



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Sífilis

(Epidemiologia, Clínica, Diagnóstico e Tratamento)

Inês Ferrer Sales

inesferrersales@gmail.com

RESUMO

A sífilis é uma doença infecciosa de distribuição mundial, sendo a primeira causa de ulceração genital nos países em vias de desenvolvimento. É uma doença sexualmente transmissível, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, que se caracteriza por um grande pleomorfismo clínico.

A origem da sífilis é uma questão que tem suscitado discussão, sendo consensual que esta assumiu um principal papel epidemiológico na Europa desde finais do século XV até ao advento dos antibióticos. Até então, as terapêuticas propostas comportavam efeitos adversos muito graves, associados à sua relativa ineficácia. Com os antibióticos, o número de casos de sífilis diminuiu drasticamente. No entanto, não só nunca se conseguiu erradicar a doença, como se tem verificado, na actualidade, um aumento significativo no número de casos.

A sífilis evolui clinicamente de acordo com diversos estadios de infecção: primária, secundária e terciária, atravessando fases assintomáticas (sífilis latente). Sendo a identificação directa do agente difícil e, na prática clínica, apenas praticável na úlcera primária, a serologia é o método de diagnóstico mais utilizado. Dentro dos estudos serológicos existem testes não treponémicos e treponémicos, com diferentes sensibilidades e especificidades, sendo os primeiros mais adequados para uma avaliação diagnóstica inicial e como método de monitorização da resposta terapêutica e os últimos como confirmação diagnóstica. O tratamento de escolha continua a ser a penicilina, variando a dose e o tempo de tratamento consoante os diferentes estadios da infecção.

Com este artigo pretende-se apresentar uma revisão sistematizada da literatura existente acerca da epidemiologia, clínica, diagnóstico e terapêutica da sífilis, fazendo referência a particularidades relevantes e procurando reunir a informação mais importante destes aspectos.

Palavras-Chave: Sífilis, *T. pallidum*, Epidemiologia, Clínica, Diagnóstico, Tratamento

ABSTRACT

Syphilis is an infectious disease of worldwide relevance and the primary reason for genital ulcers in developing countries. It is a Sexually Transmitted Disease caused by the *Treponema pallidum* spirochete, characterized by a large variety of clinical manifestations.

The origin of syphilis has raised an important historical argument. It is generally accepted that it has been of major epidemiologic importance in Europe, from the end of the 15th century until the advent of antibiotics, a period when the proposed therapies showed very serious and adverse effects, associated with their inefficiency. With antibiotics, the number of syphilis cases dropped dramatically. However, the disease was never eradicated, and there is in fact a significant increase in the number of recent cases.

Syphilis may develop up to four different clinical stages: primary, secondary, tertiary and latent (asymptomatic periods). Since the direct identification of its agent is rather difficult, and only viable with primary ulcers, serology is the most commonly used method of diagnosis. Treponemic and Non Treponemic Serologic Tests, with variable degrees of sensitivity and specificity are available at this point, being that the first are more adequate to an initial diagnostic evaluation and as a tool for monitoring the therapeutic response and the latter as a method of diagnostic confirmation.

The purpose of this article is to provide a systematic review of the existing literature, focusing on the epidemiology, clinic, diagnosis and management of syphilis, with reference to relevant factual data in an attempt to synthesize the most important information about these subjects.

Keywords: Syphilis, *T. pallidum*, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Management

1. INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção crónica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, que se caracteriza por uma variabilidade de manifestações clínicas ao longo dos diferentes estadios da sua evolução natural e que continua a ser um importante problema de saúde pública, com um número estimado de 12 milhões de novos casos por ano em todo o mundo (Gerbase *et al*, 1998).

Descrita, pela primeira vez, há mais de 500 anos, é uma patologia que se reveste de grande interesse histórico e que, durante décadas, desempenhou um papel de grande relevo na medicina (Stary, 2003).

Da controvérsia gerada em torno das tentativas de explicar a origem da sífilis e a epidemia com que esta assolou a Europa em finais do século XV, duas principais teorias prevaleceram: a do Novo Mundo, ou Colombiana, e a do Velho Mundo, ou Pré-Colombiana. Enquanto a primeira considera que a sífilis já seria endémica no Novo Mundo, tendo sido trazida para a Europa por Colombo, no regresso da sua viagem, em 1493, a segunda estipula que a sífilis se terá originado na África Central, tendo sido trazida para a Europa ainda antes desta viagem (Singh e Romanowski, 1999). Esta hipótese assenta em referências à leprose venérea, datadas dos séculos XIII e XIV, bem como a lesões treponémicas encontradas em peças arqueológicas de esqueletos na Europa (Rose, 1997). Uma terceira teoria propunha que a sífilis e as treponomatoses não venéreas, em vez de doenças provocadas por agentes aparentados e independentes, pudessem ser todas manifestações de infecção por uma mesma bactéria proteiforme, atribuindo-se, principalmente, as suas diferenças clínicas, a factores ambientais, em especial à temperatura (Oriel, 1994). A sequenciação completa do genoma do *Treponema pallidum* e a comparação deste com a de outras espiroquetas patogénicas, substancia, no entanto, a diversidade entre elas observada (Fraser *et al*, 1998).

O termo sífilis, cuja utilização se generalizou até aos dias de hoje, terá sido atribuído por Hieronymus Fracastorius, em 1530, num poema que contempla um mitológico pastor, *Syphilus*, amaldiçoado com a doença. Até então, a sífilis era designada por *great pox*, *lues venereum*, *morbus gallicus* ou doença francesa, e por doença italiana, espanhola, alemã e polaca, consoante as regiões atingidas pelas epidemias de sífilis, fortemente associadas aos combates de então (Oriol, 1994).

Contributos de diferentes autores, sistematizados por Singh e Romanowski (1999), levaram ao desenvolvimento do actual conhecimento acerca da sífilis. John Hunter, em 1767, assiste ao desenvolvimento de lesões características de sífilis secundária, após a inoculação de matéria contaminada de um doente com gonorreia, e preconiza, então, que sífilis e gonorreia seriam uma única doença. Acredita-se, hoje, que o doente sofreria de ambas as patologias, como justificação para tal resultado, no entanto, só em 1838, Philippe Ricord demonstra conclusivamente, com base em 2500 inoculações humanas, a existência de duas entidades separadas. É, também, Ricord que categoriza os estadios da sífilis em primária, secundária e terciária, tal como hoje são conhecidos. G. Lancisi e H. Boerhaave; A. Fournier; P. Diday e J. Hutchinson contribuíram, respectivamente, para o reconhecimento da sífilis como causa de doença cardiovascular, da neurosífilis, e da sífilis congénita. Em 1905, Schaudinn e Hoffman demonstram a presença de espiroquetas no fluido de lesões de sífilis secundária, identificando o *Treponema pallidum* como agente etiológico da sífilis, e em 1906, A. Wassermann concebe o primeiro teste serológico para o diagnóstico da mesma.

Em 1910, começou a ser comercializado um composto arsenical, a arsfenamina, sob a marca Salvarsan[®], que rapidamente veio substituir as aplicações de mercúrio, tradicionalmente utilizadas na tentativa de tratar a sífilis. Este composto permaneceu como o tratamento eleito até à descoberta dos antibióticos nos anos 40 do século XX (Heggenhougen

e Quah, 2008). Mahoney *et al* (1943) trataram com sucesso os primeiros quatro casos de sífilis com penicilina que, mais de meio século depois, continua a ser o fármaco de escolha.

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1. Vias de Transmissão

A sífilis é considerada uma doença sexualmente transmissível, sendo este o seu principal modo de transmissão. Na maioria dos casos, a infecção é adquirida por contacto directo com lesões de sífilis primária ou secundária. De acordo com o estudo realizado por Garnett *et al* (1997), a probabilidade de transmissão por parceiro sexual é de cerca de 60%.

A segunda via de transmissão mais comum é a transmissão vertical, através da passagem transplacentar de treponemas. Embora a maioria dos recém-nascidos com sífilis congénita seja infectada *in utero*, a infecção pode também ocorrer durante o parto, pelo contacto com uma lesão genital activa (Singh e Romanowski, 1999). Apesar de as estimativas variarem, em cerca de 80% das mulheres com sífilis activa, ocorrem resultados adversos na gravidez. Entre estes efeitos contam-se nados-mortos (40%), morte perinatal (20%) e infecções neonatais graves (20%) (Schmid *et al*, 2008).

Outros possíveis modos de transmissão da sífilis, de menor relevância, incluem o beijo, transfusões sanguíneas ou a inoculação acidental (Singh e Romanowski, 1999). O risco de transmissão através de transfusão sanguínea é hoje considerado negligenciável, devido aos mecanismos actuais de selecção de dadores, à uniformização dos testes serológicos feitos aos dadores de sangue, e à mudança ocorrida nas transfusões sanguíneas, nas quais se passou a utilizar sangue refrigerado em substituição de sangue fresco. No que toca à partilha de seringas, considera-se que é de importância mínima no panorama da transmissão de sífilis, ainda que tal seja ainda pouco claro (Singh e Romanowski, 1999).

Relativamente aos determinantes sociais associados à transmissão de sífilis nas epidemias registadas, estes podem ser divididos de acordo com o contexto demográfico, social e comportamental em que estas ocorrem. Em Fenton *et al* (2008), essa distinção é feita considerando três subcategorias de largo espectro: (1) A população (em geral) de países em desenvolvimento, (2) Minorias populacionais de classe socioeconómica baixa e (3) homens que fazem sexo com homens.

Em relação à supramencionada subcategoria (2), os estudos efectuados nos Estados Unidos, após o ressurgimento da sífilis neste país, no final da década de 80 e início da década de 90, encontraram vários pontos de contacto no que toca aos factores causais destes surtos com aqueles que são os determinantes verificados nos países em desenvolvimento. Entre eles encontramos a pobreza, a predominância de escalões etários mais jovens, a escassez de indivíduos do sexo masculino, o baixo estatuto da mulher, o menor acesso aos serviços de saúde e a pertença a uma minoria racial e étnica (Fenton *et al*, 2008). De acordo com Laumann e Youm (1999), o impacto epidemiológico destes determinantes é ampliado pela escolha de parceiros múltiplos naqueles grupos sociais.

Ainda de acordo com Fenton *et al* (2008) os homens que fazem sexo com homens configuram-se, cada vez mais, como um subgrupo de risco para a transmissão da doença, dados os comportamentos exibidos por um considerável número de indivíduos deste grupo. Entre estes comportamentos, que influenciam a natureza dos padrões sexuais, podem contar-se a utilização de drogas sexuais (e outras de cariz social), a elevada promiscuidade na troca de parceiros, bem como a existência de múltiplos parceiros em simultâneo.

2.2. Distribuição geográfica

Dos 12 milhões de novos casos de sífilis que surgem anualmente em todo o mundo, 11 milhões destes provêm de 3 regiões principais: África Subsariana, América Latina e Caraíbas,

e Sul e Sudeste Asiático (WHO, 2001). A distribuição do restante milhão de novos casos acontece de forma relativamente uniforme face à população existente nos locais afectados. Naturalmente, face às próprias condições sociais das regiões mais afectadas, os dados existentes são também muito menos relevantes para estas.

EUA

De acordo com os dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, o problema da sífilis é uma preocupação re-emergente no novo século, após o número de casos relatados ter baixado significativamente a partir de 1947, data da introdução da penicilina no tratamento da doença neste país.

Tendo a documentação oficial dos casos de sífilis sido iniciada no ano de 1941, verificou-se um aumento brusco de casos reportados até 1947, ano em que é atingido um pico de 66,4 casos em cada 100.000 pessoas. Posteriormente, esta taxa decresceu até 1956, naquele que então representa um mínimo histórico, com 3,9 casos por 100.000 pessoas. Tal deve-se não só à introdução da penicilina no tratamento, mas também a mudanças nos comportamentos sexuais e nas medidas de saúde pública (Nakashima *et al*, 1996).

Embora a partir de então o número de casos tenha sido sempre bastante inferior aos dados de 1947, verificou-se um aumento progressivo entre 1956 e 1990 (com surtos a ocorrerem em ciclos de 10 anos), altura em que se atinge novo pico de 20,3 casos por 100.000 pessoas. Também tendo em conta Nakashima *et al*, (1996), não existe uma razão única que explique este comportamento, tendo estes ciclos epidémicos afectado diferentes grupos de risco.

Desde essa altura, e até ao ano 2000, ocorreu uma quebra gradual no número de casos reportados, atingindo-se neste ano o mínimo global de 2,1 casos por cada 100.000 habitantes. Este comportamento estatístico não está definitivamente explicado, mas pode ter origem no

aumento de recursos dos programas do CDC para controlo de sífilis e na renovada prioridade dada aos mesmos (Webster e Rolfs, 1993).

Na última década, segundo o relatório referente aos dados de 2009 do CDC (CDC, 2010), a doença atravessa um novo ciclo de crescimento, atingindo um máximo de 4,6 casos por 100.000 pessoas em 2009. Neste período, o aumento mais significativo ocorre em homens que fazem sexo com homens, que em 2009 representam 62% dos casos de sífilis face a 4% em 2000. No que se refere a discrepâncias raciais, pode verificar-se que 52% dos casos de sífilis primária e secundária ocorrem em indivíduos de raça negra, nos quais a taxa de incidência de sífilis primária e secundária é 9 vezes superior face a indivíduos de raça branca e 4 vezes superior face a indivíduos de raça hispânica. Estes aumentos são particularmente graves em indivíduos de raça negra de idades compreendidas entre os 19 e os 24 anos, nos quais em 2005 se verificava uma taxa de 19,3 casos em cada 100.000 pessoas, face aos 58,2 casos em cada 100.000 pessoas de 2009. É ainda de notar que 2009 é o primeiro em quatro anos que o número de casos de sífilis congénita não aumenta nos Estados Unidos.

Reino Unido

O número de casos reportados no Reino Unido durante o século XX teve flutuações significativas por influência de factores sociais, conflitos, mudanças nos comportamentos sexuais e desenvolvimentos nos cuidados de saúde (Simms *et al*, 2005).

Neste país, a partir de 1960 ocorre um decréscimo gradual nos casos de sífilis que se prolonga até ao final dos anos 80 o que pode ser atribuído à mudança comportamental associada à pandemia do VIH (e apesar de um pico de incidências no final dos anos 70). No início dos anos 90, o número de casos diagnosticados tinha já estabilizado e a sífilis tinha uma baixa prevalência e incidência, ainda que não tivesse sido completamente erradicada. Em 1997, um primeiro surto de sífilis foi reportado em Bristol, e um aumento na incidência da

doença desde então tem levado a alterações nas estratégias de intervenção na saúde pública e no modo como se efectuam os diagnósticos e a gestão da doença (Simms *et al*, 2005).

Entre 1997 e 2002, os diagnósticos de sífilis primária, secundária e latente aumentaram 213% em homens heterossexuais, 1412% em homens que fazem sexo com homens, e 22% em mulheres. Estes números, provocados por uma série de epidemias, nomeadamente em Manchester e Londres até ao final de Outubro de 2003, ocorrem maioritariamente em casos de homens que fazem sexo com homens, o que se reflecte imediatamente nos dados estatísticos e no número de casos reportados. Neste contexto, uma grande percentagem de infecções de HIV simultâneas foram diagnosticadas, e o sexo oral foi apontado como um método de transmissão emergente (Simms *et al*, 2005).

De acordo com os dados do Office of National Statistics (Office for National Statistics, 2010), entre 2000 e 2006, o número de casos de sífilis continuou a crescer, aumentando na ordem das 8 vezes nos homens em Inglaterra, atingindo os 8,8 casos em cada 100.000 pessoas e cerca de 15 vezes na Escócia, atingindo os 7,5 casos em cada 100.000 pessoas. Nas mulheres os números são menos alarmantes, embora tenha ocorrido um aumento de 3 vezes em Inglaterra para 1,3 casos em cada 100.000 pessoas.

Portugal

Segundo os dados obtidos através dos relatórios da Direcção Geral de Saúde (DGS) para Doenças de Declaração Obrigatória, ocorre em Portugal a partir de 1996 e até ao ano 2000 um ligeiro aumento no número de casos reportados de sífilis congénita, de 46 para 48, enquanto a sífilis precoce experimenta um decréscimo em igual período de 252 para 175 casos diagnosticados. Tal acontece apesar de no ano de 1999 terem igualmente sido diagnosticados 252 casos de sífilis precoce. O ano de 1999 aparenta aliás ser o último ano de pico da doença

em Portugal, já que a partir de então, e até 2008, se tem visto o número de casos de sífilis de ambos os tipos (congénita e precoce), diminuir significativamente (DGS, 2010).

Assim, verificamos que no que toca a sífilis precoce temos um decréscimo de 175 casos, em 2000, para 101 casos, reportados em 2008, enquanto para a sífilis congénita verificamos uma diminuição de cerca de 70%, passando de 48 casos em 2000 para 14 casos reportados em 2008 (DGS, 2010).

Apesar de os dados disponíveis exprimirem a tendência evolutiva da epidemiologia da doença ao longo do tempo, no que respeita a Portugal a interpretação dos mesmos deve ser feita com prudência, pois apesar de ser uma doença de declaração obrigatória, a reconhecida ineficácia deste sistema leva a admitir que nem todos os casos serão reportados, assistindo-se à subvalorização do seu número real.

Resto da Europa

As tendências epidemiológicas europeias no que concerne à sífilis podem ser subdivididas pelas regiões Oeste, Central e Este da Europa, onde a doença apresenta incidências e prevalências distintas.

No geral, e na zona da Europa Ocidental, a tendência estatística da incidência de sífilis é descendente nos anos 80 (apesar de um pico entre 1989 e 1991), estabilizando nos anos 90 e voltando a aumentar a partir do final desta década, sendo que é possível estabelecer nesta região uma ligação clara entre as epidemias de HIV e de sífilis uma vez que a transmissão ocorre sobretudo através de contacto homossexual. Considera-se que o recente aumento detectado na incidência de sífilis pode não ser real, e dever-se às melhorias instaladas nos sistemas de vigilância e detecção de casos da doença. No entanto, considera-se igualmente que o facto de existirem tratamentos para o HIV pode ter tido influência nos comportamentos sexuais da população, que incorrem novamente em comportamentos de risco. Considera-se

ainda frequente que ocorram surtos episódicos em grupos de alto risco como trabalhadores sexuais, utilizadores de droga e homens que fazem sexo com homens (WHO, 2006).

Na Europa Central, a incidência de sífilis (bem como a de HIV) é especialmente baixa, tendo no entanto sofrido um aumento gradual durante os anos 90. O paralelismo entre as tendências estatísticas da sífilis e do HIV, levam a crer que o modo de transmissão e os grupos de risco são semelhantes, e se concentram sobretudo nos homens que fazem sexo com homens (WHO, 2006).

Já na Europa de Leste, o padrão estatístico da epidemiologia da sífilis é completamente distinto do verificado no Centro e no Ocidente, sendo que os valores de incidência são cerca de 15 vezes superiores aos verificados nas restantes regiões Europeias. Apesar da quebra verificada nos anos 80 (tal como aconteceu nas regiões Centro e Oeste), houve aumentos significativos no número de novos casos reportados entre 1993 e 1997, sendo que desde então ocorre um novo decréscimo em todos os países desta zona, provavelmente representativo da realidade de cuidados de saúde melhorados e da utilização de tratamentos mais eficazes. Existem ainda enormes variações nas taxas de incidência entre países desta região, com os valores mais elevados de novas infecções nos anos 90 a ocorrerem na Federação Russa, Cazaquistão, Bielorrússia e Moldávia, e os mais baixos na Arménia e no Azerbaijão (WHO, 2006).

Estudos efectuados por Riedner *et al* (2000) apontam ainda para que no interior dos próprios países existam discrepâncias consideráveis devidas a factores socioeconómicos. Enquanto as taxas de sífilis precoce e congénita diminuem em vários centros urbanos, continuam a aumentar em várias áreas rurais. Este estudo refere também que o aumento gradual da sífilis congénita, que se verificava ainda à data da sua publicação, e contrariando a tendência da sífilis precoce, se deve ao elevado número de mulheres nestas regiões que continua sem cuidados pré-natais adequados.

África, América Latina e Sul da Ásia

Nestas regiões, as mais afectadas por epidemias de sífilis segundo os últimos dados da Organização Mundial de Saúde, existem ainda muitas limitações na recolha e tratamento de dados reais sobre este problema, o que decorre das condicionantes sociais destes locais.

Na América Latina, a sífilis é, ainda assim, a DST clássica de menor incidência. No entanto, pode-se inferir a magnitude da sua prevalência através da percentagem de mulheres grávidas com sífilis que, em 1991, variava entre 1,3%, nas Honduras e 6,3%, no Paraguai. Também nesta região podem ser identificados grupos de risco com taxas de prevalência muito superiores ao das mulheres grávidas. Por exemplo, entre o grupo das prostitutas encontram-se taxas de infecção que variam entre 7%, no Panamá, e 29% em Santos, no Brasil. Dentro deste grupo, verificamos ainda que o estatuto socioeconómico tem forte influência na taxa epidemiológica, com 66% das trabalhadoras de classe baixa a serem infectadas, face às 24% da classe média-alta. Outro grupo que apresenta dados bastante preocupantes é o dos reclusos, com taxas que variam entre os 18,4% no Brasil e os 5% na República Dominicana (Gerbase *et al*, 1999).

Em África, o problema da detecção e tratamento é ainda um desafio importantíssimo, tendo em conta os dados referentes à percentagem de mulheres grávidas infectadas em países como os Camarões (17,4%), África do Sul (8,4%) ou no Burkina-Faso (2,5%). Foi ainda determinado, na África do Sul, que o risco de morte perinatal era 19,4 vezes mais elevado caso não tivesse ocorrido qualquer tratamento ou o tratamento da doença tivesse ficado incompleto (WHO, 2001). Noutros países africanos, como o Zimbabwe, apesar de ter sido reportado um declínio na prevalência de sífilis, os seus valores de incidência continuam a ser bastante elevados. Pensa-se ainda que este declínio se pode dever à introdução de taxas de utilização de determinados serviços de saúde, o que levaria a um menor número de casos documentados (Singh e Romanowski, 1999).

Por fim, no que toca à região do Sudeste da Ásia, podemos considerar o caso da China em que dados recentes apontam para um número alarmante de casos de sífilis, principalmente entre homens que fazem sexo com homens; ou o caso de Singapura, em que este número também aumentou de forma significativa entre 2001 e 2009, anos depois do Estudo da OMS em que esta região era já apontada como a que possuía maior prevalência de casos de sífilis a nível Mundial (Lim e Chan, 2011) (WHO, 2001). Também no caso de Singapura, já em Singh e Romanowski (1999) se apontava para um acréscimo gradual de casos de sífilis precoce e congénita desde a década de 80.

3. BIOLOGIA DO *Treponema pallidum*

A bactéria que provoca a sífilis pertence à subespécie *pallidum* do *Treponema pallidum*. Este faz parte da família Spirochaetaceae, que por sua vez inclui outros treponemas patogénicos que provocam doenças não venéreas em humanos. As manifestações clínicas destas infecções são distintas da sífilis venérea e incluem a boubá (subespécie *pertenue* do *Treponema pallidum*), a pinta (subespécie *carateum* do *Treponema pallidum*), e a sífilis endémica, (subespécie *endemicum* do *Treponema pallidum*) (Ecclestone, 2007).

Avanços na biologia molecular permitiram a identificação de diferenças genéticas entre os microorganismos mencionados anteriormente. A subespécie em discussão, provocadora da sífilis (daqui em diante denominada *T. pallidum*), é uma bactéria espiral, altamente móvel. O seu pequeno tamanho (0,2 micrómetros em diâmetro e cerca de 6-15 micrómetros de comprimento) implica que seja necessária a utilização de técnicas de microscopia de fundo escuro para a sua visualização. Esta dificuldade é atenuada por algumas características distintivas, como as espirais regulares e apertadas visíveis no organismo, bem como o facto de apresentar característicos movimentos rotativos e flexíveis no seu centro (Kent e Romanelli, 2008). O seu corpo está rodeado por uma membrana citoplasmática, por seu turno envolvida

numa membrana externa. Existe ainda uma fina camada de peptidoglicano entre estas duas membranas, o que lhe permite encurtar o período de incubação. A virulência dos organismos e o sistema imunitário do hospedeiro podem igualmente afectar o período de incubação. (Ecclestone, 2007). Uma vez que o *T. pallidum* tem capacidades biossintéticas muito limitadas e requer múltiplos nutrientes, não consegue sobreviver no exterior do seu único reservatório natural, os humanos (Fraser *et al*, 1998). Estudos da sua membrana externa revelam um baixo número de proteínas integrais, deixando ao sistema imunitário poucos alvos para a resposta imune (Kent e Romanelli, 2008).

4. HISTÓRIA NATURAL

A evolução clínica da sífilis decorre de acordo com os diferentes estadios da infecção, atravessando fases activas de doença – sífilis primária, secundária e terciária – e fases assintomáticas - sífilis latente.

A infecção inicia-se com a inoculação e penetração do *Treponema pallidum* na superfície de mucosas ou em microabrasões cutâneas. A espiroqueta liga-se então às células do hospedeiro e inicia a multiplicação. O tempo de multiplicação do *T.pallidum* durante a doença activa inicial *in vivo* é de cerca de 30 horas e o período de incubação é inversamente proporcional ao número de microorganismos inoculados que, na doença adquirida naturalmente, se estima serem 500 a 1000 (Fauci *et al*, 2009).

A lesão primária da sífilis desenvolve-se 2 a 6 semanas após a infecção, sendo a média 3 semanas, e raramente ultrapassando as 6. Apresenta-se, regra geral, como uma úlcera caracteristicamente indolor, com induração, e de bordos bem delimitados - o cancro de inoculação – e envolvimento ganglionar regional. Após 4 a 6 semanas, a lesão primária cicatriza espontaneamente, embora em cerca de 15% dos doentes, possa ainda estar presente quando surgem as primeiras manifestações de sífilis secundária. Em doentes simultaneamente

infectados com HIV, o aparecimento concomitante de sífilis primária e secundária é 2 a 3 vezes mais provável quando comparado com doentes não infectados (La Fond e Lukehart, 2006).

A resolução da lesão primária é grandemente atribuída a mecanismos de imunidade celular. Histopatologicamente, o *T. pallidum* encontra-se entre células típicas de uma resposta imune de predomínio Th1 que leva à activação de macrófagos e à destruição de um grande número de treponemas (Fenton *et al*, 2008). Alguns microorganismos, no entanto, conseguem escapar à resposta imune local e sobreviver, causando uma infecção crónica. Vários mecanismos patogénicos foram propostos para explicar este facto: uma superfície celular treponémica antigenicamente inerte, localização intracelular num nicho imunoprotector, resistência à fagocitose, *down-regulation* precoce na resposta imune local, e poucos alvos para a resposta imune na superfície celular do *T. pallidum* (Sary, 2003). Em La Fond, *et al* (2006), é referido que o gene *tprK* do *T. pallidum* sofre variações antigénicas em sete regiões variáveis, o que por sua vez promove uma resposta anticorpo-específico variável, contribuindo para a capacidade do *T. pallidum* estabelecer uma infecção crónica.

Na ausência de um tratamento apropriado, quase todos os doentes com sífilis primária evoluem para um estadio secundário, que resulta da multiplicação e disseminação sistémica do *T. pallidum*. Este estadio caracteriza-se por uma multiplicidade de manifestações clínicas que podem surgir até 6 meses após a resolução da lesão inicial, e permanecer por várias semanas ou meses. As lesões desaparecem espontaneamente, sendo que cerca de 25% dos doentes não tratados sofrem recaídas (Fenton *et al*, 2008).

Segue-se um período de latência, que se estende desde o desaparecimento das lesões secundárias até ao aparecimento de manifestações tardias da doença, e que pode prolongar-se por vários anos. Durante este período, verifica-se ausência de qualquer sintomatologia, apesar dos testes serológicos positivos confirmarem a doença. Em comparação com a sífilis

secundária, a sífilis latente associa-se a uma relativa imunidade à recorrência de doença activa e a uma maior resistência à reinfecção por outros treponemas homólogos (Fenton *et al*, 2008). A infecciosidade pode ocorrer intermitentemente, devido à presença de treponemas na corrente sanguínea, e mulheres grávidas com sífilis latente podem infectar o feto *in utero*. Aproximadamente 2/3 dos indivíduos irão permanecer nesta fase, para o resto da sua vida. (Sary, 2003).

A sífilis terciária, caracterizada pela presença de um pequeno número de treponemas e por uma alta reactividade imune celular contra os mesmos, desenvolve-se em cerca de 33% dos doentes com sífilis latente não tratada, cerca de 20 a 40 anos após a infecção. Os microorganismos invadem os sistemas nervoso central e cardiovascular, pele, olhos, e outros órgãos internos, produzindo lesões devido às suas propriedades inflamatórias e invasivas. (Fenton *et al*, 2008). Na actualidade, o tratamento específico da sífilis precoce e latente, praticamente eliminou a doença terciária, exceptuando casos de neurosífilis em doentes infectados com HIV. Os factores que contribuem para o desenvolvimento e a progressão da doença terciária não são conhecidos. (Sary, 2003) (Fauci *et al*, 2009). Durante este estadio, a transmissão por contacto sexual não ocorre, e a transmissão vertical é rara (Fenton *et al*, 2008).

A sífilis pode ser dividida em precoce ou tardia. A precoce é definida como os estadios primário, secundário e latente precoce. O CDC e as *guidelines* europeias definem sífilis precoce como infecção adquirida no último ano, enquanto que o Reino Unido e a Federação Russa consideram o período de dois anos. A sífilis tardia inclui os estadios latente tardio (infecção adquirida há mais de um ou dois anos, respectivamente, consoante as referidas entidades) e terciário (Dayan e Ooi, 2005).

A informação obtida acerca do curso natural da sífilis, sem tratamento, veio de dois principais estudos. O estudo de Oslo foi um estudo prospectivo de indivíduos infectados, não

tratados, que decorreu entre 1890 e 1910, com um período de *follow-up* de 50 anos. Aproximadamente ¼ dos indivíduos teve pelo menos uma recaída de sífilis secundária, que ocorreu maioritariamente durante o 1º ano (90% dos casos); 15% desenvolveram sífilis tardia benigna com gomas cutâneas (70%), ósseas (10%) e mucosas (10%). A sífilis cardiovascular foi observada em 14% dos homens e 8% das mulheres, e a neurosífilis em 10% dos homens e 5% das mulheres. Na globalidade, 17% dos homens e 8% das mulheres vieram a falecer como resultado da sífilis não tratada.

O estudo de Tuskegee, iniciado em 1932, foi feito com homens negros infectados, em que regularmente eram pesquisadas as consequências da sífilis não tratada, a curto e longo prazo. Os principais resultados mostraram um aumento da mortalidade no grupo de doentes com sífilis, com uma perda de esperança de vida de cerca de 20%, após um *follow-up* de 12 anos, em comparação ao controlos. Lesões específicas de sífilis tardia foram encontradas em cerca de 14% dos homens, após 20 anos, e em 12% após 30, tendo sido a sífilis cardiovascular e a neurosífilis as principais causas de morte. Este estudo foi largamente criticado em vista da sua componente ética, pois o tratamento com penicilina foi interdito aos doentes, sem consentimento informado. (Stary, 2003)

A relação entre a sífilis e o HIV é complexa, uma vez que ambas as infecções são transmitidas sexualmente, e as úlceras genitais podem facilitar a transmissão do HIV, pelo que não é incomum a sua coexistência. A co-infecção da sífilis e HIV, está rodeada de controvérsia, dado que alguns autores sugerem diferenças significativas na apresentação da sífilis, enquanto que outros dizem que estas diferenças são mínimas. Há casos reportados de ineficácia da terapêutica em doentes com HIV, e de uma progressão mais rápida para o estadio secundário (Dayan e Ooi, 2005). De acordo com dados apresentados em Fenton, *et al* (2008), no doente com HIV a infecção por sífilis tem uma evolução natural semelhante ao que se observa no indivíduo não seropositivo, salvo pequenas diferenças. Na sífilis primária, até

70% dos doentes pode apresentar mais de um cancro de inoculação e com lesões maiores e mais profundas, e cerca de ¼ dos doentes apresenta lesões primárias e secundárias concomitantes na altura do diagnóstico. Existem também evidências de que a infecção por HIV está associada a um maior risco de desenvolver neurosífilis.

Quanto aos efeitos da sífilis não tratada na gravidez, dados provenientes de um estudo de 1951 demonstraram marcadas diferenças na taxa de risco, de acordo com a fase da gravidez em que se desenvolveu a infecção materna. Caso esta tivesse ocorrido numa fase inicial, a percentagem de nados mortos seria de 25%, a de morte neonatal, de 14%, a de infecção congénita, 41%, e a de recém-nascidos não infectados, de 20%. Estes dados contrastam com as taxas de 12% para nados-mortos, 9% para morte neonatal, 2% para infecção congénita e 77% para recém-nascido não infectados, caso a infecção ocorresse numa fase mais tardia da gravidez (Singh e Romanowski, 1999).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

5.1 Sífilis Primária

A lesão clássica da sífilis primária, o cancro de inoculação, é uma lesão solitária e indolor. A lesão evolui de mácula para pápula, que perde o seu epitélio superficial tornando-se uma erosão. Perdas mais profundas de tecido produzem uma úlcera, tipicamente de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, mas que pode variar de 0,3 a 3 cm, havendo referência a cancros que atingiam os 10 cm de diâmetro na era pré-penicilina. A superfície central da úlcera é limpa, lisa e mucóide, e produz exsudado seroso. O bordo é caracteristicamente regular e bem definido, podendo ser elevado e estar rodeado por uma margem hemorrágica com eritema pálido. As margens continuam-se com a pele envolvente, e a lesão tem induração ao toque devido ao edema e infiltrado linfocítico, que é principalmente perivascular (Eccleston *et al*, 2008).

A linfadenopatia regional indolor ocorre em até cerca de 80% dos doentes e está mais frequentemente associada às lesões genitais (Mindel *et al*, 1989) (Chapel, 1978).

Em homens heterossexuais a lesão primária ocorre normalmente no pénis, mais especificamente, no sulco coronal e glande, mas em 32 a 36% dos homens homossexuais surge noutros locais, tais como recto, canal anal e cavidade oral. Nas mulheres, os locais mais comuns da lesão, por ordem decrescente de frequência são os grandes lábios, os pequenos lábios, comissura labial posterior e períneo, mas pode também surgir mais internamente, na vagina e no colo do útero. Uma vez que a lesão é indolor e pode ter localizações em que se torna mais imperceptível, nomeadamente nas mulheres e nos homens homossexuais, o diagnóstico da sífilis pode não ser suscitado numa fase inicial, até surgirem outras manifestações da doença (Hourihan *et al*, 2004). O diagnóstico clínico da lesão primária pode também ser dificultado pelo facto de, em alguns indivíduos, a lesão apresentar variações em relação à descrição clássica, nomeadamente ausência de induração e bordos irregulares, e a presença de lesões múltiplas ou dolorosas, principalmente em doentes HIV positivos e lesões da região anal (La Fond e Lukehart, 2006).



Figura 1 – Úlcera Primária

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

Apesar de a dor ser incomum, até 36% dos doentes experienciam sensibilidade à palpação. A dor foi apontada como um sintoma proeminente em lesões primárias dos dedos,

língua e ânus (Mindel *et al*, 1989) (Chapel, 1978). A presença de lesões múltiplas é comum, tendo sido descritas por Chapel (1978), duas ou mais úlceras em 47% dos doentes com sífilis primária, e podendo ocorrer em até 70% dos doentes com HIV.

Lesões extra-genitais são infrequentes, tendo sido observadas em menos de 2% dos casos. Destas, 40 a 70% situam-se na boca, e 1/5 das últimas surgem no lábio (Mindel *et al*, 1989).

5.2 Sífilis Secundária

A sífilis secundária manifesta-se, habitualmente, por sintomas cutâneos, mucosos e sistémicos, como mal-estar geral, cefaleias, febre, anorexia, perda de peso e linfadenopatia generalizada. Os sintomas constitucionais tendem a ser ligeiros a moderados, e podem manifestar-se tão precocemente quanto uma semana após o aparecimento da lesão primária (Angus *et al*, 2006). É frequente não existir uma demarcação clara entre os estadios primário e secundário, estando o cancro de inoculação ainda presente em cerca de 2/3 dos doentes com sífilis secundária (Mindel *et al*, 1989).

A forma mais comum de apresentação cutânea da sífilis secundária é um exantema generalizado, simétrico e não pruriginoso. Caracteristicamente, estas lesões consistem em máculas ou pápulas ovaladas, variando de 1 a 20 mm, e com o típico envolvimento das palmas e plantas, evidenciando bordo descamativo (*collerette* de Biet). A cor pode ser violácea, rosada ou castanho acobreada. O diagnóstico diferencial com a psoríase *guttata* pode ser difícil clinicamente, em particular em doentes de pele escura, mas o envolvimento palmo-plantar é um bom indício para o diagnóstico (Angus *et al*, 2006).



Figura 2 - Envolvimento das palmas na sífilis secundária

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)



Figura 3 - Lesões cutâneas de sífilis secundária

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

A *lues maligna* é uma forma rara de sífilis secundária em que os doentes têm sistematicamente queixas de mal-estar, com um pródrómo de febre, cefaleias e mialgias, seguido do desenvolvimento de lesões rupioides, polimorfas e ulceradas. O envolvimento facial e do couro cabeludo é comum. Apesar de mais frequente em doentes HIV positivos, esta forma de sífilis é também descrita em doentes seronegativos.

As lesões mucosas, que podem envolver a língua, mucosa oral e lábios, variam de pequenas úlceras superficiais semelhantes a aftas idolores, a grandes placas cinzentas e úlceras de trajecto em espiral. As lesões tendem a ser simetricamente distribuídas e fazem-se

acompanhar, com frequência, de um envolvimento inflamatório difuso da faringe e amígdalas, que se pode manifestar por odinofagia. Desenvolvem-se lesões altamente infecciosas, os *condiloma lata*, em áreas como o períneo, genitais externos e zonas seborreicas.

Apresentações clínicas adicionais incluem placas anulares ou figuradas, alopecia em clareira e lesões verrucosas anulares (Angus *et al*, 2006), bem como uveíte anterior, neurite óptica, retinite, hepatoesplenomegália, nefrite e meningite assintomática.

As manifestações neurológicas da sífilis precoce têm recebido uma atenção crescente, principalmente pela relação que ocorre na infecção concomitante por HIV. De acordo com Baughn e Musher (2005), antes da ocorrência de infecções por HIV, as anormalidades no líquido cefalorraquídeo (aumento no número de leucócitos, aumento das proteínas, teste VDRL positivo ou presença de *T. pallidum* viáveis) eram detectadas em até 40% dos indivíduos com sífilis secundária, na ausência de alterações neurológicas. No entanto, não mais de 1 a 2% dos pacientes com sífilis secundária apresentava sinais ou sintomas de envolvimento do sistema nervoso central, tais como meningismo, meningite, cefaleias e alterações mentais; alterações dos nervos cranianos como surdez, paralisia ocular, nistagmus e oftalmoplegia internuclear; acidentes cerebrovasculares; ou sinais do envolvimento da espinal medula ou vias neurológicas como parestesias, fraqueza muscular e hiporreflexia. Estes achados que, antes da descoberta da penicilina, eram contemplados no termo “neuro-recorrência”, uma vez que ocorriam em praticamente todos os indivíduos que recebiam tratamento inadequado para a sífilis, são, por vezes, chamados de neurosífilis precoce. Pode existir algum grau de sobreposição entre estas manifestações e as características da neurosífilis terciária, sendo que, no entanto, neste estadio os sintomas são reversíveis com tratamento. Tanto a frequência como a severidade do envolvimento neurológico na sífilis secundária estão altamente aumentadas no doente com HIV (Musher *et al*, 1990).

5.3 Sífilis Terciária

A sífilis terciária clássica, como consequência de sífilis não tratada, é rara nos dias de hoje, e apresenta uma variabilidade de manifestações que incluem o envolvimento da pele, osso, sistema nervoso central, coração e grandes vasos. Aproximadamente 1/3 dos indivíduos com sífilis latente não tratada desenvolvem sintomas de sífilis terciária, e destes, cerca de 1/2 apresenta sífilis tardia benigna, com o desenvolvimento de gomas, 1/4 desenvolve manifestações cardiovasculares, e 1/4 desenvolve sintomas neurológicos, com adicional sobreposição de diferentes manifestações (Sary, 2003).

Sífilis Benigna Tardia

As gomas são a lesão mais característica da sífilis benigna tardia. São lesões granulomatosas, nodulares, que podem surgir tão precocemente quanto dois anos após a infecção inicial, embora normalmente apareçam muito mais tarde. Estas lesões, localmente destrutivas, afectam mais frequentemente a pele e osso, mas também podem ser observadas no fígado, coração, sistema nervoso central, estômago e tracto respiratório superior. O *T. pallidum* pode ocasionalmente ser identificado nestas lesões. Na pele, as gomas aparecem como lesões nodulares ou nódulo-ulceradas, muitas vezes com um padrão arciforme. Se forem solitárias e localizadas ao tecido subcutâneo, podem necrosar, levando à ulceração da pele ou das mucosas e a destruição óssea subjacente. O esqueleto é tão frequentemente afectado quanto a pele, com as gomas como lesão destrutiva de base, acompanhadas de periostite e osteíte e manifestando-se por dor, edema e limitação dos movimentos. Apesar da resolução espontânea ser rara, com antibioticoterapia adequada a cura é rápida e completa. A menos que afectem um órgão vital, as gomas não causam complicações graves, daí o termo “benigna tardia”. (Sary, 2003) (La Fond e Lukehart, 2006)

Sífilis Cardiovascular

Previamente ao advento da penicilina no tratamento da sífilis, a maior parte das mortes causadas por esta infecção eram atribuídas ao envolvimento cardiovascular. Este ocorre, normalmente, entre 10 a 30 anos após a infecção inicial, na ausência de tratamento, sendo a sua manifestação mais comum a aortite sífilítica. Tipicamente, a aortite sífilítica envolve a aorta ascendente sendo, de um modo geral, assintomática, embora em cerca de 10% dos casos se desenvolvam complicações, mais frequentemente regurgitação aórtica. Outras complicações são a estenose do *ostium* coronário, que ocorre simultaneamente à regurgitação aórtica em 20% dos casos, e o aneurisma sacular da aorta, que é a complicação mais rara, e que ocorre na aorta ascendente em 50% dos casos. (La Fond e Lukehart, 2006)

Neurossífilis

A neurossífilis é um reflexo de uma forma crónica de meningite, com sequelas parenquimatosas e vasculares no encéfalo e na espinal medula. A neurossífilis assintomática é caracterizada pela presença de anomalias no líquido cefalorraquídeo (LCR), na ausência de sinais ou sintomas neurológicos. Apesar de em algumas pessoas estas anomalias se resolverem espontaneamente ou persistirem até uma idade avançada sem se fazerem sentir, a neurossífilis assintomática pode progredir para neurossífilis sintomática tardia.

O mecanismo patológico básico para a sífilis cerebrovascular é o enfarte secundário à endarterite sífilítica em qualquer parte do sistema nervoso central, resultando em hemiparésia ou hemiplegia.

A neurossífilis parenquimatosa resulta da invasão directa do encéfalo por treponemas, sendo uma forma de neurossífilis rara e tardia, com sintomas neurológicos e de demência, tais como a parésia geral, e terminando em morte. A *tabes dorsalis*, que afecta aproximadamente 1/3 dos indivíduos com neurossífilis, após um longo período de latência, apresenta um

conjunto de sintomas e sinais clínicos típicos, que incluem parestesias, ataxia, diminuição dos reflexos, alterações vesicais, crises viscerais, cegueira, surdez, e o fenómeno de Argyll-Robertson (reação pupilar anormal à luz). (La Fond e Lukehart, 2006) (Stary, 2003)

5.4 Sífilis Congénita

As várias manifestações da sífilis congénita são determinadas pelo tempo de gestação na altura da infecção materna, pela precocidade do diagnóstico e tratamento da mãe, pelo estadio da sífilis materna na altura do tratamento, pela adequação dos esquemas terapêuticos à mãe e feto, pela existência de reinfecções maternas, e pela resposta imunológica do feto (Jenson, 1999). A transmissão vertical do *T. pallidum* pode ocorrer em qualquer fase da gravidez, sendo mais provável nos estadios de sífilis precoce do que tardia. Na grávida não tratada ocorre em 70 a 100% dos casos na sífilis primária, 40% na sífilis latente precoce e 10% na sífilis latente tardia, verificando-se que quanto maior o intervalo de tempo entre a infecção e a gravidez, mais benignas serão as consequências para o recém-nascido (La Fond e Lukehart, 2006). O tratamento antibiótico da infecção materna durante os dois primeiros trimestres é normalmente suficiente para prevenir as suas consequências adversas, mas um tratamento mais tardio, ineficaz, ou ausente pode resultar em aborto espontâneo ou parto de nado-morto, hidrópsia fetal, prematuridade, baixo peso de nascimento e morte perinatal. Os recém-nascidos infectados que sobrevivem podem ser totalmente assintomáticos, apresentar manifestações subtis, ou infecção severa com o envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas.

Tal como no adulto, também a sífilis congénita se divide em estadios precoce, com manifestações que surgem nos primeiros dois anos de vida, e tardio, após este período, podendo-se observar em alguns casos estigmas residuais da infecção. As manifestações precoces, que geralmente surgem entre 2 a 10 semanas após o parto, são infecciosas e assemelham-se a sintomas severos da sífilis secundária dos adultos, podendo ser bolhosas

(*pemphigus syphiliticus*) e mais erosivas. A rinorreia, purulenta ou sanguinolenta, está presente em cerca de 50% dos recém-nascidos com sífilis congênita, e resulta da rinite persistente causada pela invasão da mucosa pelo *T. pallidum*, que pode invadir também os ossos e cartilagem nasais, e o palato, levando mais tarde à destruição gomatososa dos mesmos. Outros achados incluem fissuras periorais e perianais, descamação da pele das palmas e plantas, *condiloma lata*, placas mucosas, anemia, linfadenite, hepatoesplenomegália, envolvimento renal e icterícia. A extensão ao sistema nervoso central, com alterações do LCR, ocorre em até 80% dos recém-nascidos. O envolvimento do esqueleto, com osteocondrite dos ossos longos, ocorre em cerca de 60 a 80% dos casos não tratados, e pode levar a um quadro de pseudoparalisia de Parrot, por diminuição dos movimentos das extremidades como consequência da dor.

As manifestações tardias da sífilis congênita na criança ou adolescente correspondem à sífilis terciária do adulto, não sendo infecciosas e surgindo em cerca de 40% dos recém-nascidos não tratados. Muitas delas são sequelas de lesões destrutivas da sífilis congênita precoce, não sendo reversíveis com o tratamento. Entre as mesmas inclui-se a tríade de Hutchinson, que se caracteriza por queratite intersticial, deformidade característica dos incisivos superiores e surdez neurossensorial. A perda de audição é repentina e ocorre normalmente entre os 8 e 10 anos de idade. Outros estigmas que se podem observar são a bossa frontal de Parrot, nariz em sela, maxila pequena, mandíbula protuberante, arco palatino elevado, molares em amora, tibia em sabre, espessamento da porção esternoclavicular da clavícula (sinal de Higouménakis), hidrartrose simétrica dos joelhos e cotovelos (articulações de Clutton), atraso mental e hidrocefalo. Cerca de ¼ a 1/3 das crianças com mais de 2 anos desenvolvem neurossífilis assintomática. A neurossífilis sintomática é rara, surgindo parésia juvenil em 1 a 5 % dos casos de sífilis congênita, que se inicia tipicamente na puberdade e

com sintomatologia mais severa do que na parésia adquirida. (Woods, 2005) (Jenson, 1999) (La Fond e Lukehart, 2006)

6. DIAGNÓSTICO

Apesar de se poder optar por uma variedade de métodos, tendo por base os achados clínicos, a identificação directa do *T.pallidum* e os testes serológicos, estes últimos continuam a ser os que melhor reúnem as características de acessibilidade e fiabilidade, sendo os mais amplamente utilizados na prática clínica.

O diagnóstico da sífilis pode ser altamente suspeitado através das sua história natural e manifestações clínicas. Por outro lado, e de acordo com o contemplado em Lautenschlager, (2006) com a possibilidade de lesões com características atípicas ou localizações incomuns, bem como a impercepção do cancro de inoculação, na sífilis primária, e perante a variabilidade de manifestações e sintomas associados com que a sífilis secundária se pode apresentar, o diagnóstico clínico da sífilis constitui mais vezes um dilema, não podendo ser fidedignamente estabelecido.

A identificação directa do *T.pallidum* pode ser feita por microscopia de fundo escuro, em amostras obtidas de lesões primárias e secundária, idealmente, fluído seroso não contaminado com sangue. A amostra deve ser observada em menos de 10 minutos, permitindo identificar a morfologia e motilidade características da espiroqueta. Uma vez que são necessários cerca de 10^5 microorganismos/mL para a visualização, uma amostra pequena pode não conter treponemas, e um teste negativo não exclui o diagnóstico (Clyne e Jerrard, 2000). A visualização também pode falhar caso a lesão esteja em processo de resolução, ou tenha havido tratamento prévio com antibiótico. Em Anderson *et al* (1989) foi apresentada uma sensibilidade de 77,9% para este método. Apesar de ser a única técnica que permite o diagnóstico imediato da sífilis, bem como define que se trata de uma infecção activa, o que

pode não suceder com os testes serológicos, apresenta outras limitações que incluem a pouca acessibilidade do material, a inexperiência de profissionais e a impossibilidade de uso em lesões orais e do recto pela existência de bactérias comensais que se confundem com o *T. pallidum* (Wheeler *et al*, 2004) (Clyne e Jerrard, 2000).

O teste de identificação directa com fluorescência e identificação por PCR são também métodos que se podem usar na pesquisa do *T. pallidum*, sendo a primeira semelhante à observação microscópica, mas utilizando uma globulina anti-*T. pallidum* que impede a confusão com outras bactérias espiraladas e aumenta a sensibilidade para 73-100%, com uma especificidade de 87-100%. A PCR tem grande sensibilidade e especificidade, permitindo o diagnóstico em lesões orais, mas é uma técnica cara, pouco acessível e morosa (Eccleston *et al*, 2008).

Os testes serológicos continuam a ser o principal método de diagnóstico em todos os estadios da sífilis. Dividem-se em testes não treponémicos e treponémicos, sendo que os primeiros são usados para rastreio e os últimos para a confirmação. Anticorpos IgM são normalmente detectáveis 2 a 3 semanas após a infecção, e as IgGs cerca de 2 semanas mais tarde. Apesar de muitos doentes com lesões primárias terem anticorpos IgM e IgG detectáveis, é importante ter em mente que uma minoria terá, inicialmente, testes serológicos negativos, e que a serologia nem sempre evolui de acordo com os algoritmos de diagnóstico, por melhor que estabelecidos. Sempre que existir uma forte suspeita de sífilis primária, não confirmada em testes de rastreio, a serologia deve ser repetida após uma ou duas semanas (Eccleston *et al*, 2008).

Testes Não Treponémicos

Os testes serológicos não treponémicos foram inicialmente desenvolvidos por Wasserman, em 1906, utilizando antigénios de extracto de fígado de recém-nascidos mortos

por sífilis congénita. Posteriormente, descobriu-se que os doentes com sífilis desenvolviam anticorpos séricos não específicos contra a cardiolipina, um fosfolípido presente nas células de mamíferos, e que é incorporado e modificado pelos treponemas no decurso da infecção. O colesterol e a lecitina foram adicionados à cardiolipina para facilitar a fixação do anticorpo, aumentando a sensibilidade dos testes de diagnóstico, sendo a reaação do anticorpo contra este imunocomplexo, cardiolipina-lecitina-colesterol, o fenómeno que está na base destes testes. Os mais frequentemente utilizados são o VDRL (*venereal disease research laboratory*) e o RPR (*rapid plasma reagin*), existindo outros como o USR (*unheated serum reagin*), o RST (*reagin screen test*) e o TRUST (*toluidine red unheated serum test*).

A sensibilidade dos testes não treponémicos varia dependendo do estadio da infecção. Os títulos de anticorpos, que se tornam positivos pouco após a entrada no estadio primário, atingem níveis máximos durante o estadio secundário ou na fase latente precoce. De acordo com o exposto, os testes não treponémicos não são reactivos até 4 a 8 semanas após a aquisição da infecção, sendo a sua sensibilidade próxima de 100% na sífilis secundária, e decrescendo na fase latente tardia e na sífilis terciária, à medida que decrescem os títulos de anticorpos. Mesmo na sífilis não tratada, o VDRL acaba por se tornar negativo em cerca de ¼ dos doentes (Clyne e Jerrard, 2000).

Os testes não treponémicos são rápidos, baratos e apresentam resultados qualitativos, mas também quantitativos, permitindo estabelecer títulos de base e, uma vez que os títulos se relacionam com a actividade da doença, monitorizar a resposta ao tratamento. Entre as principais limitações destes testes, que se encontram listadas na tabela 1, encontram-se os resultados falsos positivos, que podem ocorrer na gravidez e em condições patológicas como doenças infecciosas e auto-imunes. Resultados falsos negativos podem também ocorrer, sendo mais comuns em estadios muito precoces ou mais tardios da sífilis, uma vez que é quando existem títulos mais baixos de anticorpos. No entanto, é também possível encontrar falsos

negativos em indivíduos que apresentem títulos de anticorpos muito elevados, como na sífilis secundária. Este fenómeno, denominado pró-zona, ocorre em 0,4 a 2% dos doentes e deve-se à presença de anticorpos em excesso, o que destabiliza a relação óptima entre os níveis de anticorpos e antígenos necessária para a ocorrência de aglutinação. O fenómeno de pró-zona ocorre com mais frequência em grávidas, o que pode levar a falhas de diagnóstico e a casos de transmissão vertical, bem como em indivíduos com HIV, nos quais em função da desregulação das células-B, títulos não-treponémicos mais elevados podem resultar numa maior probabilidade do fenómeno. Assim, para prevenir estas ocorrências, em cenários epidemiológicos que o justifiquem, ou quando a possibilidade de infecção por sífilis for elevada, deve ser feita uma diluição do soro de 1:16.

Após o tratamento eficaz, os testes não treponémicos normalmente tornam-se não reactivos ao fim de um ano, em indivíduos com sífilis primária, e dois anos, com secundária. Um decréscimo dos títulos de 4 vezes em relação aos valores de base, após 6 meses de tratamento, associa-se ao sucesso do mesmo. Na sífilis tardia, a maioria dos indivíduos terá testes não reactivos passados cinco anos após o tratamento. De um modo geral, o tempo decorrido até à negatificação dos testes correlaciona-se com o tempo de infecção, desde a aquisição ao tratamento, o nível dos títulos e a severidade da doença. Títulos positivos persistentes ou que não negativam após o tratamento, em indivíduos imunocompetentes, sugerem a persistência da infecção, reinfecção, ou falsos positivos biológicos, no entanto, o RPR e o VDRL podem persistir positivos, com títulos baixos (abaixo de 1:16), apesar de um tratamento adequado. Embora existam poucos estudos, alguns dados apontam para que estes doentes alojem treponemas em replicação (Clyne e Jerrard, 2000).

Testes Treponémicos

Os testes treponémicos disponíveis incluem o MHA-TP (*Microhemagglutination assay for T.pallidum*), TPPA (*T.pallidum particle agglutination*), TPHA (*T.pallidum hemagglutination assay*) e FTA-Abs (*Fluorescent treponemal antibody absorption assay*), e também os testes de imunoensaio EIA ou ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), e imunocromatográficos, ICS (*immunochromatographic strip*).

A sua principal indicação continua a ser a confirmação do diagnóstico, após um teste não treponémico reactivo, pois apesar de terem sensibilidades e especificidades iguais ou superiores aos testes não treponémicos, são mais caros e de execução mais difícil, o que limita o seu uso no rastreio. O MHA-TP e o TPHA foram, no entanto, aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), dos Estados Unidos, para o rastreio de sífilis no sangue dos dadores.

Os testes MHA-TP, TPPA, TPHA usam eritrócitos de animais preparados como portadores de Ags aos quais se vão ligar os anticorpos IgM e IgG dirigidos contra as proteínas de superfície do *T. pallidum*. Um resultado positivo significa que o doente ou teve ou ainda tem sífilis activa, não permitindo fazer a distinção entre as duas situações. O FTA-Abs usa o *T. pallidum* fixado para a ligação dos anticorpos e formação de imunocomplexos, visualizados por imunofluorescência. A diferenciação entre anticorpos IgM e IgG é possível, utilizando anti-Igs selectivos. A pesquisa da fracção isolada de IgM tem maior especificidade, estando restringida a situações especiais como a distinção entre uma recaída e uma reinfecção, ou a sífilis congénita. A detecção de IgM específicas isoladas pode também ser feita pelo SPHA (*Solid phase hemadsorption test*), um teste útil para o diagnóstico de neurosífilis e identificação de uma reinfecção.

O FTA-Abs é considerado o método com maior sensibilidade para confirmar a presença de anticorpos na infecção precoce mas, de um modo geral, os testes treponémicos têm menor

sensibilidade na sífilis primária do que em estadios mais tardios de infecção. Em estadios muito precoces da sífilis o FTA-Abs pode ser negativo em até 20% dos indivíduos. Resultados falsos-positivos são pouco frequentes, mas podem ocorrer. Apesar do tratamento, os testes treponémicos ficam positivos para o resto da vida, excepto nos casos de sífilis primária tratada precocemente ou em doentes HIV positivos, em que podem negativizar. As principais limitações dos testes treponémicos encontram-se listadas na tabela 1.

Testes Não Treponémicos	Testes Treponémicos
Falsos Negativos (mais em estadios muito precoces ou tardios, quando há níveis mais baixos de treponemas)	Inútil na monitorização da resposta ao tratamento
Fenómeno de pró-zona (ex. gravidez e HIV)	Falsos positivos biológicos
Não reactividade temporária (sífilis secundária num quadro de infecção por HIV)	Inútil na distinção entre infecção passada ou doença activa
Falsos positivos biológicos: gravidez, doenças auto-imunes, abuso de drogas, linfomas, cirrose hepática, síndrome antifosfolípido, doenças infecciosas (mononucleose, hepatite, malária, brucelose...), idade avançada, idiopática/familiar	
Ausência de reactividade em estadios precoces de sífilis primária	
Falsos positivos: infecção por treponematoses endémicas e por borrelia	

Tabela 1 - Principais limitações dos testes de diagnóstico da sífilis

Os testes por imunoensaio enzimático, EIA ou ELISA (*Enzyme immunoassay*), para o diagnóstico da sífilis, tiveram um desenvolvimento mais recente, tendo começado a ser comercializados em meados dos anos 90. Estes testes apresentam algumas vantagens em relação aos anteriores. Em primeiro lugar, a grande maioria de doenças consideradas de grande relevância para a saúde pública já se diagnostica por testes deste formato, que é estandardizado internacionalmente, o que leva a uma menor dificuldade na familiarização e aceitação dos mesmos pelos profissionais de saúde e laboratórios, e à menor necessidade de aquisição de equipamentos. Os EIAs são relativamente rápidos, demorando em média cerca de 2h, e permitem o rastreio de um grande número de indivíduos em pouco tempo.

Existem diversas variantes destes testes como o *Competitive EIA*, que tem resultados em termos de sensibilidade e especificidade sobreponíveis aos do FTA-Abs em todos os estádios de sífilis, excepto na primária, onde mostra uma sensibilidade ligeiramente mais baixa; o *Captia Select Syphilis G*, o único teste reconhecido pela possibilidade de uso tanto para rastreio como para confirmação do diagnóstico; o *Captia Select Syphilis M*, especialmente feito para a detecção de IgMs no soro de recém-nascidos com sífilis congénita, com maior especificidade do que o FTA-Abs IgM; e ainda o *Immune-Capture EIA (ICE syphilis)*, que usa um *cocktail* de Ags recombinantes de *T. pallidum*, em que tanto a especificidade como a sensibilidade são significativamente maiores, quando comparadas com o *Captia Select Syphilis G* ou o FTA-Abs, havendo indícios de que poderá ser o teste ideal a usar no HIV. (Wicher *et al*, 1999).

Testes Rápidos

O desenvolvimento de testes rápidos para a sífilis adveio da necessidade de testes simples e acessíveis nos países em vias de desenvolvimento, onde a sífilis continua a constituir um grave problema. Apesar de ainda nenhum destes testes ter sido aprovado pela FDA, mais de vinte estão disponíveis para ser comercializados por todo o mundo, utilizando amostras de soro, plasma ou sangue. A maioria destes testes detecta anticorpos IgM, IgG e IgA, através de tiras imunocromatográficas contendo um ou vários antígeno recombinantes de *T. pallidum*. Estes Ags recombinantes podem também estar ligados a partículas de látex, como no caso do teste *Syphilis Fast (Diasse Diagnostics)*. (Sena *et al*, 2010)

De um modo geral, os testes rápidos têm alta sensibilidade e especificidade, tendo sido encontrados valores entre 84,5 a 97,7%, e 92,8 a 98%, respectivamente, num estudo da OMS envolvendo oito testes rápidos. As vantagens dos testes rápidos incluem o baixo custo, a boa acessibilidade e disponibilidade de resultados em 5 a 20 minutos, requerendo equipamento e

treino mínimos. No entanto, não distinguem entre uma infecção activa ou tratada, e podem ocorrer falsos-positivos. Os resultados positivos requerem avaliação com testes não treponémicos quantitativos, para confirmar a infecção recente e monitorizar a resposta terapêutica. (WHO, 2003)

Desde 1982, a OMS recomenda a utilização de ambos os testes, não treponémicos e treponémicos, para o rastreio e diagnóstico definitivo da sífilis. As *guidelines* do Reino Unido já permitem que o rastreio se faça ou através de EIA ou pela combinação de VDRL e TPHA, usando EIAs IgM-específicos na suspeita de sífilis primária precoce, e outras *guidelines* europeias avançam no mesmo sentido. Assim, começa-se a assistir a uma mudança no paradigma do diagnóstico da sífilis, cujo impacto na saúde pública ainda necessita ser avaliado. (Sena *et al*, 2010)

Os principais problemas no diagnóstico da sífilis encontram-se em fases precoces da sífilis primária, na neurosífilis e na sífilis congénita assintomática. Também na co-infecção com o HIV, nos dependentes de drogas de abuso e em doentes infectados com microorganismos de reactividade cruzada, os problemas se podem impôr.

A procura de cuidados de saúde em estadios muito precoces de sífilis primária é rara, mas pode ocorrer quando um indivíduo toma conhecimento de que foi exposto à infecção por um parceiro sexual. Nas primeiras 2 a 3 semanas após a infecção, a serologia só é positiva em 30% dos casos (VDRL) ou 50% (FTA-Abs ou EIA), em contraste com a sífilis secundária, em que é positiva em quase 100% dos casos, tanto para os testes não treponémicos como para os treponémicos, e ainda, salvo algumas excepções, para os imunodeprimidos. Na sífilis terciária, os testes não treponémicos, são positivos em cerca de 80% dos casos, e os treponémicos, em mais de 90%.

Na neurosífilis, a variedade de manifestações neurológicas e psicológicas, a ausência de sintomas clássicos, a ausência de sintomas, e o défice de um critério único que dê o diagnóstico definitivo da neurosífilis, são factores que dificultam o diagnóstico neste estadio. Na suspeita, as decisões terapêuticas devem basear-se no resultado dos testes feitos no soro e no líquido cefalorraquídeo. A grande maioria de doentes com neurosífilis, terá testes treponémicos positivos no soro, mas um FTA-Abs negativo no LCR. Por outro lado, um teste VDRL-LCR positivo é diagnóstico. É necessária precaução, no entanto, quando no LCR temos um VDRL negativo e um FTA-Abs positivo, devido à sensibilidade peculiar do FTA-Abs, e à possível contaminação por sangue, durante a punção lombar. Muitas vezes, perante a ausência de critérios claros, a decisão terapêutica socorre-se da intuição e experiência clínica. (Wicher *et al*, 1999)

O rastreio serológico pré-natal é a melhor forma de prevenção de sífilis congénita, nas mulheres grávidas em grupos de risco. Ainda assim, foram reportados alguns casos de mulheres com rastreio seronegativo em que ocorreu transmissão vertical, pelo que se recomenda nova realização da serologia, nas mães, e o rastreio, nos recém-nascidos, logo após o nascimento, em áreas de risco. O diagnóstico serológico da sífilis congénita é difícil devido à passagem de anticorpos treponémicos e não treponémicos IgG, da mãe para o feto. Este, produz anticorpos IgM contra as IgGs maternas, formando IgM *Rheumatoid Factor* que reagem com testes como o FTA-Abs IgM. Em média, 80% dos recém-nascidos sintomáticos produzem estes anticorpos, com repercussão na reactividade do FTA-Abs, mas existem técnicas laboratoriais que conseguem eliminar os referidos complexos da amostra de soro, aumentando a sensibilidade e especificidade do FTA-Abs IgM. O *Captia Syphilis M* e o SPHA (*Solid phase hemadsorption test*) têm a mesma sensibilidade e especificidade do que este último no diagnóstico de sífilis congénita. No entanto, os casos sintomáticos não são os que normalmente causam problemas de diagnóstico, até porque nestes, a sensibilidade de testes

como o FTA-Abs IgM ou o *Captia Syphilis M*, é maior do que 90%. Mais complexos são os diagnósticos de neurosífilis congénita e de sífilis congénita assintomática e, apesar dos referidos testes serem de um axílio precioso, testes adequados estão ainda em falta (Wicher *et al*, 1999).

Apesar de poucos, existem já alguns estudos que avaliam o desempenho dos novos testes treponémicos em populações de risco como doentes com HIV e grávidas. O *Determine Syphilis TP(Abbott)* mostrou ter maior sensibilidade (96,9-99,2%) mas ligeiramente menor especificidade (92,4-95,5%) nos indivíduos com HIV, em comparação com os HIV negativos. O *immune-capture* EIA (ICE Syphilis) apresenta melhores resultados do que outros testes EIAs na detecção da infecção tratada e não tratada entre indivíduos com HIV. Em relação aos testes rápidos, estes mostraram uma maior proporção de sífilis correctamente diagnosticada e tratada (89,4%) entre grávidas da África do Sul, em comparação com os resultados obtidos com o teste RPR (63,9%) e RPR/TPHA (60,8%). (Sena *et al*, 2010)

7. TRATAMENTO

Em termos históricos, o mercúrio foi um dos primeiros tratamentos usados para a cura da sífilis, datando os primeiros relatos da sua utilização de 1497 e embora a gravidade das epidemias desta infecção tenha diminuído ao longo dos séculos, não é provável que tal se tenha devido em exclusivo a este tratamento (Dayan e Ooi, 2005). Em 1909, Elrich introduz a arsfenamina (Salvarsan[®]) que rapidamente demonstrou ser superior em eficácia ao mercúrio, tornando-se assim o tratamento de eleição. No entanto, os efeitos tóxicos dos tratamentos com compostos arsenicais e outros metais pesados foram muitas vezes indicados como piores do que a própria doença, sendo que os pacientes se submetiam a um período de tratamento de 18 meses, e a eficácia destas substâncias numa infecção estabelecida nunca foi provada (Dayan e

Ooi, 2005). Posteriormente, em 1917, Wagner von Jauregg introduziu a técnica de inoculação de malária para tratamento de casos de sífilis terciária.

É, no entanto, com a descoberta da penicilina, em 1929, por Fleming, com o seu desenvolvimento para uso terapêutico em 1940, por Florey, e com o primeiro caso tratado com penicilina, em 1943, por Mahoney, que se dão os verdadeiros momentos de viragem para o desenvolvimento do tratamento da sífilis. Ainda hoje em dia, esta terapêutica permanece o tratamento de escolha para a doença (Dayan e Ooi, 2005).

Apesar de terem sido testadas outras alternativas terapêuticas, nenhuma se revelou superior ao tratamento com penicilina. Ainda assim, foram documentados tratamentos ineficazes e recaídas, particularmente em casos de co-infecção com HIV, gravidez e neurosífilis, levando a que tenha sido considerada a necessidade de revisão das provas que documentam os actuais esquemas em aplicação (Dayan e Ooi, 2005). Diferenças na interpretação dos ensaios clínicos publicados levaram à variabilidade que se observa entre as *guidelines* internacionais, como pode ser verificado numa comparação entre as normas para o tratamento da sífilis da União Europeia, Reino Unido, Estados Unidos e Rússia (Parkes *et al*, 2004).

7.1 Sífilis Precoce

Penicilina

A penicilina benzatínica permanece o tratamento de primeira linha para a sífilis precoce segundo o CDC (World Health Organization, 2003) (CDC, 2010). As normativas desta instituição definem que deve ser administrada uma única dose de 2,4 milhões de unidades. As do Reino Unido, por sua vez, recomendam penicilina procaínica (750 mg durante 10 dias) como tratamento de primeira linha, considerando-se a penicilina benzatínica como uma alternativa, com a administração de uma ou duas doses (separadas por uma semana) (WHO,

2003). A opção por este tratamento é baseada em relatórios que indicam que a penicilina benzatínica apresenta números mais elevados de má resposta serológica em períodos inferiores a 10 dias (12% em comparação com 5%), na baixa resposta ao retratamento (4%) e na sua incapacidade de atingir um nível bactericida adequado no líquido cefalorraquídeo (Dayan e Ooi, 2005). Ainda assim, também as *guidelines* europeias dão prioridade à penicilina benzatínica, sendo a procaínica o tratamento alternativo. Estas *guidelines* incluem também a possibilidade de tratamento com penicilina benzílica (WHO, 2003).

Apesar da definição de recaída ou reinfecção após o tratamento ser difícil, existem relatos de que uma má resposta serológica é relativamente comum (Schroeter *et al*, 1972). Um estudo retrospectivo, datado de 1989, demonstrou que 15% dos pacientes com sífilis precoce e 29% com sífilis secundária apresentavam testes não-treponémicos positivos, 18 meses após o tratamento (Dayan e Ooi, 2005).

Em relação à comparação do tratamento da sífilis com penicilina ou com outros fármacos, estudos mostraram poucas diferenças na resposta serológica, ao fim de 6 meses, entre pacientes com sífilis precoce, tratados com uma dose de penicilina benzatínica, ou com amoxicilina, por um período de tempo mais extenso. No global, o *T. pallidum* foi isolado do líquido cefalorraquídeo em 24% dos pacientes, antes dos tratamentos, e em 20%, após os mesmos, contribuindo assim para a discussão da diferença entre cura serológica e cura clínica (Rolfs *et al*, 1997).

A partir de 1993, e no estudo acima mencionado, Rolfs *et al* realizaram um ensaio clínico prospectivo e aleatório, com controlo duplamente cego, em vários centros hospitalares, para avaliar a terapêutica na sífilis precoce. Os especialistas em questão estudaram 541 pacientes com sífilis neste estadió, incluindo 101 que também se encontravam infectados com HIV. Os pacientes podiam ser sujeitos a tratamento com penicilina benzatínica (2,4 milhões de unidades intra-muscular) ou a este regime mais amoxicilina e probenecida, (2g de amoxicilina

e 500mg de probenecida, oralmente, 3 id, durante 10 dias). Este ensaio demonstrou má resposta serológica em 18% dos pacientes que seguiram o primeiro regime, e em 17% dos que seguiram o segundo. Demonstrou ainda que, na fase primária da sífilis, os pacientes com HIV apresentavam um nível mais elevado de má resposta serológica, face aos HIV negativos, enquanto que na sífilis secundária não ocorriam diferenças estatísticas relevantes (Rofls *et al*, 1997). O *T. pallidum* foi encontrado no líquido cefalorraquídeo em 32 de 131 pacientes, à data de início do tratamento, e em 7 de 35 após o tratamento, ainda que nenhum destes pacientes apresentasse sinais clínicos de neurosífilis. Num paciente do grupo HIV positivo verificou-se a ineficácia do tratamento. Infelizmente, neste estudo, a incapacidade de acompanhamento dos pacientes apresentou números elevados (52% após um ano). A ausência de números dramáticos em termos de ineficácia do tratamento neste ensaio, bem como a incerteza em redor das ocorrências de má resposta serológica, levaram a que o tratamento com penicilina benzatínica continuasse a fazer parte das *guidelines* do CDC, independentemente da co-infecção com HIV (Augenbraun e Rofls, 1999) (CDC, 2010).

Outros fármacos

Substâncias como a eritromicina, a doxiciclina, a azitromicina, o cloranfenicol e a ceftriaxona foram já testadas como alternativas, em caso de alergias à penicilina.

A eritromicina apresenta taxas de retratamento bastante superiores às da penicilina, para a sífilis precoce. Schroeter *et al* (1972) apontam para a necessidade de uma dose mínima total de 30 g, depois de os seus estudos terem demonstrado que 25% dos indivíduos, tratados com doses inferiores, requeriam novo tratamento. Para além disso, foram já reportados casos de fracasso total na terapêutica com eritromicina.

A terapêutica com tetraciclina, com 3g id, durante 10 dias, resultou em taxas de retratamento, aos 12 meses, de 9,2%, em comparação com as de 3 a 5% para a penicilina

(Schroeter *et al*, 1972). Apenas foram efectuados alguns testes bastante limitados com doxiciclina, mas esta foi adicionada a algumas *guidelines* terapêuticas dado que se verificou ter maior adesão terapêutica e eficácia semelhante às restantes tetraciclinas testadas (Singh e Romanowski, 1999).

Alguns literaturas, já obsoletas, concluíram que o cloranfenicol é tão eficaz como a tetraciclina no tratamento de todos os estágios da sífilis, tendo ainda a vantagem de minorar os efeitos secundários gastrointestinais. Contudo, as discrasias sanguíneas reportadas posteriormente à sua utilização levaram ao seu abandono como terapia alternativa para a sífilis (Singh e Romanowski, 1999).

Também a azitromicina apresentou uma eficácia comparável à da doxiciclina no pequeno número de ensaios clínicos realizados. Um estudo de revisão do CDC (Augenbraun, 2002), sugere que uma terapêutica que utilize este medicamento (1-2 g numa única dosagem) pode ser apropriada para o tratamento de sífilis primária e secundária, embora existam evidências de uma estirpe de *T. pallidum* resistente a macrólidos, que foi isolada de um paciente com sífilis secundária (WHO, 2003).

Por fim, a ceftriaxona apresenta uma boa capacidade de penetração no líquido cefalorraquídeo, mas requer várias doses de injeção e apresenta poucas vantagens em relação à penicilina benzatínica. A ceftriaxona pode ser considerada uma alternativa de tratamento para pacientes com sífilis precoce que sejam alérgicos à penicilina, sendo, no entanto, altamente contra-indicada quando estes têm antecedentes de reacção anafiláctica com a mesma (French *et al*, 2009).

7.2 Sífilis Latente Tardia, Cardiovascular e Gomatosa

Como foi mencionado anteriormente, existem diferenças na definição de sífilis latente tardia de acordo com diferentes normativas. Enquanto que as do CDC e as europeias apontam

para um período superior a 1 ano após a infecção, as britânicas e russas classificam a doença como latente tardia após 2 anos de infecção, o que influencia as discrepâncias detectadas no tratamento da doença neste estadio (WHO, 2003).

Pensa-se que a sífilis latente requer um período mais prolongado de tratamento do que a precoce, uma vez que existem evidências de que, nesta fase da infecção, os treponemas se dividem a um ritmo mais lento (Yogeswari e Chacko, 1971) (Tramont, 1976). Por este motivo, e apesar de as *guidelines* recomendarem a utilização de diferentes tipos de penicilina, existe um consenso quanto ao facto de a duração do tratamento dever ser entre as 3 e as 4 semanas: 3 doses separadas por uma semana cada para penicilina benzatínica, e 17 a 21 dias para as penicilinas procaínica e benzílica (WHO, 2003). Estes dados, embora largamente baseados no empirismo, são suportados pelo estudo de revisão do tratamento efectuado por Rolfs (1995).

Augenbraun e Rolfs (1999) afirmam que a principal preocupação neste estadio deve ser a eliminação do risco de progressão da doença, de forma a evitar as complicações tardias da sífilis, e não a resolução das lesões infecciosas, como se pretende na sífilis precoce. Apesar de este estudo não ter encontrado evidências significativas da eficácia da penicilina benzatínica no tratamento da sífilis latente tardia, também não foram encontradas provas do contrário, continuando esta a ser a terapêutica recomendada pelo CDC (CDC, 2010). Para além desta, as *guidelines* Europeias e do Reino Unido recomendam, ainda, esquemas com penicilina procaínica benzílica, tendo em conta o reduzido número de tratamentos falhados nos cerca de 50 anos de utilização da mesma (WHO, 2003), e os resultados obtidos num estudo realizado por Hellerstrom e Skog. Neste, em 79 pacientes com sífilis latente tardia sem complicações, obtiveram-se boas respostas à terapêutica ou verificou-se a não progressão clínica da doença (Hellerstrom e Skog, 1962).

Em casos de alergia à penicilina, a doxiciclina é citada como a terapêutica de primeira linha. Neste caso o CDC propõe a utilização de 100mg, 2 id, por 28 dias, o Reino Unido, de 200mg, 2 id, no mesmo período, e as *guidelines* europeias, de 200mg, 2 id, num período de 21-28 dias. No geral, a azitromicina não é aconselhada para o tratamento deste estágio, e na Federação Russa propõe-se a utilização exclusiva de ceftriaxona, tendo por base dados de publicações que atestam a sua efectividade na sífilis precoce (WHO, 2003).

7.3 Neurosífilis

É plausível, em termos biológicos, que esquemas que atinjam níveis bactericidas no líquido cefalorraquídeo (LCR) devam ser o tratamento de escolha. As opções disponíveis são penicilina benzílica, por via intravenosa ou intramuscular, ou penicilina procaínica combinada com probenecida oral. Não existem dados comparativos suficientes sobre a eficácia das duas opções (French *et al*, 2009) (Rolfs, 1995). A experiência do tratamento da neurosífilis com penicilina procaínica e probenecida, no Reino Unido, tem sido, porém, positiva, embora não haja tanta disponibilidade de probenecida quanto seria aconselhável para a utilização neste tipo de tratamento (French *et al*, 2009) (WHO, 2003). Também em suporte da utilização desta terapêutica, se encontra o estudo de Hellerstrom e Skog, em que esta é utilizada em 38 casos de neurosífilis, e em que se obteve algum grau de resolução serológica, bem como melhorias clínicas na neurosífilis sintomática (Hellerstrom & Skog, 1962). No entanto, a revisão da literatura efectuada por Augenbraun e Rolfs (1999) cita dois estudos que sugerem que as anomalias no LCR e a neurosífilis sintomática não são resolvidas com penicilina procaínica. Para além destes, um outro estudo de Van der Valk *et al* (1988) mostrou que, em 40 pacientes com neurosífilis, tratados com penicilina procaínica, não se obtiveram níveis treponemicidas no LCR. Contudo, na sua revisão, Goldmeier considera que estes níveis podem não ser efectivamente necessários para um tratamento ser considerado bem-sucedido, sendo que a

eficácia do tratamento poderá resultar da acção da penicilina nas artérias terminais e regiões periarteriolares (Goldmeier e Hay, 1993). A confirmar-se, esta pode ser a explicação da eficácia da penicilina procaínica no tratamento da neurosífilis, mesmo nos casos em que níveis treponemicidas no LCR não são atingidos.

Já o CDC considera que o tratamento de escolha para esta patologia deve ser a penicilina benzílica, por via intravenosa, administrada em doses de 3-4 milhões de unidades a cada 4 horas, durante 10 a 14 dias. Como alternativa pode ser considerado o tratamento com penicilina procaínica combinada com probenecida oral (CDC, 2010).

As *guidelines* europeias recomendam também o tratamento com penicilina benzílica em regime IV. Em alternativa pode utilizar-se penicilina procaínica e probenecida durante 10-17 dias. Em casos de alergia à penicilina ou rejeição do tratamento de primeira linha, devem administrar-se 200mg de doxiciclina, 2 id, durante 28 dias, ainda que não existam provas suficientes da eficácia de outros fármacos, que não a penicilina. Alguns especialistas clínicos recomendam que, no caso de alergia à penicilina, se efectue a dessensibilização do doente, para efectuar o tratamento de neurosífilis (French *et al*, 2009).

7.4 Sífilis na Gravidez

O objectivo primário do tratamento da sífilis na gravidez é curar a mãe e prevenir a infecção do feto (WHO, 2003) (Rolfs, 1995). As *guidelines* do CDC quanto ao tratamento da sífilis na gravidez referem que este deve ser feito com penicilina G, sendo que, no caso de alergia à mesma, deve ser efectuada a dessensibilização prévia (CDC, 2010). As mesmas referem que não existem dados suficientes para determinar o esquema mais adequado, pelo que devem ser utilizadas as doses apropriadas para o estadio de infecção apresentado.

Nas *guidelines* europeias é mencionado que o tratamento de primeira escolha na gravidez deve ser a administração de penicilina benzatínica pela via IM. Neste contexto, existem

especialistas que recomendam um esquema de duas doses de penicilina benzatínica (1º e 8º dias) uma vez que as alterações fisiológicas ocorridas em mulheres grávidas levam a que os níveis bactericidas atingidos pela penicilina se mantenham por um período 3 vezes menor do que em adultos fora da gravidez (WHO, 2003) (French *et al*, 2009). As alternativas à penicilina consideradas nestas *guidelines* dão conta da possibilidade de utilização de eritromicina no tratamento, com a administração de uma dose de 500mg durante 14 dias. Uma vez que se reconhece a ocorrência de falhas no tratamento com este fármaco, deve considerar-se o retratamento das mães, com doxiciclina, após o parto (French *et al*, 2009). Uma outra alternativa é a administração de 500mg de ceftriaxona durante 10 dias. Neste caso existe um elevado risco de reacção de hipersensibilidade em doentes que já tenham sofrido anafilaxia com penicilina, pelo que não devem ser sujeitos a este esquema.

7.5 Sífilis Congénita

O diagnóstico e o tratamento da sífilis congénita em recém-nascidos são consideravelmente mais difíceis do que os mesmos procedimentos em mulheres grávidas infectadas. Os tratamentos actuais para a sífilis congénita implicam a administração diária de penicilina por via parentérica durante 10 dias e a hospitalização é muitas vezes indicada para assegurar que o recém-nascido recebe o tratamento completo (WHO, 2008).

Em concreto, as *guidelines* do CDC, fazem depender a substância e a dose a administrar, da terapêutica a que foi sujeita a mãe antes do parto, dadas as dificuldades inerentes ao diagnóstico em recém-nascidos com suspeitas de sífilis congénita. Recomenda-se, como primeira linha, uma solução aquosa de Penicilina G, 100.000-150.000 U/Kg/dia, administradas em doses de 50.000 U/Kg a cada 12 h, durante os primeiros 7 dias, e a cada 8 h, durante mais 3, num total de 10 dias (CDC, 2010). Outra hipótese de tratamento referida é a administração de penicilina procaínica via IM, numa dose diária de 50.000 U/Kg durante 10

dias. Também as *guidelines* Europeias e do Reino Unido recomendam a utilização de penicilina benzílica como tratamento de primeira linha (WHO, 2003).

7.6 Sífilis e HIV

Acredita-se que, em comparação com pacientes sem HIV, os pacientes HIV-positivos com sífilis precoce podem estar expostos a um risco mais elevado de virem a ter complicações neurológicas e de má resposta serológica ao tratamento (Rolfs, 1995). Apesar disso, nenhum regime de tratamento para a sífilis foi considerado mais eficaz em pacientes com HIV do que o utilizado para os doentes sem HIV (CDC, 2010) (Blank *et al*, 2011), pelo que as *guidelines* europeias são semelhantes para os dois grupos. É, no entanto, feita a ressalva de que é imperativo um acompanhamento pós-tratamento muito rigoroso, de forma a monitorizar possíveis sinais de neurosífilis (French *et al*, 2009). Existem ainda indicações que sugerem que devem haver precauções adicionais nestes casos, sendo que as *guidelines* britânicas propõem que todos os doentes com HIV sejam tratados para a neurosífilis, e as europeias que estes sejam sujeitos a exames ao LCR (WHO, 2003) (Lynn e Lightman, 2004).

As *guidelines* do CDC indicam igualmente que o tratamento deve passar pela utilização de penicilina benzatínica G, via IM, numa única dose. É ainda referido que doses adicionais de penicilina, amoxicilina ou outros antibióticos não resultam em melhorias na eficácia do tratamento de sífilis precoce, independentemente da existência de co-infecção por HIV. Também as recomendações para a sífilis latente tardia e para a neurosífilis não variam face às existentes para pacientes sem HIV (CDC, 2010).

Apesar destas indicações, as estimativas de ocorrência de falhas entre doentes simultaneamente infectados com HIV e sífilis latente ou neurosífilis, são muito mais elevadas do que as estimativas históricas para os restantes doentes, sem HIV. Na revisão da literatura efectuada por Blank *et al* (2011) são discutidas algumas explicações para o

sucedido. Uma destas pode ter que ver com o facto de os esquemas recomendados serem menos eficazes quando existe co-infecção por HIV. Existem no entanto outras alternativas plausíveis, nomeadamente relatos de que, na sífilis latente tardia, a resposta serológica é mais lenta entre os que possuem um histórico de tratamentos de sífilis anteriores ou co-infecção com HIV. Na grande maioria destes estudos, os tempos de acompanhamento eram inferiores aos 24 meses recomendados pelo CDC (CDC, 2010), o que pode ter inflacionado as taxas para má resposta serológica. Outros estudos, relativos à neurosífilis, indicam que indivíduos infectados com HIV (especialmente em estado avançado), podem apresentar anomalias a nível do LCR que não estejam relacionadas com a sífilis, e que têm impacto na definição de taxas de tratamentos falhados reportados para a neurosífilis. Assim, é referido nesta revisão que este tipo de casos é demonstrativo de um factor que tem prejudicado o progresso na compreensão da história natural da sífilis e que está relacionado com o facto de a titulação serológica, principal prática clínica para medição da actividade da doença, não ser específica para treponemas, e assim, poder não reflectir com exactidão a actividade microbiológica subjacente (Blank *et al*, 2011).

O tratamento da sífilis de acordo com as diferentes *guidelines* internacionais encontra-se sistematizado na tabela 2.

Guidelines	Terapia de 1ª linha	Terapia na co-infecção com HIV	Alergia ou Recusa do tratamento de 1ª linha
Sífilis precoce			
CDC	Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM)	Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM), semanalmente, durante 3 semanas	Doxiciclina 100mg, 2 id, durante 14 dias ou Ceftriaxona 1g (IM), 10 dias
Europeias	Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM) ou Penicilina procaínica 600.000 unidades id, 10-14 dias	O mesmo que para HIV negativo	Doxiciclina 200mg, 2 id, (<i>per os</i>) durante 14 dias ou Ceftriaxona 250-500mg, 4 id, (IM) durante 10 dias
Reino Unido	Penicilina procaínica 750mg id (IM) durante 10 dias ou Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM) semanalmente, durante 1 ou 2 semanas	Penicilina procaínica 2g id (IM) mais probenecida 500mg 4 id, durante 17 dias	Doxiciclina 100mg 2 id (<i>per os</i>) durante 14 dias ou Amoxicilina/probenecida 2g/500mg (<i>per os</i>) durante 14 dias
Sífilis latente tardia / cardiovascular / gomatosa			
CDC	Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM) semanalmente, durante 3 semanas	O mesmo que para HIV negativo	Doxiciclina 100mg, 2 id (<i>per os</i>) durante 28 dias ou Tetraciclina 500mg, 4 id (<i>per os</i>) durante 28 dias ou (na gravidez) Dessensibilização à penicilina
Europeias	Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM) semanalmente, durante 3 semanas Ou Penicilina procaínica 600.000 unidades id (IM), 17-21 dias	O mesmo que para HIV negativo	Doxiciclina 200mg, 2 id, durante 21-28 dias
Reino Unido	Penicilina procaínica 750mg id (IM) durante 17 dias Ou Penicilina benzatínica 2,4M unidades (IM) semanalmente, durante 3 semanas	Penicilina procaínica 2g id (IM) mais probenecida 500mg 4 id, durante 17 dias	Doxiciclina 200mg, 2 id, durante 28 dias Ou Amoxicilina/Probenecida 2g/500mg 3 id/4 id, durante 28 dias
Neurosífilis			
CDC	Penicilina benzílica 18-24M unidades dadas em 3-4M (IV) a cada 4h ou em perfusão contínua durante 10-14 dias	Penicilina procaínica 2,4M unidades id (IM) mais probenecida 500mg 4 id (<i>per os</i>) durante 10-14 dias	Ceftriaxona 2g id (IM ou IV) durante 10-14 dias Ou Dessensibilização à penicilina
Europeias	Penicilina benzílica 12-24M unidades (IV) dadas em 3-4M a cada 4h, durante 18-21 dias Ou Penicilina procaínica 1,2-2,4M unidades id (IM) mais probenecida 500 mg, 4 id, (<i>per os</i>) durante 17 dias	O mesmo que para HIV negativo	Doxiciclina 200mg, 2 id durante 28 dias
Reino Unido	Penicilina procaínica 2g id (IM) mais probenecida 500 mg, 4 id (<i>per os</i>), durante 17 dias	Penicilina benzílica 18-24M unidades 6 id (IV), 17 dias Ou Amoxicilina/Probenecida 2g/500mg, 3 id/4 id (<i>per os</i>), durante 28 dias	Doxiciclina 20mg, 2 id durante 28 dias

Tabela 2 – Sistematização do tratamento da sífilis de acordo com as *guidelines* internacionais

7.7 Reacções ao tratamento

Após o tratamento da sífilis e de outras doenças provocadas por espiroquetas, com penicilina, uma percentagem substancial dos indivíduos pode desenvolver uma reacção denominada de Jarisch-Herxheimer, com sintomas que podem incluir calafrios, mialgias, taquicardia, febre súbita, vasodilatação, exantema maculo-papuloso e hipotensão moderada (Yang *et al*, 2010). Esta reacção ocorre mais frequentemente em pacientes com sífilis precoce, dado que a concentração de bactérias é mais elevada durante esta fase (CDC, 2010) (French *et al*, 2009). Estima-se que, no global, 10%-25% dos pacientes tratados para a sífilis experimentam esta reacção (Yang *et al*, 2010). Por norma, considera-se a introdução de antipiréticos para prevenir esta ocorrência (CDC 2010) (French *et al*, 2009).

Outra reacção ao tratamento da sífilis, descrita na literatura, é a reacção à procaína ou síndrome de Hoigné, que se pensa poder ser provocada por má prática na administração da injeção intramuscular da penicilina procaínica. Esta síndrome distingue-se pela ocorrência de alucinações, sensação de morte iminente e convulsões, e, tipicamente, não se prolonga por mais de 20 minutos (French *et al*, 2009).

Outra das reacções ao tratamento com penicilina, vulgarmente descritas na literatura, é o choque anafilático (French *et al*, 2009) (CDC, 2010), pelo que devem estar disponíveis adrenalina, anti-histamínicos ou hidrocortisona, na altura da sua administração.

8. CONCLUSÃO

A sífilis é uma doença de distribuição mundial, que desde o seu reconhecimento na Europa em finais do século XV tem constituído um desafio para os profissionais de saúde, continuando a ser tema de discussão e controvérsia, na ausência de consensos face às inúmeras particularidades desta patologia.

Após a drástica diminuição de casos que se verificou com a introdução de penicilina no tratamento da sífilis, em 1943, e apesar de se terem atingido níveis mínimos de infecção em meados dos anos 90 do último século, a doença não só nunca foi erradicada, como se assiste actualmente ao ressurgimento de surtos e a um aumento significativo do número de casos. Os 12 milhões de novos casos estimados por ano e mais de 1 milhão de infecções por ano durante a gravidez são uma alarmante prova de que a sífilis continua a ser um importante problema de saúde pública.

Os grupos de risco, que se assumem como elemento determinante na epidemiologia da infecção em consequência dos seus padrões comportamentais, nomeadamente no que respeita ao abuso de drogas, múltiplos parceiros sexuais e relações homossexuais, são também aqueles em que a problemática se enaltece. O crescente número de casos de co-infecção com HIV, que se justifica pelos factores de risco comuns, bem como pelo aumento na facilidade de transmissão do mesmo na presença da úlcera primária, leva a que cada vez mais se faça sentir a inexistência de informação consensual e o pouco conhecimento acerca da interacção entre as duas patologias.

A diversidade de manifestações da sífilis, mimetizando diversas patologias, constitui uma das dificuldades no diagnóstico, assim como a falta de especificidade e de sensibilidade de muitos dos testes serológicos disponíveis, em alguns estádios e populações. As principais dificuldades continuam a observar-se em estádios muito precoces ou tardios de infecção, na sífilis congénita, neurosífilis e na co-infecção com HIV, sendo ainda necessário estabelecer

ou desenvolver o melhor método de diagnóstico ao qual recorrer nestes casos. Também nas regiões em vias de desenvolvimento, bem como em grupos de risco, se faz sentir a necessidade de mais estudos e da aprovação de testes rápidos e de baixo custo, que têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de ultrapassar a reduzida acessibilidade aos recursos de saúde e a alta prevalência de doença nos mesmos.

Quanto ao tratamento, apesar de ser unânime que a penicilina deve ser o fármaco de primeira escolha, as formulações e esquemas terapêuticos estabelecidos carecem de consenso entre as *guidelines* internacionais, em consequência das diferenças na interpretação dos estudos já realizados. Mesmo na presença de um tratamento adequado continuam a verificarem-se casos de insucesso terapêutico, a faltar alternativas eficazes ao tratamento de primeira escolha e a verificarem-se resistências a alguns fármacos. Neste contexto, faz-se denotar a escassez de estudos bem desenhados e recentes, nos quais seria fundamental contemplar os diferentes estadios da sífilis, bem como a concomitante infecção por HIV, onde se admite um maior número de falhas no tratamento. A inexistência de um critério universal que permita estabelecer uma definição concreta de cura vem complicar adicionalmente todas estas questões.

A sífilis, apesar de ser uma das doenças infecciosas estudada desde há mais tempo, continua, assim, a exigir uma abordagem complexa, estando por determinar a abordagem óptima. No âmbito do actual aumento da sua incidência, é importante dirigir esforços no sentido de estabelecer medidas de prevenção eficazes e de responder aos principais problemas com que esta patologia continua a desafiar o homem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson, J., Mindel, A., & Tovey, S. (1989) Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: Diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med.* , pp. 65:239-243.
- Angus, J., Langan, S., Stanway, A., Leach, I., Littlewood, S., JS, E (2006 Março). The many faces of secondary syphilis: a re-emergence of an old disease. *Clinical and Experimental Dermatology* , pp. 31:741–745.
- Augenbraun, M. (2002). Treatment of Syphilis, 2001: Non pregnant adults. *Clinical Infectious Diseases* , 35, pp. 187-190.
- Augenbraun, M., & Rolfs, R. (1999). Treatment Of Syphilis,1998: Non pregnant adults. *Clinical Infectious Diseases* , 28, pp. S21-28.
- Baughn, R., & Musher, D. (2005 Jan). Secondary Syphilitic Lesions. *Clinical Microbiology Reviews* , pp. 205-216.
- Blank, L., Rompalo, A., Erbelding, E., Zenilman, J., & Ghanem, K. (2011). Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sexually Transmitted Infections* , 87, pp. 9-16.
- Center for Disease Control and Prevention. (17 de Dezembro de 2010). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report* , 59 (RR-12).
- Chapel, T. (1978). The variability of siphilitic chancres. *Sex. Transmi. Dis.* , pp. 5: 68-70.
- Clyne, B., & Jerrard, D. (2000). Syphilis Testing. *The Journal of Emergency Medicine* , pp. 361-367.

- Dayan, L., & Ooi, C. (2005). Syphilis Treatment: Old and New. *Expert Opinion Pharmacotherapy* , pp. 6: 2271-2280.
- Eccleston, K., Collins, L., & Higgins, S. (2008 Março). Primary Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* , pp. 19: 145-151.
- Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Hauser, S., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2009). *Harrison Medicina Interna*. McGraw-Hill.
- Fenton, K., Breban, R., Vardavas, R., Okano, J., Martin, T., Aral, S., et al. (2008). Infectious syphilis in high-income settings in the 21st. *Lancet Infectious Diseases* , pp. 244–253.
- Fraser, C. M., & al, e. (1998 17-Julho). Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete . *Science* , pp. 375-388.
- Fraser, C., Norris, S., Weinstock, G., & al, e. (1998). Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* , pp. 281:375-88.
- French, P., Gomberg, M., Janier, M., Schmidt, B., van Voorst Vader, P., & Young, H. (2009). IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* , 20, pp. 300-309.
- Garnett, G., Aral, S., Hoyle, D., Cates, W., & Anderson, R. (1997). The Natural History of Syphilis. Implications for the Transmission Dynamics and Control of Infection. *Sexually Transmitted Diseases* , pp. 24: 185-200.
- Gerbase, A., Rowley, J., Heymann, D., Berkeley, S., & Piot, P. (1998). Global Prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect* , 74:S12-6.

- Gerbase, A., Toscano, C., S, T., Cuchí, P., Gonzalez-Salvatierra, R., & Zacarías, F. (1999). Sexually transmitted diseases in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Pública* , pp. 362-370.
- Goldmeier, D., & Hay, P. (1993). A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment. *International Journal of STD & AIDS* , 4, pp. 70-82.
- Heggenhougen, H., & Quah, S. (2008). *Internacional Encyclopedia of Public Health*. Academic Press.
- Hellerstrom, S., & Skog, E. (1962). Outcome of penicillin therapy of syphilis. *Acta Dermato-Venereol.* , pp. 179-191.
- Hourihan, M., Wheeler, H., Houghton, R., & Goh, B. (2004). Lessons from the syphilis outbreak in homosexual men in east London. *Sex. Transm. Infect.* 80 , pp. 509–511.
- Jenson, H. (Julho de 1999). Congenital Syphilis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* , pp. V110 - N3: 183-194.
- Kent, M., & Romanelli, F. (2008). Reexamining Syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations and management . *The Annals of Pharmacotherapy* , pp. 42: 226-236.
- La Fond, R., & Lukehart, S. (2006 Jan). Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* , pp. 29-49.
- La Fond, R., Molini, B., Van Voorhis, W., & Lukehart, S. (2006 Agosto). Antigenic variation of TprK V regions abrogates specific antibody binding in. *Infection and Immunity* , pp. 6244-51.

- Laumann, E., & Youm, Y. (1999). Racial/Ethnic Group Differences in the Prevalence of Sexually Transmitted Diseases in the US: a network explanation. *Sexually Transmitted Diseases* , pp. 26: 250-261.
- Lautenschlager, S. (2006 Dezembro). Diagnosis of syphilis: Clinical and laboratory problems. *Journal of the German Society of Dermatology* , pp. 1058-1072.
- Lim, S., & Chan, R. (2011). HIV infection among men who have sex with men in East and South-East Asia – time for action. *Sexual Health* , 5-8.
- Lynn, W., & Lightman, S. (2004). Syphilis and HIV: A Dangerous Combination. *Lancet Infectious Diseases* , 4, pp. 456-466.
- Mahoney, J. (1943). Penicillin treatment of early syphilis. *Am.J.Public Health* 33 , pp. 1387-1391.
- Mindel, A., Tovey, S., Timmins, D., & Williams, P. (1989). Primary and secondary syphilis, 20 years' experience.2. Clinical features. *Genitourin Med* , pp. 65:1–3.
- Musher, D., Hamill, R., & Baughn, R. (1990). Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. . *Ann. Intern. Med.* , pp. 113: 872-881.
- Nakashima, A., Rolfs, R., Flock, M., Kilmarx, P., & Greenspan, J. (1996 Jan-Feb). Epidemiology of Syphilis in the United States, 1941-1993. *Sexually Transmitted Diseases* , pp. 23: 16-23.
- Organization, W. H. (2001). *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections Overview and Estimates* . Geneva.

Organization, W. H. (2003). The sexually transmitted diagnostics initiative (SDI): special programme for research and training in tropical diseases (TDR). *Geneva: World Health Organization* .

Organization, W. H. (2006). *Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region, 1980-2005*. Copenhagen: WHO.

Oriel, J. (1994). *The Scars of venus*. London: Springer-Verlag.

Parkes, R., Renton, A., Meheus, A., & Laukamm-Josten, U. (2004). Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *International Journal of STD & AIDS* , 15, pp. 73-88.

Prevention, C. F. (2010). *Trends in Sexually Transmitted Diseases in the United States: 2009 National Data for Gonorrhea, Chlamydia and Syphilis*. Estados Unidos da América: CDC.

Riedner, G., Dehne, K., & A, G. (2000). Recent declines in reported syphilis rates in eastern Europe and central Asia: are the epidemics over? *Sexually Transmitted Infections, BMJ* , pp. 76:363-365.

Rolfs, R. (1995). Treatment of Syphilis,1993. *Clinical Infectious Diseases* , pp. S23-28.

Rolfs, R., *et al* (31 de Julho de 1997). A Randomized Trial of Enhanced Therapy for Early Syphilis in Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *The New England Journal Of Medicine* , pp. 307-314.

Rose, M. (1997). Origins of Syphilis. *Archaeology* , pp. 24-25.

Saúde, D. G. (2001,2003,2008,2010). *Doenças de Declaração Obrigatória (1996-2008)*. Lisboa: DGS.

Schmid, G., Stoner, B., Hawkes, S., & Broutet, N. (2007 Julho). The Need and Plan for Global Elimination of Congenital Syphilis. *Sexually Transmitted Diseases* , pp. 34:5-10.

Schroeter, A., Lucas, J., Price, E., & Falcone, V. (1972). Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *Journal of the American Medical Association* , 221, pp. 471-476.

Sena, A., White, B., & Sparling, P. (2010 Setembro). Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests:A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clinical Infectious Diseases* ; , pp. 51(6):700–708.

Simms, I., Fenton, K., Ashton, M., *et al* (2005). The Re-Emergence of Syphilis in the United Kingdom: The New Epidemic Phases. *Sexually Transmitted Diseases* , pp. 32: 220-226.

Singh, A., & Romanowski, B. (1999 Abril). Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and some Biologic Features. *Clinical Microbiology Reviews* , pp. 187-209.

Stry, A. (2003). Sexually Transmitted Diseases. In B. JL, J. JL, & R. RP, *Dermatology* (pp. 1271-1294). Mosby.

Office for National Statistics (2010). *United Kingdom Health Statistics, No3, 2008 edition*. Reino Unido.

Tramont, E. (1976). Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. Report of two cases. *JAMA* , pp. 236:2206–7.

Van der Valk, P., Kraai, E., Van Voorst Vader, P., *et al* (1988). Penicillin concentrations in CSF during repository treatment regimen for syphilis. *Genitourin Med.* , 64, pp. 223-225.

Webster, L., & Rolfs, R. (1993). Surveillance for Primary and Secondary Syphilis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* , pp. 42: 13-19.

Wheeler, H., Agarwal, S., & Goh, B. (2004). Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect.* , pp. 80:411-414.

Wicher, K., Horowitz, H., & Wicher, V. (1999). Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes and Infection* , pp. 1035-1049.

Woods, C. (2005). Syphilis in Children: Congenital and Acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* , pp. 16:245-257.

World Health Organization (2008) *Eliminação Mundial da Sífilis Congénita: Fundamento Lógico e Estratégia para acção*. WHO.

World Health Organization. (2003). *Review of Current Evidence and Comparison of Guidelines for Effective Syphilis Treatment in Europe*. Europe: WHO.

Yang, C.-J., *et al* (15 de Outubro de 2010). Jarisch-Herxheimer Reaction after Penicillin Therapy among Patients with Syphilis in the Era of the HIV Infection Epidemic: Incidence and Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases* , pp. 976-979.

Yogeswari, L., & Chacko, C. (1971). Persistence of T.Pallidum and its significance in penicillin-treated seropositive late syphilis. *British Journal of Venereal Diseases* , pp. 339-347.