim, diferentes algoritmos de diagnóstico vêm sendo aplicados, sendo três deles os mais comuns para o diagnóstico sorológico, sendo eles, o tradicional, o reverso e o algoritmo do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC). Logo, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis, para tanto, os seguintes descritores “*Syphilis*” and “*Treponema pallidum*” and “*Diagnostic Algorithms*” and “*Serological Tests*” foram utilizados nas diferentes bases de dados para a seleção dos artigos. Ao todo, 21 artigos foram incluídos no estudo. Após análise dos artigos incluídos, evidenciou-se que o algoritmo reverso apresenta melhor capacidade de detectar casos de sífilis precoce e tardia. É recomendado a realização de ensaios não treponêmicos quantitativos, em infecções ativas e monitoramento do tratamento. Apesar desses dados, a escolha de qual algoritmo utilizar, deve basear-se na epidemiologia local, na carga de trabalho, na necessidade de automação e no orçamento disponível.

Palavras-chave: Sífilis; *Treponema pallidum*; Algoritmos de diagnóstico; Testes sorológicos.

Abstract

Syphilis is an infectious disease caused by the bacterium *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), which can progress to a chronic disease, with irreversible sequelae for affected individuals. Its transmission is by unprotected sexual contact, blood transfusion or vertical transmission. The disease is classified as primary, secondary, latent or tertiary. Despite the request for prevention, in 2020 the World Health Organization (WHO) counted 7 million new cases worldwide, so accurate diagnosis becomes essential. Currently, there is no laboratory test that is considered a reliable gold standard, so different diagnostic algorithms have been applied, three of which are the most common for serological diagnosis, being the traditional, reverse algorithm and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Therefore, the present study aimed to perform an integrative review on the algorithms used for the diagnosis of syphilis, for this purpose the following descriptors "Syphilis" and "Treponema pallidum" and "Diagnostic algorithms" and "Serological tests" were used in the different databases for the selection of articles. In total, 21 articles were included in the study. After analyzing the included articles, it was evidenced that the reverse algorithm has a better ability to detect cases of early and late syphilis. Quantitative non-treponemais trials on active infections and treatment follow-up are recommended. Despite this data, the choice of which algorithm to use should be based on local epidemiology, workload, automation needs, and available budget.

Keywords: Syphilis; *Treponema pallidum*; Diagnostic algorithms; Serological tests.

Resumen

La sífilis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), que puede progresar a una enfermedad crónica, con secuelas irreversibles para los individuos afectados. Su transmisión es por contacto sexual sin protección, transfusión de sangre o transmisión vertical. La enfermedad se clasifica como primaria, secundaria, latente o terciaria. A pesar del llamado a la prevención, en 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) contabilizó 7 millones de nuevos casos en todo el mundo, por lo que el diagnóstico preciso se vuelve esencial. Actualmente, no existe ninguna prueba de laboratorio que se considere un estándar de oro confiable, por lo que se han

aplicado diferentes algoritmos de diagnóstico, tres de los cuales son los más comunes para el diagnóstico serológico, siendo el algoritmo tradicional, inverso y del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC). Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión integradora sobre los algoritmos utilizados para el diagnóstico de la sífilis, para ello, se utilizaron los siguientes descriptores "Sífilis" y "*Treponema pallidum*" y "Algoritmos diagnósticos" y "Pruebas serológicas" en las diferentes bases de datos. para la selección de artículos. En total, se incluyeron 21 artículos en el estudio. El análisis posterior de los artículos incluidos mostró que el algoritmo inverso tiene una mejor capacidad para detectar casos de sífilis temprana y tardía. Se recomienda realizar ensayos cuantitativos no treponémicos en infecciones activas y seguimiento del tratamiento. A pesar de estos datos, la elección de qué algoritmo utilizar debe basarse en la epidemiología local, la carga de trabajo, las necesidades de automatización y el presupuesto disponible.

Palabras clave: Sífilis; *Treponema pallidum*; Algoritmos de diagnóstico; Pruebas serológicas.

1. Introdução

A sífilis é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), que têm como hospedeiro exclusivo os seres humanos e, quando não tratada rapidamente, pode evoluir para uma enfermidade crônica com sequelas irreversíveis para os indivíduos acometidos. Essa infecção é transmitida por contato sexual desprotegido, transfusão de sangue ou ainda, por transmissão vertical (Brasil, 2015).

Na ausência de tratamento, a doença é classificada em primária, secundária, latente e terciária. A sífilis primária é marcada pelo aparecimento de cancro genitais ou linfadenopatia inguinal, que geralmente são indolores e possuem cura espontânea. A sífilis secundária é caracterizada por erupção maculopapular nos ombros, braços, tórax ou dorso e condiloma lata na região genital, nesse estágio, mesmo quando os sinais e sintomas diminuem, a pessoa infectada entra em um período latente que pode durar anos. Já na sífilis terciária é comum o aparecimento de distúrbios viscerais, cardiovasculares ou neurológicos destrutivos, bem como lesões cutâneas graves. Geralmente, os sintomas da sífilis terciária surgem de 10 a 20 anos após a infecção inicial (Luo et al, 2021).

A sífilis possui tratamento desde o final da década de 1940 e o *T. pallidum* não apresenta resistência à penicilina o que torna o controle da infecção mais fácil (Clement, Okeke, & Hicks, 2014). Entretanto, a sífilis ainda representa um grave problema de saúde pública mundial, com predisposição epidêmica crescente, principalmente em países em desenvolvimento (Gaspar et al., 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2009 e 2016, foram identificados 6,3 milhões de novos casos de sífilis no mundo (Brasil, 2021). O cenário desta infecção no Brasil não é diferente, e a sífilis adquirida teve uma taxa de detecção de 54,5 novos casos para cada 100.000 habitantes em 2020. Isso é preocupante, reforçando a necessidade de criar ações de vigilância, prevenção e controle desta doença (Brasil, 2021).

Devido o *T. pallidum* não ser corado com simples colorações laboratoriais e não ser possível o seu cultivo *in vitro*, outras metodologias foram desenvolvidas para a detecção da sífilis. Desta forma, a base do diagnóstico laboratorial desta infecção é a detecção sorológica de anticorpos específicos e inespecíficos contra o *T. pallidum*. Os testes sorológicos são divididos em dois grupos: testes treponêmicos e testes não treponêmicos (Evren et al., 2021).

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolípinas através de uma reação de floculação, que se caracteriza pela ligação às cardiolípinas das micelas formadas pelo composto antigênico, formando um complexo imiscível (cardiolipina, lecitina e colesterol) (Gaspar et al., 2021). Estão inclusos nesses testes o venereal disease research laboratory (VDRL), amplamente utilizado como forma de rastreio da doença. Além dele, o unheated serum reagin (USR), o rapid plasma reagin (RPR) e o toluidine red unheated serum test (TRUST), todos esses testes são usados para a detecção da infecção ativa (Lee et al., 2019).

Os testes treponêmicos utilizam o lisados de *T. pallidum* para a detecção de anticorpos (IgM e IgG) produzidos pelo sistema imune do hospedeiro. Devido a essa característica, eles são os primeiros a positivar frente a uma infecção (Brasil, 2016). São considerados testes treponêmicos o teste de hemaglutinação de *T. pallidum* (TPHA), o teste de aglutinação de partículas de

T. pallidum (TPPA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-ABS), e os ensaios imunológicos de quimioluminescência e enzimáticos como o ELISA – Enzyme linked immunosorbent assay (Lee et al., 2019).

Apesar dos avanços tecnológicos nos últimos anos, o diagnóstico da sífilis ainda é um desafio, por conta das diversas manifestações clínicas da doença e à multiplicidade de interpretações dos exames laboratoriais. Sendo assim, não existe na atualidade um padrão-ouro confiável, frente a isso, diferentes algoritmos de diagnóstico vêm sendo aplicados (Evren et al., 2021)

Três algoritmos são os mais comuns para o diagnóstico sorológico da sífilis. Em primeiro, recomendado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos é o algoritmo de triagem tradicional, que inicia a pesquisa sorológica com um teste não treponêmico seguido por um teste treponêmico (Janier et al., 2014). O segundo é o algoritmo reverso que se inicia com um teste treponêmico seguido de teste não treponêmico, caso reativo. O terceiro algoritmo do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) é um reverso modificado, onde inicia-se por teste treponêmico e, caso reagente, é realizado um segundo teste treponêmico confirmatório diferente, não utilizando testes não treponêmicos em nenhuma fase (Chen et al., 2017). Independente do algoritmo diagnóstico utilizado, pode haver incertezas no diagnóstico da sífilis (Simčič & Potočnik, 2015).

Desta forma, o objetivo deste estudo consistiu em realizar uma revisão de literatura sobre os algoritmos utilizados no diagnóstico da sífilis, colaborando assim, para a ampliação do conhecimento acerca do diagnóstico da doença.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura de artigos científicos sobre os algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis. A elaboração do estudo seguiu os seguintes passos: construção da questão norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos que foram incluídos, discussão dos resultados, apresentação da revisão integrativa (Souza et al, 2010).

A partir disso, o delineamento da pesquisa foi embasado na seguinte pergunta norteadora: quais são os algoritmos utilizados no diagnóstico da sífilis?

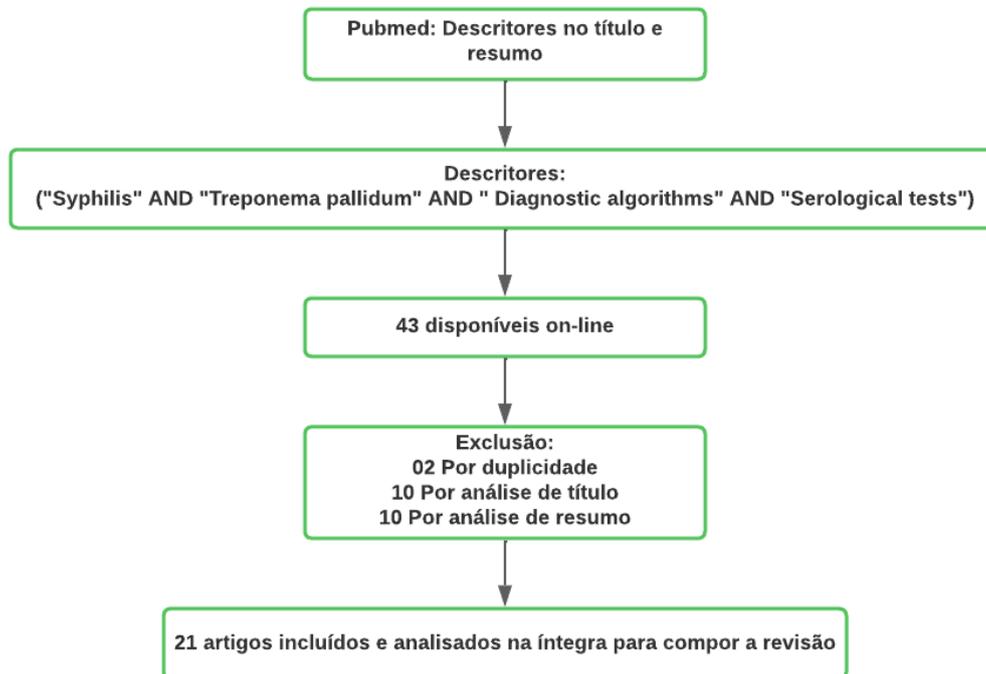
Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma coleta de informações entre março a abril de 2022 na base de dados United States National Library of Medicine (PUBMED). A estratégia de busca foi a utilização dos seguintes descritores na língua inglesa: “Syphilis”, “*Treponema pallidum*”, “Diagnostic Algorithms” e “Serological Tests”. Todos eles foram combinados pelo operador booleano AND.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos publicados nos últimos dez anos em português, inglês e espanhol, artigos publicados na íntegra que tinham como objetivo apresentar, comparar ou descrever os algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis. Foram excluídos capítulos de livro, revisões de literatura e manuscritos que não respeitaram o objetivo do estudo e a pergunta norteadora.

Foi realizada a leitura e avaliação dos títulos e resumos dos artigos selecionados na base de dados, em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos anteriormente. Por fim, estabeleceu-se a leitura dos artigos na íntegra.

No fluxograma (Figura 1) abaixo, se encontra discriminados como foi o processo de inclusão e exclusão do estudo.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Diagnóstico da Sífilis

O diagnóstico da sífilis é baseado em testes de detecção direta do *T. pallidum* ou em testes imunológicos (Brasil, 2016). A detecção direta é importante para o diagnóstico da sífilis primária e congênita, pois nesses estágios as lesões de pele e mucosa apresentam exsudato com uma grande quantidade de patógenos (Brasil, 2016). O material coletado deve ser imediatamente analisado em um microscópio com condensador de campo escuro após a coleta, essa técnica visa analisar o patógeno vivo exibindo a sua motilidade (Brasil, 2016). Apesar de ser um teste eficiente e de baixo custo, tem como limitante a necessidade de microscópio com condensador em campo escuro e profissionais treinados para na análise da lâmina (Brasil, 2016).

Além da microscopia de campo escuro, outros métodos de detecção direta podem ser utilizados, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e teste de anticorpos fluorescentes diretos para *T. pallidum*. Em poucos casos, esses testes podem permitir o diagnóstico de sífilis antes da resposta sorológica. Porém, a maioria dos centros clínicos não possuem acesso a esses métodos de detecção direta, desta forma contam com as manifestações clínicas do indivíduo e os testes sorológicos (Henao-Martinez & Johnson, 2014).

Os testes imunológicos que identificam anticorpos nas amostras de sangue total, soro ou plasma são os mais utilizados para o diagnóstico da sífilis e são classificados em testes treponêmicos e não treponêmicos. Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos que atuam contra os antígenos do *T. pallidum*. Já os testes não treponêmicos, identificam anticorpos anticardiolipina, que não são específicos para os antígenos do patógeno (Brasil, 2016).

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipinas através de uma reação de floculação, que se caracteriza pela ligação às cardiolipinas das micelas formadas pelo composto antigênico, formando um complexo imiscível (cardiolipina, lecitina e colesterol) (Gaspar et al., 2021).

Esses testes são semiquantitativos, necessitando que as amostras sejam diluídas de forma seriada e a emissão dos resultados sempre é conforme a última titulação que apresenta reatividade ou diluição (Gaspar et al., 2021). O primeiro teste não treponêmico a ser utilizado foi o veneral disease research laboratory (VDRL), que utiliza o composto antigênico, entretanto o antígeno foi subsequentemente modificado com a adição de cloreto de colina e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), originando o unheated sérum reagin (USR), que apresenta maior estabilidade e possibilita a análise de soro sem inativação (Gaspar et al., 2021). Outra alteração, na suspensão antigênica foi a agregação de partículas de carvão no teste, originando o rapid plasma reagin (RPR), que possibilita a ampliação da floculação, podendo fazer a leitura da reatividade a olho nu (Gaspar et al., 2021). Uma variação desse teste é o toluidine red unheated serum test (TRUST), que possui em sua composição antigênica partículas de vermelho de toluidina ao invés de carvão (Gaspar et al., 2021).

Todas as amostras que são submetidas aos testes não treponêmicos devem ser testadas pura e diluídas, isso permite eliminar resultados falsos-negativos devido ao fenômeno prozona (Gaspar et al., 2021). Esse fenômeno, nada mais é que a ausência de reatividade visível no teste realizado em amostras não diluídas, mesmo havendo anticorpos anticardiolipinas. Isto ocorre devido a relação desmedida entre as quantidades de antígenos e anticorpos, presentes na reação não treponêmica, ocasionando resultados falsos-negativos (Brasil, 2016).

Já os resultados falso-positivos podem ocorrer nos testes não treponêmicos, devido a presença de anticorpos anticardiolipinas, que estão presentes em outros agravos de saúde que ocasionam a destruição celular (Gaspar et al., 2021). De modo geral, os testes não treponêmicos, são indicados para a investigação de sífilis ativa e para monitorar o tratamento, pois permite a comparação dos resultados antes e pós-tratamento (Gaspar et al., 2021). Eles são testes de baixa sensibilidade na sífilis primária, sífilis latente tardia e sífilis terciária, pois se tornam reativos apenas cerca de 6 semanas após a infecção inicial e possui tendência a diminuir a reatividade nos estágios tardios da doença mesmo sem tratamento (Gaspar et al., 2021).

Com base em estudos anteriores, a sensibilidade dos testes não treponêmicos foi de 62-78% para o diagnóstico da sífilis primária, 97-100% para detectar a sífilis secundária e 82-100% para a sífilis latente, porém para diagnosticar a sífilis terciária a sensibilidade é insatisfatória, variando de 47-64% (Luo et al., 2021).

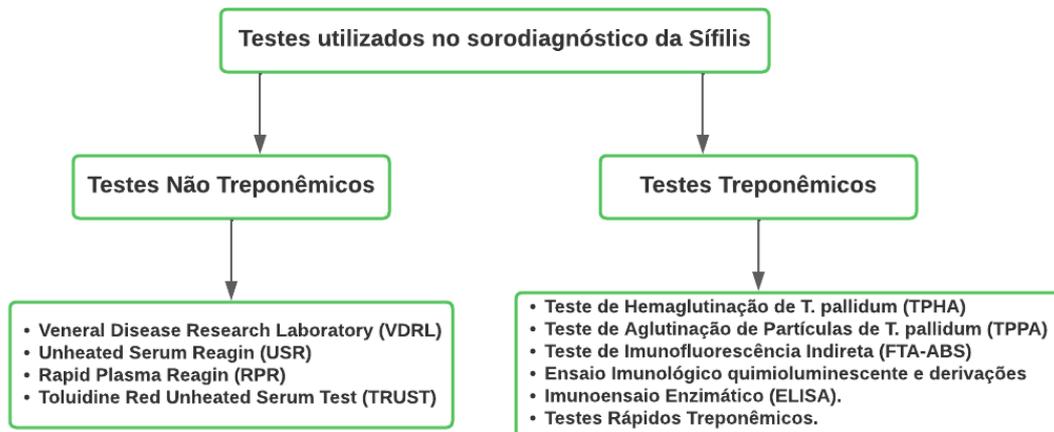
Os testes treponêmicos são constituídos de lisados completos de *T. pallidum* que detectam os anticorpos (IgM e IgG) contra o hospedeiro *T. pallidum*, sendo que esses testes são os primeiros a apresentar resultado reagente logo após a infecção (Brasil, 2016). Incluem, o teste de hemaglutinação de *T. pallidum* (TPHA), teste de aglutinação de partículas de *T. pallidum* (TPPA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-ABS), bem como os ensaios imunológico como a quimioluminescência e os imunoenzimáticos do tipo ELISA – Enzyme linked immunosorbent assay (Lee et al., 2019).

Esses testes são de grande valia, especialmente pois são mais específicos e sensíveis, quando comparado aos testes não treponêmicos, especialmente na sífilis terciária. A especificidade do teste aumenta, quando um teste treponêmico e um teste não treponêmico apresenta resultado reagentes, dessa maneira permite a confirmação do diagnóstico (Brasil, 2016).

Todos os testes treponêmicos são quase 100% sensíveis na sífilis secundária, 95,2-100% sensíveis na sífilis latente precoce e 86,8-95,5% sensíveis na sífilis latente tardia. Os testes treponêmicos são úteis para compensar as deficiências dos testes não treponêmicos na sífilis primária, pois eles apresentam-se positivos assim que o cancro primário surgir. Porém, eles não são úteis para a avaliação de eficácia terapêutica e por não distinguir a sífilis ativa ou passada (Luo et al., 2021).

Os testes treponêmicos disponíveis para o diagnóstico da sífilis no Brasil são o Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção (FTA-ABS) que é o primeiro a apresentar resultado reagente após a infecção, o ELISA, Teste imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações, Teste de hemaglutinação e aglutinação para *T. pallidum* e os testes rápidos treponêmicos (Brasil, 2016). O fluxograma (Figura 2) abaixo, apresenta os testes utilizados no sorodiagnóstico da sífilis.

Figura 2. Fluxograma dos testes treponêmicos e não treponêmicos utilizados no diagnóstico da sífilis.



Fonte: Adaptado de Brasil (2016).

3.2 Algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis

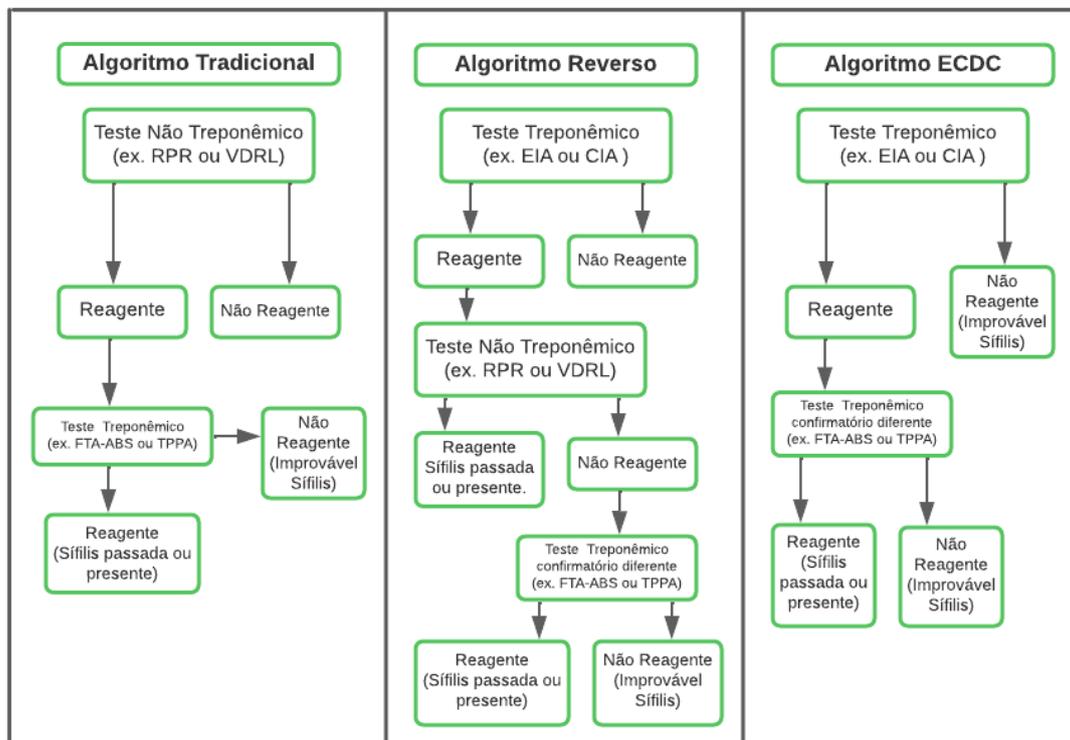
Apesar dos avanços tecnológicos nos últimos anos, a sífilis não possui nenhum exame considerado o padrão ouro para o seu diagnóstico, deste modo, diferentes algoritmos de diagnóstico são aplicados (Evren et al., 2021).

Atualmente, existem três algoritmos comuns para o diagnóstico sorológico da sífilis. O primeiro é o algoritmo de triagem tradicional, que começa a triagem sorológica com um teste não treponêmico, seguido por um teste treponêmico (Simčič & Potočnik, 2015). Em segundo, existe o algoritmo reverso, onde inicia-se a triagem sorológica com teste treponêmico seguido de teste não treponêmico (caso reativo) e confirma-se com teste treponêmico diferente (Chen et al., 2017). O terceiro, recomendado pelo ECDC, inicia-se por teste treponêmico e caso reagente é realizado um segundo teste treponêmico confirmatório diferente. Independente do algoritmo diagnóstico utilizado, pode haver incertezas no diagnóstico da sífilis (Simčič & Potočnik, 2015). O fluxograma que segue abaixo (Figura 3), apresenta os 3 algoritmos utilizados no sorodiagnóstico da sífilis.

Dos três algoritmos existentes, o tradicional e o reverso são os mais empregados na atualidade. Em geral, os laboratórios de baixo volume o algoritmo tradicional é o mais amplamente empregado, devido ao baixo custo dos testes manuais não treponêmicos. A falta de automatização destes testes, entretanto, inviabiliza o seu uso em laboratórios de grande volume, que optam por realizar o algoritmo reverso em suas rotinas por aumentar o rendimento e diminuir o tempo de resposta (Ortiz et al., 2020).

A decisão de utilizar um ensaio treponêmico ou não treponêmico como primeiro teste de triagem no algoritmo de diagnóstico da sífilis, deve ser baseada na epidemiologia local, na carga de trabalho esperada, na necessidade de automação e no orçamento disponível para a mão de obra e para os insumos (Levett et al., 2015).

Figura 3. Fluxograma dos algoritmos utilizados para sorodiagnóstico de sífilis.



Fonte: Adaptado de Simčič e Potočnik (2015).

3.3 Interpretação dos resultados sorológicos

Um teste treponêmico reagente indica provável infecção por *T. pallidum*, entretanto, não revela se ela está em curso ou se já foi curada. Ou seja, apenas esse resultado positivo, não é suficiente para determinar a atividade da doença e indicar o tratamento. Por conta disto, é importante determinar se a doença está ativa e isso é feito a partir da análise clínica do paciente (Henao-Martinez & Johnson, 2014). Por outro lado, o resultado negativo para o mesmo teste não indica, tão pouco, a ausência de sífilis, não podendo ser descartada a infecção. Desse modo, novos testes precisam ser repetidos especialmente se o paciente teve exposição sexual recente e de alto risco. Adicionalmente, a associação com o teste não-treponêmico é essencial, tendo em vista que nos casos de sífilis ativa, o teste não treponêmico será reagente e esse resultado, associado a avaliação clínica e os testes treponêmicos são cruciais para a determinação da infecção ativa ou não e, ainda, monitorar o tratamento medicamentoso (Gaspar et al., 2021). A Tabela 1 que segue abaixo, apresenta a interpretação dos resultados dos testes sorológicos na sífilis.

Tabela 1. Interpretação dos testes sorológicos na sífilis.

Teste Treponêmico	Teste Não Treponêmico	Possíveis Interpretações
Não Reagente	Não Reagente ^a	- Ausência de sífilis; - Sífilis muito precoce antes da soroconversão.
Reagente ^b	Não Reagente	- Sífilis tratada anteriormente; - Sífilis não tratada; - Teste treponêmico falso positivo ^c .
Reagente	Reagente com ou sem um título mensurável	- Sífilis ativa. - Sífilis recentemente tratada com títulos não treponêmicos que ainda não se tornaram não reativos. - Sífilis tratada com títulos persistentes ^d .
Não Reagente	Reagente	- Teste não treponêmico falso-positivo.

^a Geralmente não é realizado se o teste treponêmico inicial for não reagente.

^b Por 2 métodos diferentes se o teste não treponêmico for não reagente.

^c Comumente observado entre imigrantes africanos com exposição prévia a treponematoses endêmicas.

^d O tratamento bem sucedido é geralmente considerado com um declínio de 4 vezes nos títulos (Ex., de 1:32 para 1:8).

Fonte: Adaptado de Henao-Martinez & Johnson (2014).

3.4 Comparação dos algoritmos de diagnóstico da sífilis

Ambos os algoritmos para o sorodiagnóstico da sífilis são utilizados por laboratórios nos dias atuais, os laboratórios de baixo volume optam pelo o algoritmo tradicional devido os baixos custos e volume de amostras, em contrapartida, os laboratórios de alto volume de amostras preferem o uso do algoritmo reverso, por conta da possibilidade de automação melhorando o rendimento (Ortiz et al., 2020). O diagnóstico da sífilis deve sempre basear-se nos dados clínicos e a triagem de rotina para as populações de alta prevalência, a disponibilidade de vários tipos de imunoenaios vem levando a reversão do uso do algoritmo tradicional para o reverso (Henao-Martinez & Johnson, 2014). Na Tabela 2 que segue abaixo, encontra-se a comparação entre os algoritmos de diagnóstico apontados em 10 dos artigos incluídos na presente revisão.

Tabela 2. Comparação dos algoritmos de diagnóstico da sífilis.

Autor/Ano	População de Estudo	Algoritmos	Imunoensaios utilizados	Descobertas
Simčič & Potočnik (2015).	N= 437 amostras de adultos com suspeita de sífilis de hospitais e clínicas.	- Tradicional; - Reverso; - ECDC.	- RPR; - TPHA; - CIA.	- 180 resultados reativos tanto no algoritmo reverso e ECDC, com taxa de concordância entre esses algoritmos de 100%. - A taxa de falso-positivos no algoritmo reverso e ECDC foi de 0,68%. - 54 indivíduos foram não reativos no algoritmo tradicional, com taxa de 30% de erro sorodiagnóstico (falsos-negativo). - A taxa de concordância nos resultados entre o algoritmo tradicional e reverso/ECDC foi de 87,6%.
Mmeje, et al (2015).	N= 194 gestantes com sorologia treponêmica discordante.	- Reverso.	- CIA; - RPR; - TPPA.	- Das 194 gestantes, 156 (80%) tiveram resultados CIA+/RPR-/TPPA- e 38 (20%) eram CIA+/RPR-/TPPA+; - Dentre as 156, 77 (49%) foram restestadas e 53% se tornaram CIA-, demonstrando que provavelmente serão falso-positivo.
Huh, et al. (2016).	N= 24.681 amostras de indivíduos que foram realizar check-up.	- Tradicional; - Reverso.	- RPR; - TPHA; - TPPA.	- 30 indivíduos (0,1%) foram reativos pelo algoritmo tradicional, dessas 17 (56,7%) foram confirmadas com sífilis. - 190 indivíduos (0,8%) foram reativos pelo algoritmo reverso, desses 140 (80,9%) foram confirmados com sífilis.

				<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de sífilis identificada no algoritmo tradicional foi de 0,07% e a taxa de falsos-positivos foi de 0,05%. - A taxa de sífilis identificada no algoritmo reverso foi de 0,64% e falsos-positivos foi de 0,13%.
Chen, et al. (2017).	N= 865 indivíduos com HIV-positivo.	<ul style="list-style-type: none"> - Tradicional; - Reverso; - ECDC. 	<ul style="list-style-type: none"> - TRUST; - TPPA; - EIA. 	<ul style="list-style-type: none"> - 161 participantes foram reativos no algoritmo tradicional, desses 123 (76,4%) foram confirmados com sífilis e 38 (23,6%) foram falsos-positivos. A taxa de sorodiagnóstico foi de 14,2% com esse algoritmo; - 227 participantes foram reativos no algoritmo reverso, desses 125 (55,1%) foram confirmados com sífilis, das amostras discordante 90 (88,2%) foram confirmadas gerando uma taxa de 11,8% de falsos-positivos. A taxa de sorodiagnóstico foi de 24,9% usando esse algoritmo. - 227 participantes foram reativos no algoritmo ECDC, desses 213 (93,8%) foram reativos, gerando uma taxa de sorodiagnóstico de 24,6%. - O algoritmo tradicional demonstrou taxa de 42,3% de erro sorodiagnóstico (falsos-negativos).
Fakile, et al. (2019).	N= 562 amostras de adultos sem história prévia de sífilis.	<ul style="list-style-type: none"> - Tradicional; - Reverso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Teste rápido imunocromatográfico; - RPR; - EIA. 	<ul style="list-style-type: none"> - O teste rápido comparado com os resultados do RPR e EIA, apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 95,7%; - 24 amostras foram reativas no teste rápido e negativas no RPR e EIA; - Comparando com os resultados do EIA, o teste rápido obteve sensibilidade de 50% e especificidade de 95,9%; - Usando somente o teste rápido no sorodiagnóstico da sífilis não é possível de distinguir entre infecções atuais ou passadas e ainda não é capaz de monitorar o tratamento.
Nah, et al. (2017).	N= 1000 amostras de adultos oriundas de exames de rotina.	<ul style="list-style-type: none"> - Tradicional; - Reverso. 	<ul style="list-style-type: none"> - RPR; - TPPA; - CIA. 	<ul style="list-style-type: none"> - Das 1000 amostras testadas, 68 (6,8%) foram reativas no algoritmo reverso e 11 (1,1%) foram reativas no algoritmo tradicional; - O algoritmo tradicional apresentou 0,5% de falsos-positivos, além disto, 62 amostras não foram detectadas neste algoritmo (foram reativas no reverso), desses 48 indivíduos foram confirmados com sífilis. - Apesar do algoritmo reverso apresentar taxa de 1,4% de falsos-positivos, este foi capaz de detectar 48 indivíduos com sífilis que não foram identificados no tradicional.
Lee, et al. (2019).	N= 4771 amostras de adultos submetidos a exames de rotina.	<ul style="list-style-type: none"> - Tradicional; - Reverso; - ECDC. 	<ul style="list-style-type: none"> - RPR; - ECLIA; - TPPA. 	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de sorodiagnóstico utilizando o algoritmo tradicional foi 1,1% e os outros algoritmos foi de 4,2%; - Como teste de primeira linha o RPR foi reativo em 1,9% e 0,8% de falsos-negativos, quanto que o ECLIA foi reativo em 4,4% e com 0,3% de falsos-negativos. - No algoritmo tradicional, 154 casos não foram detectados, apresentando baixa sensibilidade (25,96%). O algoritmo Reverso e ECDC apresentaram resultados idênticos (sensibilidade de 95,19%). - O algoritmo tradicional apresentou taxa de 74,04% de diagnóstico errado para sífilis (falsos-negativos).

Martínez-Methol, et al. (2019).	N= 246 amostras reativas de um laboratório clínico pelo método reverso.	- Reverso.	- CMIA; - VDRL; - FTA-ABS.	- Das 246 amostras que foram reativas pelo algoritmo reverso, 129 foram reativas para sífilis (39 casos de sífilis primária), 117 indivíduos com resultados discordantes 20 (0,13%) falsos positivos e 97 amostras foram reativas.
Park, et al. (2019).	N= 959 amostras de indivíduos com sífilis primária ou secundária.	- Reverso	- CIA; - EIA; - FTA-ABS; - TPPA.	- Dos 959 pacientes, 262 apresentaram sífilis atual (todos os estágios), 294 apresentaram sífilis prévia e 403 não apresentaram sífilis; - Todos os imunoenaios apresentaram sensibilidade maior que 95%, com exceção de FTA-ABS com 90,8% em comparação com os demais (para sífilis primária e secundária). Questiona-se o seu uso como padrão-ouro; - O TPPA demonstrou melhor desempenho (especificidade de 100%, sugerem o seu uso em substituto do FTA-ABS por apresentar melhores resultados.
Evren et al. (2022)	N= 4789 amostras de soro de indivíduos de ambulatório, internados e que realizaram exames de rotina.	- Tradicional; - Reverso.	- VDRL; - CMIA; - TPHA.	- Dos 4789 soros, 206 (4,3%) e 125 (2,6%) foram positivos usando a triagem reversa e a triagem tradicional, respectivamente; - Das 125 amostras positivas no algoritmo tradicional, 118 (94,4%) foram confirmadas com sífilis e 7 (0,13%) como falsos-positivos. A taxa de diagnóstico perdido foi de 42,5%. - Das 206 amostras positivas no algoritmo reverso, 118 (57,3%) foram confirmadas pelo VDRL. As amostras com discordância, 88 (42,7%) foram testadas com TPHA e 82 foram confirmadas para sífilis. - O percentual de concordância entre os algoritmos foi de 59%, indicando uma discordância de 41%.

ABREVIATURAS: CIA – Imunoensaio quimioluminescente, CMIA – Imunoensaio de micropartículas quimioluminescente, ECLIA – Imunoensaio eletroquimioluminescente, EIA – Imunoensaio enzimático, RPR – Rapid plasma reagin, VDRL – Veneral disease research laboratory, TPHA – Teste de Hemaglutinação de T. pallidum, TPPA – Teste de aglutinação de partículas de T. pallidum, TRUST – Toluidine red unheated serum test.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

O algoritmo tradicional é afetado pelo julgamento subjetivo do operador dos testes não treponêmicos (Luo et al., 2021). Um exemplo disto, é o estudo realizado por Hamill et al. (2018), onde compara o desempenho de teste RPR em três diferentes laboratórios, onde foi demonstrado uma taxa de concordância entre os laboratórios de 95,9% (laboratório A), 98,0% (laboratório B) e 69,4% (laboratório C), essas discrepâncias necessitam de um controle de qualidade externo regular contínuo, treinamento da equipe, padrões de qualidade e entender melhor as respostas imunes do hospedeiro à sífilis.

Na pesquisa de Lee et al. (2014), foi comparado os resultados dos testes RPR manual e automatizados, afim de verificar interferências nas interpretações, a taxa de concordância entre os resultados foi moderada (78,6%), quando comparados com um teste treponêmico (TPPA), o RPR automatizado apresentou baixa sensibilidade (52,5%) e o RPR manual apresentou alta sensibilidade (86,4%), ambos apresentaram a mesma especificidade (94,3%). Diferente do estudo de Sanfilippo et al. (2018), onde o RPR automatizado foi mais sensível que o RPR manual.

Outra questão que pode afetar o uso do algoritmo tradicional, é o efeito prozona gerando resultados falsos-negativos (Luo et al., 2021). No relato de caso de Appak et al. (2019), é destacado que se o teste RPR for não reativo no rastreamento da sífilis em gestantes, o efeito prozona deve ser considerado para diagnosticar precocemente a sífilis congênita.

O algoritmo tradicional nem sempre é seguido em muitos laboratórios, especialmente em instituições com recursos limitados (Luo et al., 2021). Em seu estudo Trinh et al. (2017), comprovou que a maioria dos laboratórios (62%) usavam apenas

o algoritmo tradicional, porém, 12% usavam apenas um algoritmo de sequência reversa e 14% empregavam ambos os algoritmos, outros 12% realizavam apenas um tipo de teste sorológico.

Apesar de o algoritmo reverso e o algoritmo ECDC apresentar maior eficácia diagnóstica em populações de alta prevalência de sífilis, é recomendado ensaios não treponêmicos quantitativos para distinguir infecção ativa de infecção passada e além disto o efeito do tratamento medicamentoso da sífilis (Levett et al., 2015).

Entre as vantagens da utilização do algoritmo reverso, podemos destacar a maior sensibilidade na detecção da sífilis primária, melhoria operacional por permitir a automatização, a rastreabilidade e interpretação objetiva com resultados conclusivos (Martínez-Methol et al., 2019). Por fim, na Tabela 3 que segue abaixo encontra-se resumido os principais achados dos artigos incluídos na presente revisão.

Tabela 3. Resumo dos dados relevantes.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados
Lee, et al (2014).	Comparação de um teste automatizado de RPR com o teste convencional de cartão RPR no teste de sífilis.	Comparar o teste automatizado de RPR com o teste manual de RPR.	Percentual de concordância entre os dois testes foi de 78,6%. O teste RPR automatizado apresentou sensibilidade global inferior ao teste RPR manual e pode ser utilizado no algoritmo de triagem reversa.
Henao-Martínez & Johnson (2014).	Testes diagnósticos para sífilis: novos testes e novos algoritmos.	Revisar os novos testes e os novos algoritmos utilizados para o diagnóstico da sífilis.	O diagnóstico da sífilis deve sempre basear-se no quadro clínico do paciente e na triagem das populações de risco. A inserção de testes treponêmicos rápidos e automatizados levou a mudança no algoritmo tradicional para o reverso.
Mmeje, et al (2015).	Imunoensaios de sífilis discordantes na gravidez: resultados perinatais e implicações para o manejo clínico.	Analisar os resultados discordantes do algoritmo reverso na triagem de sífilis no pré-natal (quimioluminescente seguido de RPR).	Mais da metade das gestantes que foram testadas novamente (quimioluminescente) se tornaram não reagentes. Os resultados que apresentam quimioluminescente reagente, RPR e TPPA não reagente provavelmente são falso positivos.
Levett, et al. (2015).	Diretrizes laboratoriais do Canadian Public Health laboratory Network para o uso de testes sorológicos (excluindo testes no local do atendimento) para o diagnóstico de sífilis no Canadá.	Revisa as diretrizes utilizadas no Canadá para o diagnóstico da sífilis (na utilização de testes e nos algoritmos).	Ambos os algoritmos (tradicional ou reverso) são apropriados para o diagnóstico da sífilis e a decisão de qual algoritmo utilizar deve ser baseada na epidemiologia local da doença, volume de testes realizados, desempenho dos ensaios e recursos disponíveis.
Simčič & Potočnik (2015).	Diagnóstico sorológico da sífilis: comparação de diferentes métodos diagnósticos.	Compara dois ensaios treponêmicos de anticorpos totais (um teste convencional de TPHA com um Quimioluminescente automatizado). Analisa também três algoritmos diferentes com a implementação de ambos os testes em uma população de alta prevalência de sífilis.	Os dados sugerem que cada método tem limitações, destacando a ocorrência de falso-positivos e falso-negativos. Apoia o uso do algoritmo ECDC no sorodiagnóstico da sífilis em populações de alta prevalência.
Huh, et al. (2016).	Comparação de algoritmos automatizados de testes treponêmicos e não treponêmicos como ensaios de triagem de sífilis de primeira linha.	Comparar os resultados do algoritmo tradicional e algoritmo reverso na triagem de sífilis.	Mesmo que no algoritmo reverso os pacientes que já tiveram sífilis tratada apresentem resultados falso-positivo, o algoritmo reverso detectou 140 amostras com anticorpos treponêmicos que não foram detectados no algoritmo tradicional. O algoritmo reverso demonstrou aumentar a sensibilidade no diagnóstico da sífilis.

Bristow & Klausner (2017).	Usando as razões de corte da força do sinal do ensaio treponêmico para prever a infecção pela sífilis.	Demonstrar a capacidade dos pontos de corte da razão de intensidade do sinal para imunoenaios treponêmicos automatizados para prever os resultados de testes treponêmicos repetidos.	O impacto positivo do uso de limiares de razão de intensidade de sinal na detecção de sífilis, inclui: economia nos custos e tempo do laboratório e redução no tempo de resultado para aqueles que necessitam de tratamento de sífilis.
Chen, et al. (2017).	A abordagem do algoritmo tradicional subestima a prevalência de sorodiagnóstico de sífilis em indivíduos infectados pelo HIV.	Comparar os resultados de três algoritmos diferentes para detecção de sífilis em pessoas com HIV-positivas.	Defende a utilização do algoritmo EDCD para o rastreamento da sífilis em populações infectadas pelo HIV, por apresentar maior sensibilidade para sífilis precoce/tardia e sífilis latente. Os testes quantitativos não treponêmicos são recomendados para determinar a atividade sorológica da sífilis neste algoritmo.
Fakile, et al. (2017).	Realização do exame de saúde da sífilis em um laboratório clínico.	Avaliar o desempenho do imunoensaio Syphilis Health Check (SHC) em ambientes clínicos e laboratoriais utilizando sangue total e soro.	O SHC em sangue total parece ser mais sensível na detecção de paciente com sífilis e pode ser uma opção para triagem em populações de alto risco.
Nah, et al. (2017).	Comparação de algoritmos de triagem da sífilis tradicional e reverso em exames médicos de saúde.	Investigar a eficácia dos algoritmos de diagnóstico de sífilis tradicional e reverso para os indivíduos que realizam exames de saúde.	Demonstra que o algoritmo de triagem reversa pode detectar indivíduos com possível sífilis latentes, demonstrando que esse algoritmo é mais eficiente para triagem de sífilis durante exames gerais de saúde.
Trinh, et al. (2017).	Práticas de testes de sífilis nas Américas.	Apresentar os resultados da pesquisa de 2014 da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) sobre políticas e práticas de testagem de Sífilis nas Américas.	Indicam que para garantir diagnósticos precisos de sífilis, é necessário mais trabalho para garantir a qualidade dos testes de sífilis e a disponibilidade de suprimentos e equipamentos adequados.
Saw, et al. (2017).	Avaliação do ensaio automatizado de sífilis ADVIA Centaur XP para testes sorológicos.	Avaliar o desempenho do ensaio ADVIA Centaur XP Syphilis, usando amostras previamente testadas no sistema Architect i4000SR e confirmadas por TPPA.	O ensaio de sífilis SIEMENS ADVIA Centaur XP demonstrou excelente sensibilidade e boa especificidade para detecção de anticorpos treponêmicos e excelente precisão com mínima reatividade cruzada a potenciais interferências. Demonstrou boa correlação com o ensaio de sífilis Architect mas maior especificidade em relação ao TPPA.
Sanfilippo, et al. (2018).	Comparação de ensaios de RPR Manual e totalmente automatizado AIX1000 para diagnóstico laboratorial de sífilis.	Avaliar o desempenho analítico comparando o ensaio RPR automatizado AIX1000 com um teste RPR manual, usando a sequência de teste no algoritmo tradicional.	O AIX1000 foi significativamente mais sensível e identificou 5 amostras reativas adicionais confirmadas pelo teste treponêmico que foram perdidas no método manual. É uma excelente opção para melhorar o tempo dos resultados dos exames.
Hamill, et al. (2018).	Desafios da interpretação do RPR na triagem de sífilis em Uganda: Variabilidade em resultados não treponêmicos entre diferentes laboratórios.	Comparar a interpretação dos resultados do RPR na triagem da sífilis em laboratórios diferentes na Uganda.	Demonstra diferenças significativas nos resultados de RPR entre todos os 3 laboratórios. Necessidade entender melhor as diferenças e garantir resultados mais precisos e reprodutíveis no futuro.
Lee, et al. (2019).	Avaliação do imunoensaio eletroquimioluminescente Elecsys Sífilis como teste de triagem de primeira linha nos algoritmos reversos para sorodiagnóstico da sífilis.	Investigar a eficácia de um imunoensaio eletroquimioluminescente (ECLIA) como teste de triagem inicial nos algoritmos reverso e ECDC.	A acurácia diagnóstica dos algoritmos reverso e algoritmo ECDC usando o ECLIA como teste de triagem de primeira linha foi superior à do algoritmo tradicional.
Appak, et al. (2019).	Um caso de sífilis congênita e fenômeno prozona.	Enfatizar a importância do algoritmo reverso no diagnóstico da sífilis e do fenômeno prozona, que pode ser um	A utilização do algoritmo reverso permite o diagnóstico preciso e precoce da sífilis durante a gravidez, isso é importante na prevenção a

		desafio na realização do imunoenensaio RPR.	transmissão intrauterina e complicações da sífilis congênita.
Fakile, et al. (2019).	Correlação dos valores de força de sinal do imunoenensaio treponêmico com a reatividade do teste treponêmico confirmatório.	Realizar uma análise transversal de quatro imunoenensaos automatizados (BioPlex 2200 microbead immuno assay, Liaison chemiluminescence immuno assay, Advia Centaur CIA e Trep-sure) e três ensaios manuais (TPPA, FTA-ABS e Imunoenensaio de linha Inno-LIA).	Todos os imunoenensaos automatizados tiveram pontos de corte de intensidade de sinal correlacionados com pelo menos 95% de reatividade FTA-ABS. Supondo que o nível de confirmação de 95% seja adequado, esses valores de intensidade de sinal podem ser usados em vez de testes confirmatórios com TPPA e FTA-ABS.
Martínez-Methol, et al. (2019).	Implementação do algoritmo de triagem reversa da sífilis em laboratório clínico.	Analisar as vantagens e desvantagens na implementação do algoritmo de triagem reversa da sífilis em um laboratório clínico ambulatorial.	As vantagens da utilização do algoritmo reverso incluem, maior sensibilidade na detecção de pacientes com sífilis primária, permite automação, rastreabilidade integral das amostras, interpretação objetiva e resultados conclusivos.
Park, et al. (2019).	Realização de testes treponêmicos para o diagnóstico da sífilis.	Comparar a sensibilidade e a especificidade de testes treponêmicos automatizados e testes treponêmicos manuais em pacientes com diagnóstico clínico de sífilis e naqueles sem evidência de sífilis.	Os imunoenensaos treponêmicos demonstraram excelente sensibilidade para detecção de sífilis precoce. A sensibilidade do FTA-ABS foi inferior principalmente na sífilis primária e secundária, outros testes como o EIA, CIA e TPPA seriam preferidos para confirmar testes não treponêmicos com usando o algoritmo tradicional. O TPPA demonstrou ser mais efetivo em casos de sorologia discordante usando o algoritmo reverso em populações de baixa e alta prevalência de sífilis.
Gaspar, et al. (2021).	Protocolo Brasileiro de Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: diagnóstico da sífilis.	Apresentar os testes diretos para detecção do T. pallidum em lesões e algoritmos que combinam testes de anticorpos treponêmicos e não treponêmicos para auxiliar no diagnóstico da sífilis, contribuindo desta maneira, com os esforços dos gestores e profissionais de saúde na qualificação da assistência à saúde.	O diagnóstico da sífilis requer a correlação de dados clínicos, resultados de exames diagnósticos, história de infecção pregressa, registros de tratamento recente e investigação de exposição. Testes não treponêmicos são úteis para monitorar o tratamento e o diagnóstico da neurosífilis e a sífilis congênita. A descentralização de testes rápidos de sífilis em serviços de atenção primária à saúde e maternidades podem proporcionar o diagnóstico precoce.
Evren, et al. (2022).	Avaliação dos algoritmos diagnósticos para sorodiagnóstico da sífilis.	Investigar as principais diferenças e parâmetros de desempenho dos algoritmos de diagnóstico de sífilis tradicional e reverso.	Demonstra que o algoritmo reverso pode detectar mais pacientes com sífilis precoce/latente, o que faz com que menos pacientes sejam deixados sem tratamento.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

4. Considerações Finais

O diagnóstico da sífilis requer a correlação de dados clínicos, resultados de exames laboratoriais, história de infecção pregressa, registro de tratamento recente e investigação de exposição ao risco de contágio. O algoritmo reverso pode detectar indivíduos com sífilis precoce/latente, que poderiam não serem detectados. Porém, os testes não treponêmicos quantitativos são recomendados para diferenciar a atividade da infecção e monitorar o tratamento medicamentoso.

A decisão da escolha de qual algoritmo de diagnóstico da sífilis utilizar, deve ser baseada na epidemiologia local, na carga de trabalho esperada, na necessidade de automação e no orçamento disponível para execução.

Nosso estudo sugere que cada método tem limitações, incluindo o potencial de resultados falso-positivos e falso-negativos. Isso reflete na necessidade de mais estudos que comparem os algoritmos de diagnóstico da sífilis prospectivamente, pois acreditamos que o contínuo desenvolvimento de tecnologias e inovações resultará em métodos mais rápidos, precisos e eficazes para o diagnóstico e monitoramento do tratamento medicamentoso da sífilis.

Referências

- Appak, Ö., Manyaslı, M., Cengiz, M. M., Deliloğlu, B., Karaoğlu Asrak, H., Özlü, C., & Saymer, A. A. (2019). Konjenital Sifilis Olgusu ve Prozone Fenomeni [A Case of Congenital Syphilis and Prozone Phenomenon]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 53(3), 336–342. <https://doi.org/10.5578/mb.68172>
- Brasil (2015). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília.
- Brasil (2016). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis. Brasília.
- Brasil (2021). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: Sífilis 2021. Brasília.
- Bristow, C. C., & Klausner, J. D. (2017). Using Treponemal Assay Signal Strength Cutoff Ratios To Predict Syphilis Infection. *Journal of clinical microbiology*, 56(1), e01555-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01555-17>
- Chen, B., Peng, X., Xie, T., Jin, C., Liu, F., & Wu, N. (2017). The tradition algorithm approach underestimates the prevalence of serodiagnosis of syphilis in HIV-infected individuals. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(7), e0005758. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005758>
- Clement, M. E., Okeke, N. L., & Hicks, C. B. (2014). Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*, 312(18), 1905–1917. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
- Evren, K., Berkem, R., & Yücel, M. (2022). Evaluation of the Diagnostic Algorithms for Serodiagnosis of Syphilis. *Japanese journal of infectious diseases*, 75(1), 70–75. <https://doi.org/10.7883/yoken.JIID.2021.164>
- Fakile, Y. F., Brinson, M., Mobley, V., Park, I. U., & Gaynor, A. M. (2019). Performance of the Syphilis Health Check in Clinic and Laboratory-Based Settings. *Sexually transmitted diseases*, 46(4), 250–253. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000974>
- Fakile, Y. F., Jost, H., Hoover, K. W., Gustafson, K. J., Novak-Weekley, S. M., Schapiro, J. M., Tran, A., Chow, J. M., & Park, I. U. (2017). Correlation of Treponemal Immunoassay Signal Strength Values with Reactivity of Confirmatory Treponemal Testing. *Journal of clinical microbiology*, 56(1), e01165-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01165-17>
- Gaspar, P. C., Bigolin, Á., Alonso Neto, J. B., Pereira, E., & Bazzo, M. L. (2021). Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: syphilis diagnostic tests. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54(suppl 1), e2020630. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-630-2020>
- Hamill, M. M., Mbazira, K. J., Kiragga, A. N., Gaydos, C. A., Jett-Goheen, M., Parkes-Ratanshi, R., Manabe, Y. C., Nakku-Joloba, E., & Rompalo, A. (2018). Challenges of Rapid Plasma Reagin Interpretation in Syphilis Screening in Uganda: Variability in Nontreponemal Results Between Different Laboratories. *Sexually transmitted diseases*, 45(12), 829–833. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000883>
- Henao-Martínez, A. F., & Johnson, S. C. (2014). Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurology. Clinical practice*, 4(2), 114–122. <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48>
- Huh, H. J., Chung, J. W., Park, S. Y., & Chae, S. L. (2016). Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. *Annals of laboratory medicine*, 36(1), 23–27. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.1.23>
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tiplica, G. S., Potočnik, M., & Patel, R. (2021). 2020 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35(3), 574–588. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
- Lee, J. H., Lim, C. S., Lee, M. G., & Kim, H. S. (2014). Comparison of an automated rapid plasma reagin (RPR) test with the conventional RPR card test in syphilis testing. *BMJ open*, 4(12), e005664. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005664>
- Lee, S., Yu, H. J., Lim, S., Park, H., Kwon, M. J., & Woo, H. Y. (2019). 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 : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 80, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.016>
- Levett, P. N., Fonseca, K., Tsang, R. S., Kadhoda, K., Serhir, B., Radons, S. M., & Morshed, M. (2015). Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 26 Suppl A(Suppl A), 6A–12A. <https://doi.org/10.1155/2015/983425>
- Luo, Y., Xie, Y., & Xiao, Y. (2021). Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 574806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806>
- Martínez-Methol, M. S., Ventimiglia, F. D., Aristimuño, A. M., de la Colina, A. N., Bruno, J. J., & D'Agostino, L. E. (2019). Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico [Implementation of the reverse screening syphilis algorithm in a clinical laboratory]. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 36(4), 525–530. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000400525>

- Mmeje, O., Chow, J. M., Davidson, L., Shieh, J., Schapiro, J. M., & Park, I. U. (2015). Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(7), 1049–1053. <https://doi.org/10.1093/cid/civ445>
- Nah, E. H., Cho, S., Kim, S., Cho, H. I., & Chai, J. Y. (2017). Comparison of Traditional and Reverse Syphilis Screening Algorithms in Medical Health Checkups. *Annals of laboratory medicine*, 37(6), 511–515. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.6.511>
- Ortiz, D. A., Shukla, M. R., & Loeffelholz, M. J. (2020). The Traditional or Reverse Algorithm for Diagnosis of Syphilis: Pros and Cons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(Suppl 1), S43–S51. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa307>
- Park, I. U., Fakile, Y. F., Chow, J. M., Gustafson, K. J., Jost, H., Schapiro, J. M., Novak-Weekley, S., Tran, A., Nomura, J. H., Chen, V., Beheshti, M., Tsai, T., Hoover, K., & Bolan, G. (2019). Performance of Treponemal Tests for the Diagnosis of Syphilis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(6), 913–918. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy558>
- Sanfilippo, A. M., Freeman, K., & Schmitz, J. L. (2018). Comparison of Manual and Fully Automated AIX1000 Rapid Plasma Reagin Assays for Laboratory Diagnosis of Syphilis. *Journal of clinical microbiology*, 56(8), e00214-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00214-18>
- Saw, S., Zhao, H., Tan, P., Saw, B., & Sethi, S. (2017). Evaluation of the automated ADVIA centaur® XP syphilis assay for serological testing. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 88(1), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.009>
- Simčič, S., & Potočnik, M. (2015). Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic methods. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 24(2), 17–20. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.6>
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
- Trinh, T. T., Kamb, M. L., Luu, M., Ham, D. C., & Perez, F. (2017). Syphilis testing practices in the Americas. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 22(9), 1196–1203. <https://doi.org/10.1111/tmi.12920>