

# SIGNIFICADO LABORATORIAL DOS BAIXOS TÍTULOS DE VDRL PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS EM GESTANTES, À LUZ DAS PROVAS TREPONÊMICAS

*LABORATORIAL MEANING OF LOW TITLES OF VDRL TO SYPHILIS DIAGNOSIS IN PREGNANT WOMEN, ACCORDING TO TREPONEMAL TESTS*

*Jose Eduardo B Campos<sup>1</sup>, Felipe DL Passos<sup>2</sup>, Elaine A. Lemos<sup>3</sup>, Antônio Walter Ferreira<sup>3</sup>, Carlos Alberto M Sá<sup>4</sup>, Luiz Guilherme P Silva<sup>1</sup>, Marise D Asensi<sup>2</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** a melhor prevenção para sífilis congênita possivelmente seja a realização dos testes de triagem durante o pré-natal, principalmente nas mulheres consideradas de comportamento de risco para a infecção pelo HIV e demais DST. Para o obstetra, a importância dessa doença transcende seus aspectos clínicos, principalmente pela transmissão vertical de seu agente etiológico. Desta forma, o diagnóstico laboratorial precoce e correto é uma poderosa ferramenta na profilaxia da sífilis congênita. **Objetivo:** estabelecer o significado dos baixos títulos para o teste de VDRL frente aos testes treponêmicos em gestantes. **Métodos:** foram analisadas 215 amostras de soro de gestantes de duas maternidades da cidade do Rio de Janeiro, RJ. Utilizou-se o teste VDRL e testes treponêmicos (TPHA, ELISA e *Western-blotting*). Os títulos de VDRL foram confrontados com testes não-reagentes, tendo como variável independente os testes confirmatórios. **Resultados:** houve associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os diversos títulos de VDRL (baixos títulos: 1/1, 1/2 e 1/4 e altos títulos:  $\geq 1/8$ ) quando confrontados com os testes treponêmicos. Por meio da análise comparativa de sensibilidade e especificidade obteve-se a curva *ROC* (*Receiver Operator Characteristic*). Títulos de VDRL acima de 1/1 associaram-se, de modo significativo, com os testes treponêmicos. **Conclusão:** os resultados mostraram que os baixos títulos de VDRL devem ser valorizados e que o teste considerado como *screening* pode também ser útil quando utilizado como teste diagnóstico para a sífilis em gestantes.

**Palavras-chave:** saúde da mulher, diagnóstico laboratorial, sífilis, VDRL, ELISA, *Western-blotting*, DST

## ABSTRACT

**Introduction:** the best prevention for congenital syphilis is possibly doing the serological tests during the prenatal period, mainly in the women with risky behavior for the HIV or STD infections. For the physician, the importance of this illness exceeds its clinical aspects, because of the vertical transmission of its etiological agent. In such a way, the early and correct laboratorial diagnosis is a powerful tool in the prophylaxis of the congenital syphilis. **Objective:** best interpreting and understanding low titles of VDRL in pregnancy. **Methods:** 215 samples of pregnant women's serum from two maternities in Rio de Janeiro, RJ were analyzed. The VDRL test and treponemal tests (TPHA, ELISA and *Western-blotting*) were used. The titles of VDRL were confronted with no-reagents tests, as independent variables to confirm tests. **Results:** by means of the comparative analysis of sensibility and specificity of the tests, the *ROC* (*Receiver Operator Characteristic*) curve was attained. The overall accuracy of the sundry techniques used in the study showed that the VDRL titles above 1/1 associate significantly with the treponemal tests. The results of VDRL expressed by low titles, mainly in titrations above 1/1 revealed significant association with the confirmatory tests of syphilis. **Conclusion:** the results show that the low titles of VDRL should be valued and that the test considered as a screening test, may also be useful when employed as a diagnosis test for syphilis in pregnant women.

**Keywords:** women's health, laboratorial diagnosis, syphilis, VDRL, ELISA, *Western-blotting*, STD

## INTRODUÇÃO

A sífilis durante a gestação deveria ser motivo de judiciosa análise por parte do médico. Conforme a descrição de Clark<sup>1</sup> "... a especificidade e o valor clínico das reações sorológicas para a syphilis são considerações judiciosas e prudentes que merecem toda a atenção". Desde o começo do século XX, os conhecimentos sobre a sífilis obtiveram importantes progressos, contribuindo para a melhor compreensão de diagnóstico, evolução e propedêutica<sup>2,3</sup>.

Para o obstetra, a importância dessa doença transcende seus aspectos clínicos, aduzindo à complexa abordagem dessa doença a transmissão vertical de seu agente causal<sup>4</sup>. Quando a mulher adquire sífilis durante a gravidez, podem ocorrer abortamento

espontâneo, morte fetal, prematuridade, feto hidrópico, recém-nascidos sintomáticos e assintomáticos<sup>5-7</sup>.

A sífilis na gestação constitui problema importante, fundamentalmente por duas razões antagônicas, seja pela gravidade das lesões que pode ocasionar no concepto, quando não tratada, seja pela possibilidade real da profilaxia medicamentosa da sífilis congênita conseqüente a um controle pré-natal correto<sup>8</sup>. Seu diagnóstico deveria ser feito durante o *screening* do pré-natal<sup>9</sup>. Em áreas de elevada prevalência e em pacientes considerados de alto risco deveria também ser feito por duas vezes durante o terceiro trimestre<sup>6,10</sup>. Como o diagnóstico clínico na gestação, na maioria das vezes, não pode ser realizado, o laboratório representará a "pedra angular" na tomada das decisões<sup>11,12</sup>.

Os testes comumente utilizados são os não-treponêmicos, sendo o VDRL o mais utilizado, atuando como *screening*<sup>13</sup>, e permitindo o acompanhamento através da queda das titulações ao longo do tempo, após o tratamento<sup>14</sup>. A sensibilidade nas sífilis primária e assintomática varia de 60-90%<sup>15,16</sup>. Na fase secundária,

<sup>1</sup>Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz.

<sup>2</sup>Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz.

<sup>3</sup>Laboratório de Fisiopatologia Experimental, USP, SP.

<sup>4</sup>Universidade do Rio de Janeiro - UNIRIO.

está perto de 100%<sup>17</sup>. Falso-positivos ocorrem ao redor de 1%, quando avaliada a população em geral<sup>18-20</sup>, sendo mais freqüentes em idosos, gestantes, usuários de drogas, doenças malignas e auto-ímmunes, viroses, protozooses, e micoplasma<sup>19,21</sup>.

O TPHA (*Treponema pallidum hemagglutination*), técnica de hemaglutinação, tem sido largamente utilizado em substituição ao teste FTA-Abs, com índices de sensibilidade e especificidade semelhantes<sup>22</sup>. O exame ELISA, baseado na captura de anticorpo utilizando método de antígeno recombinante de *T. pallidum*, apresenta sensibilidade de 98-100% e uma especificidade de 99-100%, quando testados em gestantes<sup>23,24</sup>.

A PCR (*polymerase chain reaction*) tem como objetivo a detecção do *T. pallidum*, através da amplificação do DNA<sup>25</sup>. Entretanto, estudos de sensibilidade e especificidade nos casos de pouca bacteremia e em paciente assintomáticos mostraram-se insuficientes, com índices de sensibilidade em 80% e especificidade de 90%<sup>26,27</sup>.

A técnica de *Western-blotting*<sup>28</sup> demonstrou sua importância na diferenciação da reação sorológica falsa da verdadeiramente positiva. Os elevados níveis de especificidade (100%) e sensibilidade (98% a 99,5%) dessa técnica foram confirmados em trabalhos posteriores<sup>29-32</sup>. A técnica demonstrou sua importância na diferenciação da reação sorológica falsa da verdadeiramente positiva.

## OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo estabelecer critérios de interpretação para os baixos títulos de VDRL de gestantes não-tratadas, através de testes treponêmicos (TPHA, ELISA e *Western-blotting* IgG), definindo, através de testes de validade, a melhor associação entre os títulos de VDRL e os respectivos testes confirmatórios.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo descritivo, longitudinal, com análise de 215 amostras de soro de gestantes testadas pelo VDRL, da Maternidade Pró-Matre e do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, entre o período de janeiro de 2004 a maio de 2005. Obteve-se o tamanho amostral pelo cálculo de Fleiss<sup>33</sup>.

O soro das gestantes obtido durante a primeira consulta de pré-natal foram processados no Laboratório de Enterobactérias do Instituto Oswaldo Cruz através da realização dos testes de VDRL-Biolab-Mérieux (realizado em duplicata), ELISA, TPHA (Biolab-Mérieux) e *Western-blotting* IgG (Biolab-Mérieux não-comercializado). Gestantes já tratadas ou em tratamento para a sífilis foram excluídas.

As amostras VDRL foram distribuídas: não-reator (n = 40), 1/1:44, 1/2:40, 1/4:40,  $\geq 1/8$ :51.

Na leitura das fitas de *Western-blotting assay* considerou-se como positiva a presença de uma ou mais bandas descritas a seguir: 47, 44,5, 34, 17 e 15 kDa.

Na análise estatística, utilizou-se teste de Fisher bilateral, quando as exigências do teste *qui-quadrado* não puderem ser satisfeitas, considerando ambos com significativos quando  $p \leq 0,05$ .

A análise comparativa de sensibilidade e especificidade das técnicas diagnósticas empregadas foi obtida pela curva ROC (*receiver operator characteristic*)<sup>34</sup>.

## RESULTADOS

Do total de 215 gestantes, foram selecionadas 41 com VDRL 1/1 (20,5%), 40 1/2 (18,6%), 40 1/4 (18,6%) e 51  $\geq 1/8$  (23,7%). Quarenta pacientes foram selecionadas como controle (VDRL não-reator) (18,6%). A acurácia entre os dois resultados do VDRL obtidos das duas instituições revelou taxa de concordância pelo *kappa* = 87,0, sendo 0,81 a 1,00% quase perfeita ou ótima<sup>35</sup>.

A **Tabela 1** mostra a distribuição dos resultados de todos os títulos de VDRL na população estudada, com a distribuição da sorologia para a sífilis em gestantes.

A **Tabela 2** mostra o comportamento dos testes de validade do teste TPHA, nas diferentes titulações do VDRL. Houve associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os diversos títulos de VDRL (baixos títulos 1/1, 1/2 e 1/4 e altos títulos  $\geq 1/8$ ) quando confrontados com o teste diagnóstico confirmatório do TPHA.

A **Figura 1** mostra a curva ROC em todas as titulações de VDRL, indicando que todas apresentaram associação significativa com o TPHA, sendo que as titulações acima de 1/1 apresentaram maior acurácia. No VDRL 1/1, o cálculo da especificidade ( $1 - E$ ) foi de 0,17 (linha vermelha), representando a menor área do gráfico (0,9150). O linha verde, representado pelos títulos de 1/2 apresentou área de 0,9350, aproximando-se dos títulos 1/4 e  $\geq 1/8$ . As áreas correspondentes às titulações 1/4 e  $\geq 1/8$  (linha azul) foram semelhantes (0,9400), demonstrando o melhor ponto de corte (0,12) e aproximação do eixo da sensibilidade.

O comportamento dos testes de validade do teste ELISA nas diferentes titulações do VDRL (**Tabela 3**), observou-se também uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os diversos títulos (baixos títulos 1/1, 1/2 e 1/4 e altos títulos  $\geq 1/8$ ) quando confrontados com o teste ELISA.

A **Figura 2** demonstra o comportamento na Curva ROC de todas as titulações de VDRL. Todas elas apresentaram associação significativa com a prova treponêmica ELISA, sendo que as titulações acima de 1/1 apresentaram maior representatividade. No VDRL 1/1, o cálculo da especificidade ( $1 - E$ ) foi de 0,13 (linha vermelha), representando a menor área do gráfico (0,9350). A linha azul, representado pelos títulos de 1/2, 1/4 e  $\geq 1/8$  apresentou área semelhante de 0,9400 (linha azul), demonstrando o melhor ponto de corte (0,12) e aproximação do eixo da sensibilidade.

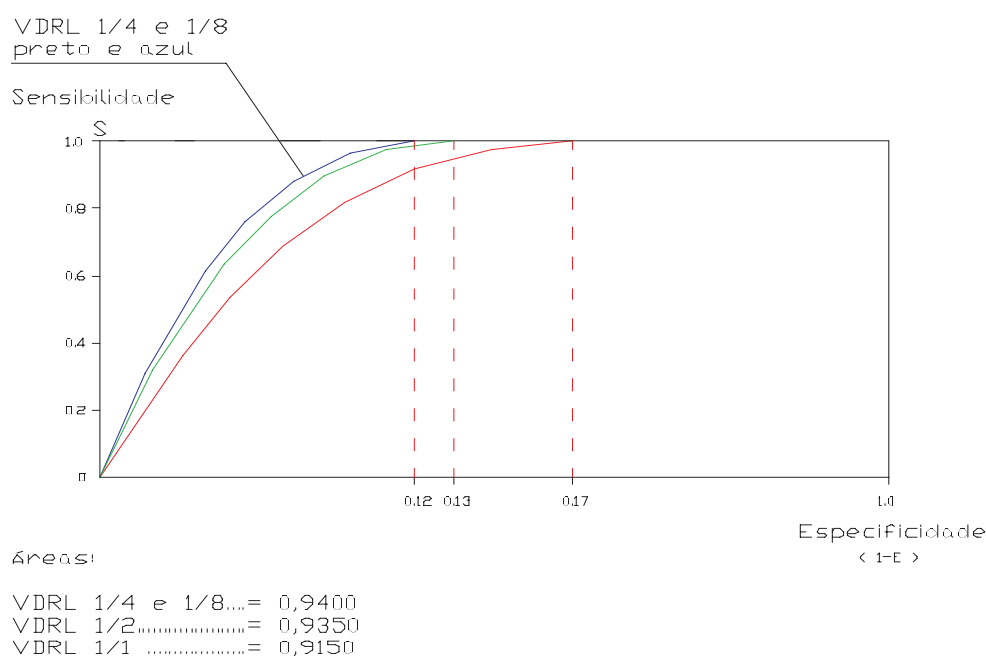
**Tabela 1.** Distribuição dos títulos de VDRL na população estudada

VDRL (titulação)	N (nº absoluto)	Relativo (%)
Não-reator	40	18,6
1/1	44	20,5
1/2	40	18,6
1/4	40	18,6
$\geq 1/8$	51	23,7
Total	215	100,0

**Tabela 2.** Distribuição dos resultados do VDRL em titulações diversas, submetidos à prova treponêmica pelo TPHA

Título de VDRL	Diagnóstico da sífilis (TPHA)		Total (n)	Testes de validade*(%)				p (valor)
	Positivo	Negativo		S	E	Vp+	Vp-	
1:1	36	8	44	100	83,3	82,0	< 0,05	
Não-reator	0	40	40					
1:2	34	6	40	100	87,0	85,0	< 0,05	
Não-reator	0	40	40					
1:4	35	5	40	100	88,8	87,5	< 0,05	
Não-reator	0	40	40					
≥ 1:8	46	5	51	100	88,8	90,2	< 0,05	
Não-reator	0	40	40					

\* Testes de validade: S (sensibilidade), E (especificidade), Vp+ (valor preditivo positivo), Vp- (valor preditivo negativo); p < 0,05.

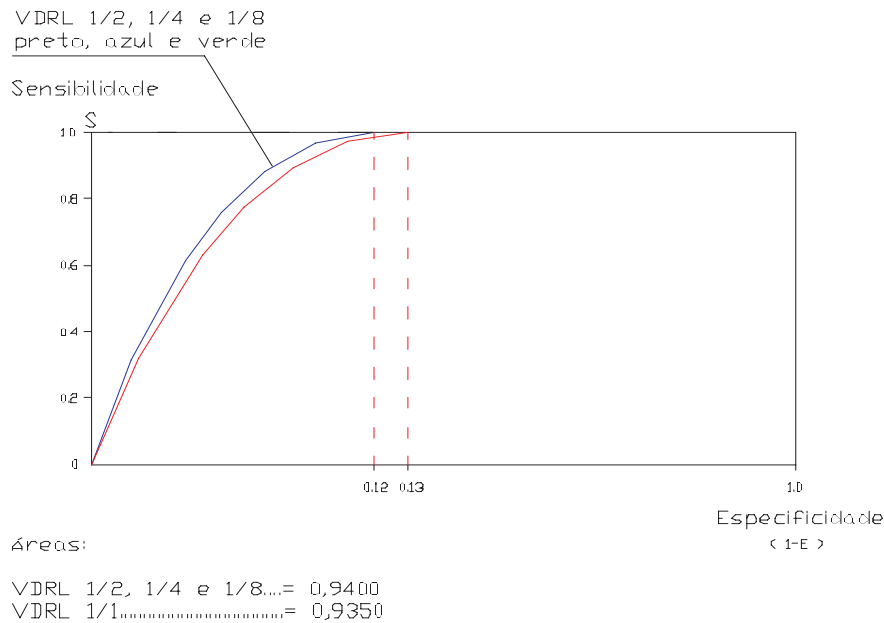


**Figura 1.** Análise das curvas ROC dos diversos títulos de VDRL, tendo como parâmetro final à prova de TPHA.

**Tabela 3.** Distribuição dos resultados do VDRL em titulações diversas, submetidos à prova treponêmica pelo ELISA

Título de VDRL	Diagnóstico da sífilis (ELISA)		Total (n)	Testes de validade*(%)				p (valor)
	Positivo	Negativo		S	E	Vp+	Vp-	
1:1	38	6	44	100	87,0	86,4	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
1:2	35	5	40	100	88,8	87,5	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
1:4	35	5	40	100	88,8	87,5	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
≥ 1:8	46	5	51	100	88,8	90,2	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					

\* Testes de validade: S (sensibilidade), E (especificidade), Vp+ (valor preditivo positivo), Vp- (valor preditivo negativo).



**Figura 2.** Análise das curvas ROC dos diversos títulos de VDRL, tendo como parâmetro final à prova de ELISA.

A **Tabela 4** demonstra o comportamento do VDRL em seus diversos títulos (baixos títulos 1/1, 1/2 e 1/4 e altos títulos  $\geq$  1/8) perante a técnica confirmatória do *Western-blotting*, revelando associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os diversos títulos do referido teste.

A **Figura 3** demonstra o comportamento na curva ROC de todas as titulações de VDRL. Todas elas apresentaram associação significativa com a prova treponêmica utilizada (*Western-blotting*), sendo que as titulações acima de 1/1 apresentaram maior representatividade. Semelhante à prova confirmatória ELISA, na análise pelo *Western-blotting*, no VDRL 1/1, o cálculo da especificidade ( $1 - E$ ) foi de 0,13 (gráfico vermelho), representando a menor área do gráfico (0,9350). A linha azul, representado pelos títulos de 1/2, 1/4 e  $\geq$  1/8 apresentou área semelhante a 0,9400 (linha azul), demonstrando o melhor ponto de corte (0,12) e aproximação do eixo da sensibilidade.

A análise das curvas mostra que todos os testes confirmatórios (TPHA, ELISA e *Western-blotting*) exibiram comportamento

semelhante de validade ou acurácia global, sendo um pouco mais expressiva a partir de titulações de VDRL acima de 1:2. (Figura 4). Nas baixas titulações de VDRL, o cálculo da especificidade ( $1 - E$ ) foi de 0,30 (gráfico vermelho), quando confrontado VDRL *versus* TPHA, representando a menor área do gráfico (0,8500). O gráfico verde, representado pelos títulos de 1/2 e 1/4 apresentou área semelhante a 0,8600, quando confrontados VDRL *versus* ELISA e *Western-blotting* demonstrando o melhor ponto de corte (0,28) e aproximação do eixo da sensibilidade.

## DISCUSSÃO

Conforme Hook<sup>36</sup> protocolos existentes de investigação com o VDRL já seriam suficientes para evitar um percentual importante de crianças nascidas com sífilis. No trabalho, verificou-se a concordância dos resultados dos títulos do VDRL através de leituras realizadas nas duas instituições, objetivando estimar os possíveis erros cometidos na sua execução e aferição. Na análise e na comparação desses resultados, o indicador *Kappa* ( $k$ ) expressou a

**Tabela 4.** Distribuição dos resultados do VDRL em titulações diversas, submetidos à prova treponêmica pelo *Western-blotting*

Título de VDRL	Diagnóstico da sífilis ( <i>Western-blotting</i> )		Total (n)	Testes de validade*(%)				p (valor)
	Positivo	Negativo		S	E	Vp+	Vp-	
1:1	38	6	44	100	87,0	86,4	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
1:2	35	5	40	100	88,8	87,5	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
1:4	35	5	40	100	88,5	87,5	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					
$\geq$ 1:1	46	5	51	100	88,5	90,2	100	< 0,05
Não-reator	0	40	40					

\* Testes de validade: S (sensibilidade), E (especificidade), Vp+ (valor preditivo positivo), Vp- (valor preditivo negativo).

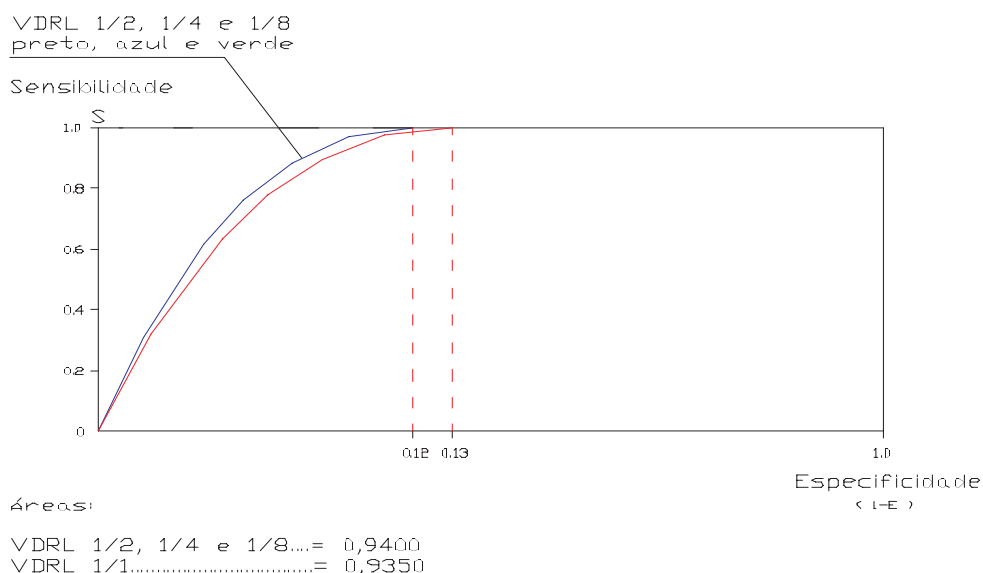


Figura 3. Análise das curvas ROC dos diversos títulos de VDRL, tendo como parâmetro final à prova de *Western-blotting*.

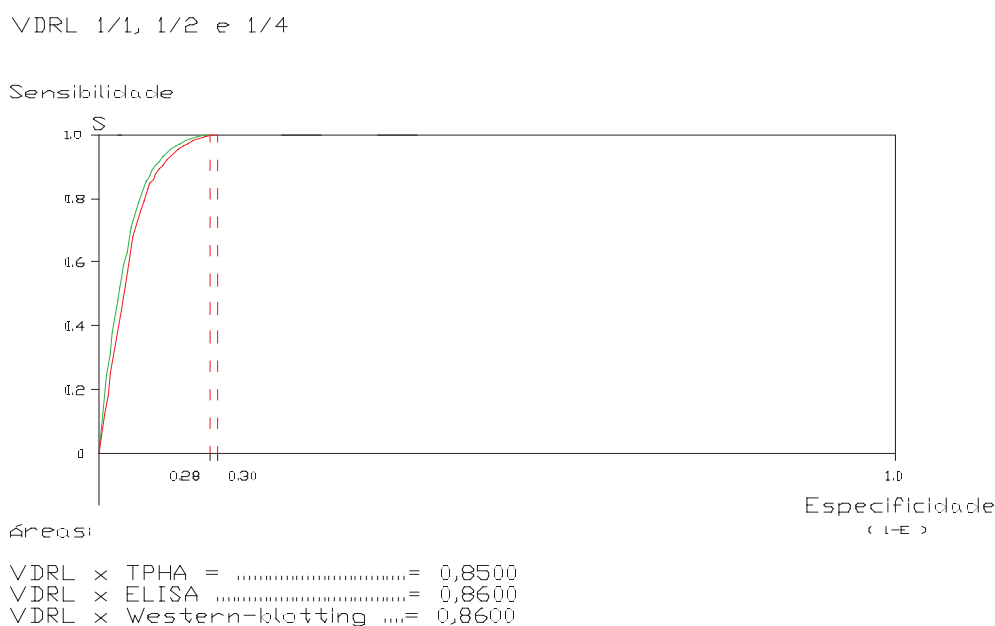


Figura 4. Análise das curvas ROC dos testes de VDRL baixos títulos com os testes TPHA, ELISA e *Westen-blotting*.

confiabilidade do teste VDRL, demonstrando índice de concordância bastante satisfatório (0,87 = quase perfeito).

A hipótese do estudo foi a de que a um VDRL de baixo título sendo bem interpretado, o conseqüente tratamento deverá ser bem implementado e justificado. O teste de VDRL nas gestantes pôde, portanto, ser utilizado, isoladamente, na seleção dos casos de sífilis gestacional. Considerando todos os casos de sífilis gestacional diagnosticados durante a fase primária, obteve-se sensibilidade do VDRL em 100%, a despeito do título do VDRL.

Entre todas as amostras que foram testadas pelos três métodos, houve concordância plena, tanto entre os resultados negati-

vos, quanto entre os positivos, demonstrando a ausência de resultados falso-positivos e/ou falso-negativos. Em todas as amostras de controle (VDRL negativo, n = 40) houve concordância em 100% com as provas treponêmicas.

Nos resultados obtidos entre os cinco grupos, houve concordância entre o método de VDRL e os métodos treponêmicos, demonstrando a ausência de resultado falso-positivo e/ou falso negativo falsos no VDRL. Ou seja, o método de *screening* VDRL, empregado na rotina como teste único na maioria dos hospitais brasileiros, tem alta concordância com os testes confirmatórios, considerando-se não somente os altos títulos  $\geq 1/8$ , assim como também,

os baixos títulos 1/1, evidenciado neste estudo que tem alto significado na predição de sífilis congênita com uma concordância com os testes treponêmicos estatisticamente significativa pelo testes de Fisher bilateral e *qui-quadrado* a nível de  $p < 0,05$ .

Portanto, tendo em vista a elevada taxa de prevalência da sífilis gestacional, o teste VDRL mostrou sua importância numa situação específica – os baixos títulos. Assim, concluímos que o VDRL, unicamente utilizado, representa um bom preditor da infecção sifilítica.

## CONCLUSÃO

O teste de VDRL, como técnica padrão, aplicada na grande maioria dos serviços de pré-natal, apresentou resultados satisfatórios em situações de alta e baixa reatividade, tendo em vista as diversas titulações do teste. Os testes de validade indicaram que as associações do VDRL com os testes treponêmicos evidenciaram maior consistência quando os resultados quantitativos do VDRL eram superiores a 1:1. Baseando-se nos resultados obtidos, torna-se plenamente justificável a valorização e a aplicação de métodos de VDRL para a investigação de sífilis em gestantes, especialmente em centros que ainda não dispõem de técnicas diagnósticas confirmatórias (testes treponêmicos).

É importante compreender que os riscos de se perder a chance, talvez única, de se diagnosticar e tratar a gestante com sífilis, no melhor momento para isso – durante o pré-natal, não se comparam aos riscos que a criança infectada poderia sofrer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clark O. Sífilis no Brasil e suas manifestações viscerais, 2ª Boletim do VIII Congresso Brasileiro de Medicina, do 1º Congresso Sul-Americano de Dermatologia e Sifilografia. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1921.
- Walker DG, Walker GJ: Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 432-6.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(2): 187-209.
- Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: Funpec; 2004. p 147.
- Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes and Infections* 1999; 1: 1035-49.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-6): 1-78.
- Hawkes S, Miller S, Reichenbach L, Nayyar A, Buse K. Antenatal syphilis control: people, programmes, policies and politics. *Bull World Health Organ* vol. 82 nº 6. Genebra: WHO; 2004.
- Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N et al. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ* 1998; 317: 1617-9.
- Lumbiganon P, Piaggio G, Villar J, Pinol A, Bakketeig L et al. The epidemiology of syphilis in pregnancy. *Int J STD AIDS* 2002; 13(7): 486-94.
- Wolday D, G-Mariam Z, Mohammed Z. Risk factors associated with failure of syndromic treatment of sexually transmitted diseases among women seeking primary care in Addis Ababa. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 392-4.
- Temmerman M, Gichangi P, Fonck K, Apers L, Claeys P, Van Renterghem L et al. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect* 2000; 76(2): 117-21.
- Larsen AS, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis
- Ebel A, Bachelart L, Alonso JM. Evaluation of a new competitive immunoassay to syphilis for screening for *T. pallidum* antibodies at various stages of syphilis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 358-61.
- Brandão JEC, Lamarca J, Dorneles J, Coimbra MV, Morais e Sá CA, Asensi MD. Acompanhamento clínico-laboratorial (follow-up) de pacientes com sífilis, ao longo do período de doze meses. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2000; 12(5): 96-7.

- Phaosavadi S, Snidvongs W, Thasanapradit P, Ungthavorn P, Bhongsvej S et al. Rapid plasma reagin test (RPR) compared to venereal diseases research laboratory test (VDRL) for the diagnosis of syphilis in pregnancy. *J Med Assoc Thai* 1989; 72: 202-6.
- Hambie E, Larsen S, Perryman M, Pettit DE, Mullally RL et al. Comparison of a new rapid plasma reagin card test with the standard rapid plasma reagin 18-mm circle card test and the venereal disease research laboratory slide test for serodiagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 249-54.
- Marfin AA, Liu H, Sutton MY, Steiner B, Pillay A et al. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole of persons with syphilis. *Diag Microbiol Inf Dis* 2001; 40: 163-6.
- el-Zaatari M, Martens M, Anderson G. Incidence of the prozone phenomenon in syphilis serology. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 609-12.
- Jaffe H, Musheer D. Management of the reactive syphilis serology. In: Holmes K, Mårdh P-A, Sparling P. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill; 1990: 935-9.
- Wentworth BB, Thompson MA, Peter CR, Bowdon RE, Wilson DL. Comparison of a hemagglutination treponemal test for syphilis (HATTS) with other serologic methods for the diagnosis of syphilis. *Sex Transm Dis* 1978; 5: 103-14.
- Felman Y. How useful are the serologic tests for syphilis? *Int J Dermatol* 1982; 21:79-81.
- Farley TA, Cohen DA, Elkins W. Asymptomatic sexually transmitted diseases: the case for screening. *Prev Med* 2003; 36: 502-9.
- Sillett R. Comparison of CAPTIA syphilis G enzyme immunoassay with rapid plasma reagin test for detection of syphilis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1829-31.
- Ross J, Moyes A, Young H, McMillan A. An analysis of false positive reactions occurring with the Captia Syph G EIA. *Genitourin Med* 1991; 67: 408-10.
- Zoechling N, Schlupe E, Soyer H, Kerl H., Volkenandt M. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 683-6.
- Sanchez P, Wendel G. Syphilis in pregnancy. *Clin Perinat* 1997; 24: 71-90.
- Salazar AJ, Perret CP, Chávez AP, García PC, Millán ZO et al. Evaluación de métodos diagnósticos para sífilis congénita. *Rev Chil Infectol* 2000; 17(4): 289-96.
- Hensel U, Wellensiek HJ, Bahkdi S. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis immunoblotting as a serological tool in diagnosis of syphilitic infections. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 82-7.
- Dettoni G, Grillo R, Mora G, Cavalli A, Alinovi A et al. Evaluation of western immunoblotting technique in the serological diagnosis of human syphilitic infections. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 22-30.
- Byrne RE, Laska S, Bell M, Larson D, Philips J, Todd J. Evaluation of a *Treponema pallidum* Western immunoblot assay as a confirmatory test for syphilis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 115-22.
- Young H. Syphilis: Serology. *Dermatologic Clinics* 1998; 16(4): 691-8.
- Lemos EA. Diagnóstico de laboratório da sífilis adquirida e congênita e definição das fases clínicas da doença por Western-blotting. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.
- Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
- Med Calc for Windows – Version 9.1.0.1, © 1993-2006 Frank Schoonjans.
- Kraemer HC, Bloch DA. Kappa coefficients in epidemiology: an appraisal of a reappraisal. *Journal of Clinical* 1988; 41: 959-68.
- Hook EW III. Biomedical issues in syphilis control. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 5-8.

### Endereço para correspondência:

**JOSE EDUARDO B CAMPOS**

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Bacteriologia.

Avenida Brasil No. 4365, Manguinhos  
21045-900 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Telefone: (21) 2598-4277 Ramal: 316

E-mail: ebrandao@ism.com.br

Recebido em: 12.01.2008

Aprovado em: 25.03.2008