

Sifilis

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

REALIZAÇÃO

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL

FINANCIAMENTO

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE

PARCERIA

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DR. JORGE DAVID NASSER

TELESSAÚDE BRASIL REDES - NÚCLEO MATO GROSSO DO SUL

ELABORAÇÃO

EDSON BORGES DE SOUZA

REVISÃO FINAL

MARCIA NAOMI SANTOS HIGASHIJIMA

DIAGRAMAÇÃO

BREDA NAIA

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde Escola de Saúde Pública Dr. Jorge David Nasser. Curso Sífilis – Tratamento e Diagnóstico. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2021. Disponível em: <http://ead.saude.ms.gov.br/>

Todos os direitos desta publicação reservados à Escola de Saúde Pública Dr. Jorge David Nasser. É permitida a reprodução total ou parcial deste material, desde que citada a fonte.



PASSO I - *INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES DE TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS*

PASSO II - *TRATAMENTO DA SÍFILIS*

PASSO III - *SEGUIMENTO E CONTROLE DE CURA APÓS TRATAMENTO*

BEM-VINDO(A) AO CURSO!



Este curso faz parte de um grande projeto de integração das ações de enfrentamento à transmissão vertical da sífilis no contexto do Mato Grosso do Sul. Nosso objetivo é valorizar os conhecimentos já alcançados e acelerar os processos inovadores e de boas práticas para atingir um melhor nível de adequação do pré-natal, culminando na eliminação da transmissão vertical da sífilis em nossos territórios.



Este projeto contempla, entre outras ações, dois cursos autoinstrucionais, este e o curso “Enfrentamento da Sífilis na Atenção Primária à Saúde”. Inclui também um Painel de Monitoramento da Sífilis, que busca disponibilizar de forma simplificada os dados referentes à Sífilis Congênita nos municípios do Estado de Mato Grosso do Sul. Será possível acompanhar os pacientes desde o diagnóstico no pré-natal até o nascimento do bebê. Que legal, não é? Uma ótima ferramenta para acompanhamento.

Neste curso você aprenderá sobre o diagnóstico e tratamento da sífilis no Sistema Único de Saúde.

Um ótimo curso para você.



PASSO I

***INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES DE
TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS***



A SEGUIR IREMOS DISCUTIR AS ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA A TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS NA GESTAÇÃO, UTILIZANDO TESTES TREPONÊMICOS E NÃO TREPONÊMICOS, EM UMA ÚNICA ETAPA OU MAIS DE UMA ETAPA.



EXISTEM DIFERENTES MANEIRAS DE INVESTIGAR A SÍFILIS NA GESTAÇÃO

Garantir o diagnóstico precoce da sífilis durante o pré-natal é um passo fundamental para a erradicação da transmissão vertical da sífilis. O **PLANO DE AÇÃO E ESTRATÉGIA PARA A ELIMINAÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV E SÍFILIS CONGÊNITA**, lançado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2010, estabeleceu como meta uma taxa de detecção de sífilis em mulheres grávidas superior a 95%.



EXISTEM DIFERENTES MANEIRAS DE INVESTIGAR SÍFILIS EM UMA POPULAÇÃO:

- Com um teste treponêmico ou um teste não treponêmico;
- Com um teste rápido realizado no local, ou com testes feitos em laboratório;
- Em uma etapa única (um único teste) ou em mais de uma etapa (mais de um teste).

A partir da combinação dessas alternativas foram propostas diferentes **ESTRATÉGIAS** para investigação da sífilis.

IMPORTANTE RELATAR QUE NÃO EXISTEM ESTUDOS RANDOMIZADOS COMPARANDO AS DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO. POR ISSO, A ESCOLHA DA ESTRATÉGIA APROPRIADA DEVE LEVAR EM CONTA A PREVALÊNCIA DA SÍFILIS E OS RECURSOS DISPONÍVEIS NO LOCAL.



TESTES RÁPIDOS PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS

A disponibilidade de **TESTES RÁPIDOS (TR)** para o diagnóstico de sífilis mudou radicalmente as estratégias para investigação e tratamento de sífilis na gravidez. Estes testes são simples e podem ser realizados fora de um ambiente de laboratório com treinamento mínimo e sem equipamento, usando uma pequena quantidade de sangue total coletada por uma picada de dedo. O diagnóstico é fornecido ponto de cuidado (*point-of-care diagnosis*), ou seja, onde foi coletado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006); o que deveria resolver os problemas associados à falta de acesso a um laboratório e às baixas taxas de retorno do paciente.



Os efeitos absolutos da triagem com TR são derivados principalmente de um modelo de **CUSTO-EFETIVIDADE** que incorporou dados para as taxas de triagem positiva, dados de acurácia e efeitos dos tratamentos. Em um estudo, os dados de acurácia do teste de diagnóstico foram confirmados, verificando uma sensibilidade de 0,83 (IC95%: 0,58-0,98) e especificidade de 0,96 (IC95%: 0,89-1,00) (ROGOZINSKA *et al.*, 2016).



IMPLEMENTAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA BASEADA EM TESTES RÁPIDOS NO BRASIL

Até o ano 2011, a estratégia adotada no Brasil, para investigação e tratamento da **SÍFILIS NA GESTAÇÃO** era baseada em um teste não treponêmico (em geral o VDRL), seguido por um teste treponêmico confirmatório (FTA-ABS), realizados em laboratório. Essa estratégia tinha o inconveniente da demora na entrega dos resultados e atraso no início do tratamento. A partir de 2011, o Ministério da Saúde, através da **REDE CEGONHA**, tem estimulado a substituição dessa estratégia por outra baseada na realização de um teste rápido treponêmico, no local (BRASIL, 2011).



A Portaria nº 2.012 (BRASIL, 2016) recomenda que para o diagnóstico da sífilis deve ser realizado um **TESTE TREPONÊMICO + TESTE NÃO TREPONÊMICO**. E, considerando a sensibilidade dos fluxos diagnósticos orienta-se, sempre que possível, **INICIAR A INVESTIGAÇÃO POR UM TESTE TREPONÊMICO** (teste rápido, FTA-ABS, ELISA, etc.). Esta estratégia é respaldada pela Organização Pan-Americana de Saúde (2010, 2016).



Embora o número de países da América Latina e do Caribe que adotaram testes rápidos para rastreamento de sífilis de gestantes tenha aumentado desde 2010, o uso desses exames permanece **LIMITADO**, dificultando a possibilidade de triagem de mulheres e tratamento da sífilis na mesma visita de pré-natal. O início do tratamento na mesma consulta poderia diminuir significativamente os encaminhamentos, minimizar a perda para o acompanhamento e simplificar o atendimento às gestantes.



Na América Latina e Caribe, o rastreamento de sífilis em gestantes, com pelo menos uma visita de pré-natal, aumentou 6 pontos percentuais desde 2011, chegando a 83% em 2015. Além disso, houve um ligeiro aumento no número de países que utilizam testes rápidos para triagem de gestantes (48% em 2015). O percentual de gestantes testadas para sífilis que apresentaram resultado positivo varia de zero casos em alguns países do Caribe a 4,3% no Paraguai (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).



RACIONALIDADE E JUSTIFICATIVA PARA A ESCOLHA DESSA ESTRATÉGIA



**Organização
Mundial da Saúde**

Considerando a prevalência local e os recursos disponíveis, a **ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS)** propôs as seguintes estratégias de investigação e tratamento para a sífilis na gestação:



1. Em ambientes com **BAIXA COBERTURA DOS PROGRAMAS** de triagem e tratamento de sífilis na gestação, **ALTO ÍNDICE** de perdas de acompanhamento ou capacidade laboratorial **LIMITADA**, a diretriz para Infecção Sexualmente Transmissível (IST) da OMS sugere **TESTES NO LOCAL** (Estratégias A, B e C) em vez da estratégia padrão de triagem e tratamento laboratorial fora do local (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

2. Em ambientes com **BAIXA PREVALÊNCIA DE SÍFILIS** (abaixo de 5%), a diretriz para IST da OMS sugere que um **ÚNICO TESTE RÁPIDO** para sífilis (treponêmico) seja usado para **TRIAGEM DE GESTANTES** (Estratégia A) em vez de um único teste rápido não treponêmico (RPR) no local (Estratégia B).



3. Em ambientes com **ALTA PREVALÊNCIA DE SÍFILIS** (5% ou mais), a diretriz da IST da OMS sugere um **TESTE RÁPIDO PARA SÍFILIS** (treponêmico) **NO LOCAL** e, se positivo, provisão de uma primeira dose de tratamento e um teste rápido não treponêmico (RPR) e, em seguida, se o teste não treponêmico for positivo, provisão de tratamento de acordo com a duração da sífilis (Estratégia C). A diretriz da IST da OMS sugere esta sequência de testes e tratamento em vez de um único teste rápido para sífilis (TRS) (Estratégia A) ou um único teste não treponêmico (RPR) no local (Estratégia B).



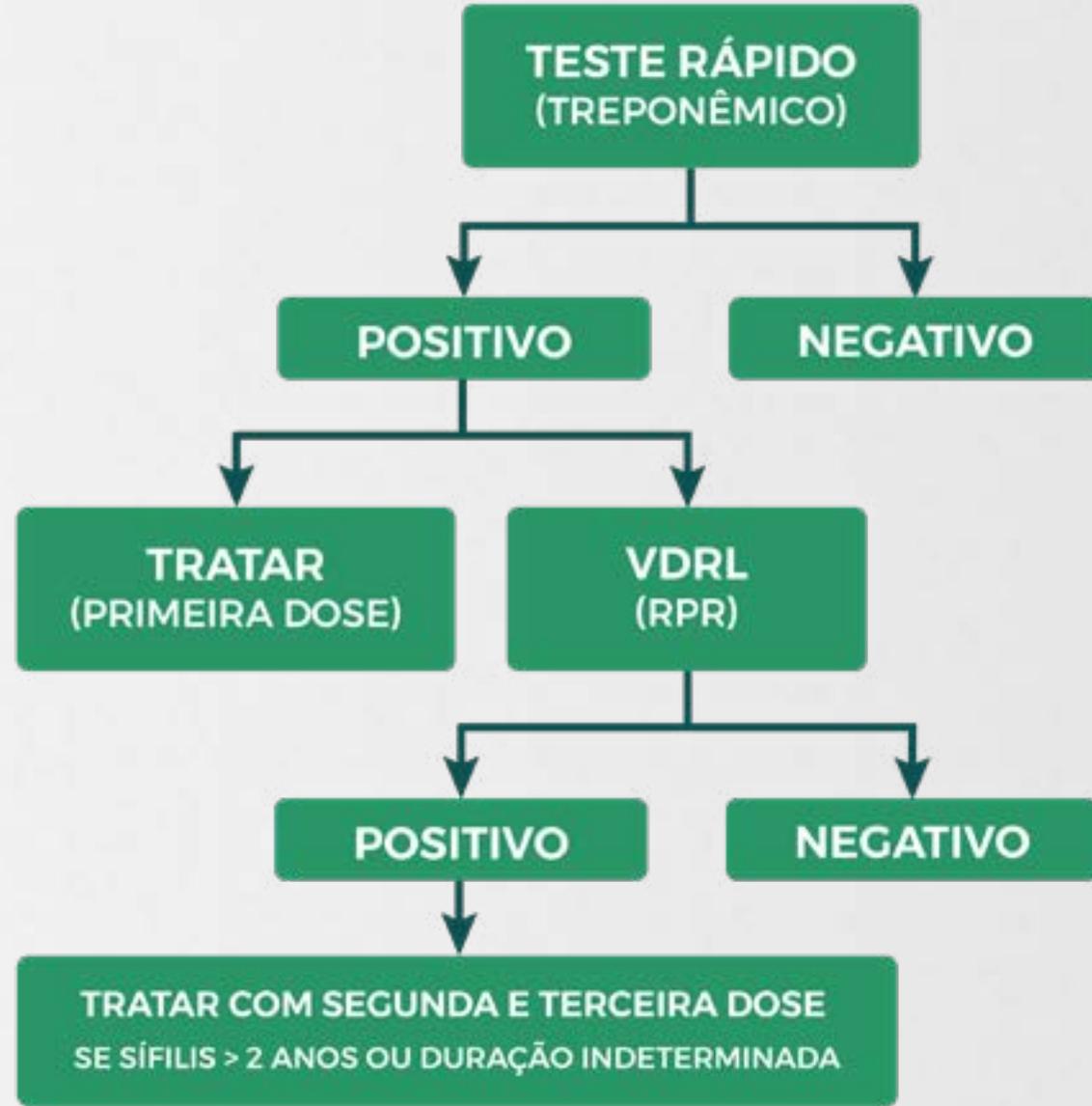
DESCRIÇÃO DA ESTRATÉGIA ADOTADA NO BRASIL

No Brasil, foi adotada a **ESTRATÉGIA C** descrita pela OMS, que pode ser resumida na figura a seguir (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016):





ESTRATÉGIA C
TR NO LOCAL
SEGUIDO (SE POSITIVO)
PELA PRIMEIRA DOSE
E TESTE DE VDRL (RPR)



TRATAR COM SEGUNDA E TERCEIRA DOSE
SE SÍFILIS > 2 ANOS OU DURAÇÃO INDETERMINADA



A ESTRATÉGIA COMEÇA COM UM TR NO LOCAL (TESTE TREPONEMAL)

SE RESULTADO NEGATIVO:

Interpretar como nenhuma infecção por sífilis, assim nenhum tratamento ou testes adicionais devem ser realizados.



SE RESULTADO POSITIVO:

- 1.** Tratamento imediato para prevenir desfechos adversos da gravidez. Uma única dose de penicilina benzatina será suficiente para evitar tais desfechos adversos.
- 2.** Continuidade da investigação (classificação da fase evolutiva da doença) – realizar um teste de VDRL (RPR), que pode ser realizado dentro ou fora do local, dependendo dos recursos disponíveis.
- 3.** Se este teste também for positivo, então a gestante deve ser tratada adequadamente para sífilis de acordo com a duração determinada de sua infecção.

Estas recomendações são sintetizadas no fluxograma a seguir, publicado no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), que podem ser facilmente acessados pela Internet.



SITUAÇÕES EM QUE A TESTAGEM DE SÍFILIS DEVE SER SOLICITADA PARA GESTANTE, PREFERENCIALMENTE TR

REALIZAR TESTE TREPONÊMICO

1º CONSULTA DE PRÉ-NATAL

**INÍCIO DO 3º TRIMESTRE
(A PARTIR DA 28ª SEMANA)**

PARTO / ABORTO

HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO / VIOLÊNCIA SEXUAL

RESULTADO REAGENTE

INICIAR TRATAMENTO COM 1ª DOSE DE PENICILINA BENZATINA IMEDIATAMENTE

+

**COLETAR AMOSTRA PARA REALIZAÇÃO DE TESTE LABORATORIAL:
"Diagnóstico de Sífilis após TR Reagente"**

+

TESTAR E TRATAR PARCERIA SEXUAL

CASO CONCLUÍDO COMO DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS

**CONTEMPLAR TRATAMENTO CONFORME ESTÁGIO CLÍNICO
+ REALIZAR MONITORAMENTO
+ NOTIFICAR E INVESTIGAR O CASO**

CASO CONCLUÍDO COMO AUSÊNCIA DE SÍFILIS

**REPETIR A TESTAGEM CONFORME INDICADO NAS "Situações em que o TR de Sífilis deve ser solicitado para gestante"
OU
REPETIR TESTAGEM APÓS 30 DIAS SE PERSISTIR A SUSPEITA DE SÍFILIS**



CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS A UM TESTE RÁPIDO POSITIVO

UM TESTE RÁPIDO POSITIVO PODE REPRESENTAR 3 SITUAÇÕES DISTINTAS:

- 1.** Sífilis recente ou tardia não tratada ou tratada de maneira inadequada;
- 2.** Cicatriz sorológica de sífilis previamente tratada;
- 3.** Resultado falso positivo.

O prenatalista deve buscar encaixar o caso clínico sob seus cuidados em um destas situações clínicas, a partir de dados epidemiológicos, clínicos e sorológicos. O fluxo proposto pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2019) pode guiar você nesta tarefa.

VEJAMOS OS CRITÉRIOS PARA QUE UM TESTE TREPONÊMICO POSITIVO SEJA CONSIDERADO CICATRIZ SOROLÓGICA (BRASIL, 2019):

- Ausência de sinais/sintomas clínicos de sífilis primária ou secundária;
- Ausência de nova exposição ou baixa probabilidade de reinfecção;
- Tratamento adequado de infecção prévia;
- Testes não treponêmicos disponíveis sugerem resposta ao tratamento realizado.



Teste rápido reagente

Solicitar "Diagnóstico de sífilis após TR reagente"¹

• Se o paciente apresenta úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária², ou teve parceria sexual com diagnóstico de sífilis, ou é gestante sem registro de tratamento prévio adequado para sífilis: **tratar³ para sífilis recente (veja lâmina 6) e notificar.**

VDRL/RPR reagente

VDRL/RPR não reagente

Teste treponêmico (metodologia ≠ do primeiro)

Reagente ou teste não disponível

Não reagente

Paciente tem história e/ou registro de tratamento prévio para sífilis?

Não

Sim

Paciente tem VDRL/RPR após tratamento prévio, para comparação?

Não

Sim

VDRL/RPR atual tem titulação pelo menos 2 diluições maior que o último VDRL/RPR realizado após tratamento prévio adequado para sífilis? (ex.: VDRL/RPR atual 1:16 e anterior 1:4)

Sim

Não

Paciente apresenta úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária²?

Sim

Não

Paciente apresenta úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária²?

Não

Sim

Sífilis tardia

- Tratar sífilis tardia (ver lâmina 6) e notificar.
- Avaliar e tratar para sífilis recente as parcerias sexuais (últimos 3 meses).

Sífilis recente

- Tratar para sífilis recente (ver lâmina 6), se ainda não tratado, e notificar.
- Avaliar e tratar para sífilis recente as parcerias sexuais (últimos 3 meses).

Cicatriz sorológica

- Ver lâmina 1.

Provável falso-reagente no primeiro teste (teste rápido) realizado

• Se o paciente apresenta úlcera anogenital ou teve parceria sexual (nos últimos 3 meses) com diagnóstico de sífilis:

- Tratar para sífilis recente (ver lâmina 6), se ainda não tratado.

- Realizar teste rápido³ para sífilis após 30 dias.

• Se o paciente for HIV positivo, realizar exame neurológico. Em caso de sinais/sintomas oculares/neurológicos, encaminhar, solicitar punção lombar e investigar neurosífilis.

¹ Nessa solicitação, o laboratório irá realizar um teste não treponêmico. Os mais disponíveis no Brasil são o VDRL e o RPR.

² Os sinais/sintomas de sífilis secundária ocorrem entre 6 semanas a 6 meses após a cicatrização da úlcera primária e incluem erupção cutânea (principalmente em palmas das mãos e plantas dos pés), lesões orais, lesões vegetantes (em especial nos genitais), alopecia (perda de cabelo, especialmente em clareiras), sintomas gerais (mal-estar, febre, cefaleia, astenia).

³ Na indisponibilidade do teste rápido, deve-se solicitar "Diagnóstico de Sífilis" ao laboratório.



QUAL O SIGNIFICADO DO RESULTADO DE VDRL EM UM PROCESSO DE RASTREIO PARA SÍFILIS?

Embora os testes não treponêmicos, como o VDRL, não sejam os mais recomendados como primeira linha para o rastreio da sífilis, o prenatalista deve conhecer o significado de testes positivos e negativos, e interpretar estes resultados de maneira adequada (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; NANDWANI; EVANS, 1995). Porque eventualmente algoritmos iniciando com testes não treponêmicos podem ser necessários (ex: falta de insumos). E, porque testes não treponêmicos estão inseridos em algoritmos iniciando por teste treponêmico (Teste Rápido para Sífilis) com o objetivo de avaliar a atividade da doença.



A. VDRL falso negativo: quando isso pode acontecer?

- Sífilis tardia - até 30% dos casos podem ser negativos;
- Fase muito inicial da doença - Sensibilidade de até 70%;
- Fenômeno da prozona - 1 a 2% dos casos.



B. VDRL falso positivo: quando isso pode acontecer?

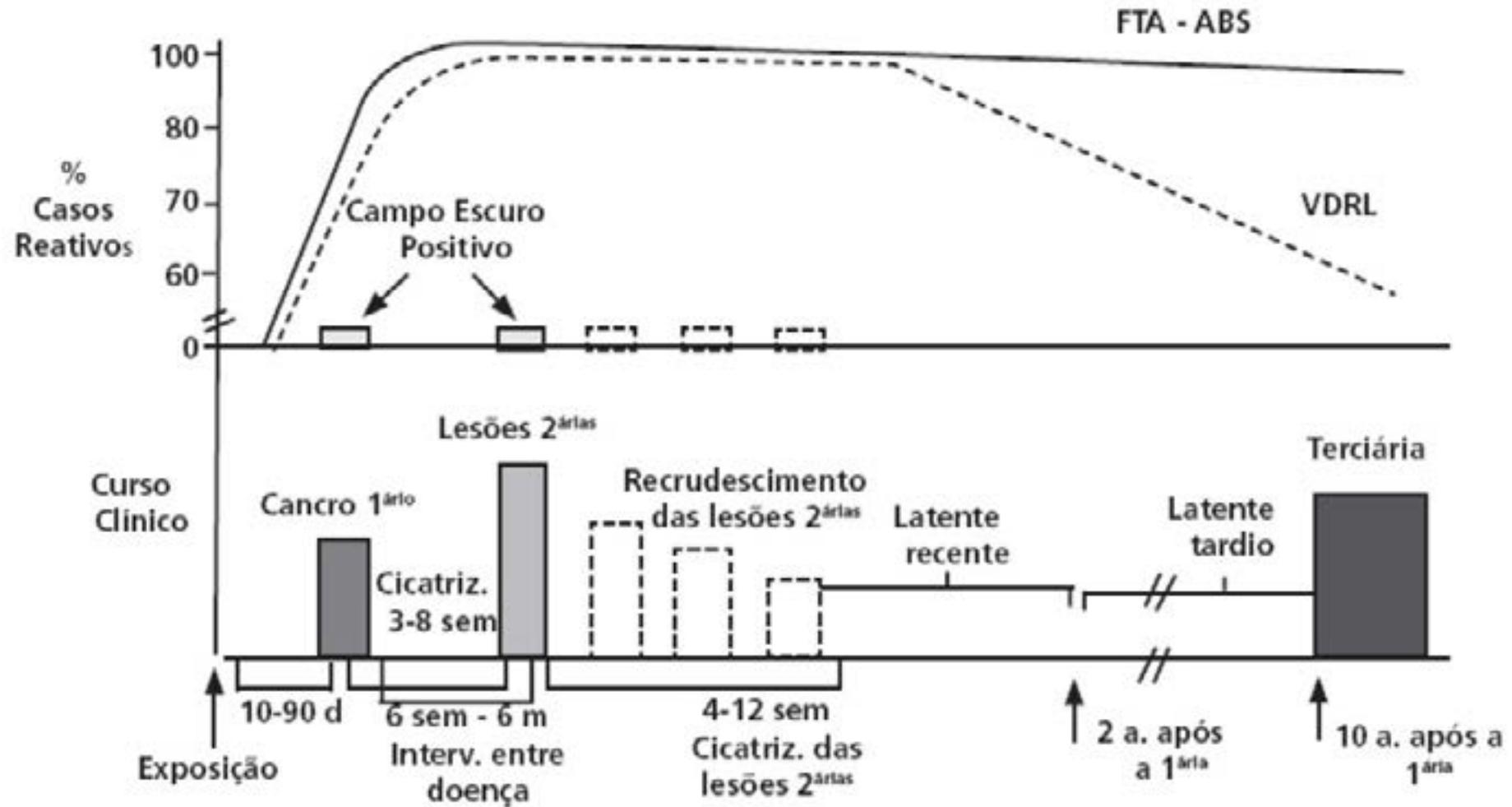
→ **REAÇÕES FALSO + AGUDAS:** hepatite, mononucleose infecciosa, pneumonia viral, catapora, sarampo, outras infecções virais, malária, imunizações, gravidez e erro laboratorial ou técnico.

→ **REAÇÕES FALSO + CRÔNICAS:** doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico ou doenças associadas a anormalidades imunoglobulinas. Outras condições: uso de drogas, envelhecimento, hanseníase e malignidade.

O TÍTULO DE REAÇÕES FALSO-POSITIVAS GERALMENTE É BAIXO, MAS EM RARAS OCASIÕES PODE SER EXTREMAMENTE ALTO; PORTANTO, O TÍTULO NÃO PODE SER USADO PARA DIFERENCIAR ENTRE UMA REAÇÃO FALSO-POSITIVA E A SÍFILIS (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995).



Curso da Sífilis Não Tratada





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. **Diário Oficial da União**, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, seção I, n. 202, quinta-feira, 20 de outubro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, 2019.

LARSEN, S. A.; STEINER, B. M; RUDOLPH, A. H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. **Clin Microbiol Rev**. Jan;8(1):1-21, 1995. doi: 10.1128/CMR.8.1.1-21.1995.

NANDWANI, R.; EVANS, D. T. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. **Int J STD AIDS**. 1995 Jul-Aug;6(4):241-8. DOI: 10.1177/095646249500600404. PMID: 7548285.



PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Strategy and Plan of Action for the Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV and Congenital Syphilis in the Americas.** 50th Directing Council, 62nd Session of the Regional Committee, Resolution CD50. R12. 2010. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_doc-an&task=doc_view&gid=26192&Itemid=

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas.** Washington, D.C. Update 2016.

ROGOZINSKA E. *et al.* On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. **BJOG**, abril de 2017; 124 (5): 734-741. doi: 10.1111 / 1471-0528.14455.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI).** The use of rapid syphilis tests. 2006. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/TDR_SDI_06_1/en/



PASSO II

TRATAMENTO DA SÍFILIS



NESTE MOMENTO VAMOS FALAR SOBRE O TRATAMENTO CORRETO DA SÍFILIS (PENICILINA BENZATINA); EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS ALTERNATIVOS PARA SÍFILIS DURANTE A GRAVIDEZ (MACROLÍDEOS, CEFTRIAXONA, DOXICICLINA/TETRACICLINA); MITOS EM RELAÇÃO A ALERGIA À PENICILINA; PROTOCOLOS DE DESSENSIBILIZAÇÃO À PENICILINA; E, CONCEITOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA BUSCA ATIVA E TRATAMENTO DE PARCERIAS.



A atualização do **PLANO DE AÇÃO DA OPAS** (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016), aponta as seguintes explicações para o crescimento na incidência de sífilis materna e congênita no Brasil:

- **MAIS DIAGNÓSTICOS FORAM FEITOS, DEVIDO À MAIOR DISPONIBILIDADE DE TESTES;**
- **DESABASTECIMENTO DE PENICILINA;**
- **ATRASO EM INICIAR O TRATAMENTO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE.**



COM RELAÇÃO A ESTE ÚLTIMO ITEM, OS ATRASOS NO TRATAMENTO PODEM OCORRER DEVIDO AOS SEGUINTE MOTIVOS:

- Desabastecimento de penicilina (é preciso verificar se isso acontece);
- Atraso na entrega de resultados de exames;
- Atraso na prescrição e administração do tratamento, após o diagnóstico;
- Classificação incorreta da fase da doença, o que gera tratamento inadequado;
- Falha da busca ativa, aconselhamento e tratamento das parcerias.



TRATAMENTO DA SÍFILIS CONFORME A FASE EVOLUTIVA DA DOENÇA

PENICILINA G, em administração parenteral, é a droga de escolha para o tratamento de pessoas em todas as fases da sífilis. A preparação utilizada (penicilina benzatina, procaína aquosa, ou cristalina aquosa), dosagem e duração do tratamento dependem do **ESTÁGIO** e das **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS** da doença. O tratamento para sífilis latente tardia e sífilis terciária requer uma duração mais longa, pois os organismos teoricamente podem estar se dividindo mais lentamente (a validade dessa afirmativa nunca foi adequadamente avaliada).



A eficácia da penicilina para o tratamento da sífilis foi bem estabelecida por meio da **EXPERIÊNCIA CLÍNICA** mesmo antes do valor dos ensaios clínicos controlados randomizados ser reconhecido. Portanto, quase todas as recomendações para o tratamento da sífilis são baseadas, não apenas em ensaios clínicos e estudos observacionais, mas em muitas décadas de experiência clínica.



RESUMO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA GESTANTE COM SÍFILIS

Esquema Terapêutico	Dose total	Classificação
Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI, IM (1.200.00 U.I., em cada glúteo), dose única.	2.400.000 UI.	Sífilis recente (< 2 anos de evolução): sífilis primária, secundária ou latente recente.
Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI, IM (1.200.000 U.I, em cada glúteo), semanalmente, por 3 semanas.	7.200.000 UI.	Sífilis tardia (> 2 anos de evolução): sífilis latente tardia ou latente com de duração ignorada e sífilis terciária.



CLASSIFICAÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO AS FASES EVOLUTIVAS DA DOENÇA

Como o tratamento (e também a resposta sorológica ao tratamento) deve ser feito conforme a fase evolutiva da doença, os profissionais de saúde devem conhecer a classificação da sífilis conforme a fase clínica. Ao registrar no prontuário ou na caderneta da gestante é preciso anotar a hipótese diagnóstica da sífilis de forma **COMPLETA**, incluindo a fase evolutiva, por exemplo: **SÍFILIS PRIMÁRIA; SÍFILIS LATENTE DE DURAÇÃO INDETERMINADA.**



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO E ESTÁGIOS DA SÍFILIS

Evolução	Estágios	Manifestações clínicas
Sífilis recente (< 2 anos de evolução)	Primária: 10-90 dias após o contato (média de 21 dias)	Geralmente se manifesta como um nódulo indolor único no local do contato, que se ulcera rapidamente, formando o cancro duro. Costuma surgir na genitália, mas também pode ocorrer no períneo, anus, reto, orofaringe, lábios ou mãos. A lesão primária é rica em treponemas.
	Secundária: 6 semanas a 6 meses após o contato	Nessa fase da doença, são comuns sinais e sintomas sistêmicos da infecção, mimetizando manifestações clínicas de outras enfermidades e, dessa forma, sendo frequentemente confundida com outros diagnósticos. Podem ocorrer erupções cutâneas em forma de máculas (roséola) e/ou pápulas, principalmente no tronco; lesões eritemato-escamosas palmo-plantares (essa localização, apesar de não patognomônica, sugere fortemente o diagnóstico de sífilis no estágio secundário); placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas; lesões pápulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano ou condiloma lata); alopecia em clareira e madarose (perda da sobrancelha, em especial do terço distal), febre, mal-estar, cefaleia, adinamia e linfadenopatia generalizada. As lesões secundárias são ricas em treponemas.



Evolução	Estágios	Manifestações clínicas
Sífilis recente (< 2 anos de evolução)	Latente recente. Nos primeiros 2 anos de infecção	Período em que não se observa nenhum sinal ou sintoma clínico de sífilis, verificando-se, porém, reatividade nos testes imunológicos que detectam anticorpos. A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio. Aproximadamente 25% dos indivíduos intercalam lesões de secundarismo com os períodos de latência, durante o primeiro ano da infecção.
Sífilis tardia (> 2 anos de evolução)	Latente tardia. Após 2 anos de infecção	
	Terciária	Menos frequente na atualidade. É comum o acometimento do sistema nervoso e cardiovascular (dilatação aórtica, regurgitação aórtica, estenose do óstio carotídeo). Além disso, verifica-se a formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido.



O QUE FAZER QUANDO HOUVER ATRASO NAS DOSES

Pacientes com diagnóstico de **SÍFILIS TARDIA** devem ser tratadas com **3 DOSES** de 2.400.000 U de Penicilina G Benzativa em intervalos de **7 DIAS**. Atraso na administração ou a não realização de qualquer uma das doses é considerado tratamento inadequado. Na prática clínica, este não é um cenário incomum.



A diretriz do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019) recomenda que gestantes que ultrapassarem o intervalo de 14 dias entre as doses devem **REINICIAR** o esquema terapêutico. Essa recomendação tem três justificativas:

- 1. O crescimento e replicação do *T. pallidum*;**
- 2. O mecanismo de ação da penicilina;**
- 3. A farmacocinética da Penicilina Benzatina.**



MECANISMO DE AÇÃO DA PENICILINA E AÇÃO DA PENICILINA BENZATINA SOBRE O TREPONEMA PALLIDUM

O **MECANISMO BACTERICIDA DA PENICILINA** se dá através da ligação irreversível da droga às *Penicilin Binding Protein* (PBP), que são bactérias presentes na membrana plasmática das bactérias, ligando-se a elas e impedindo o estabelecimento de ligações transpeptidásicas durante a síntese de peptidoglicano.



O tempo de replicação do *T. pallidum* é de 30 a 33 horas. Segundo estudos realizados na década de 50, a concentração treponemicida mínima da penicilina foi estimada em 0,002 µg/ml (JUSTIN *et al.*, 2015).

ASSIM, PARA QUE A PENICILINA SEJA EFICAZ NA TERAPIA DA SÍFILIS, DOIS REQUISITOS SÃO ESSENCIAIS:

- 1.** Concentração sérica > 0,03 UI/mL por pelo menos 7-10 dias na sífilis precoce (várias vezes maior do que os níveis séricos e teciduais necessários para matar *T. pallidum*)
- 2.** Intervalos livres de penicilina ou com níveis subtreponemicidas não devem exceder 24-30 horas, para que os treponemas que ainda sobrevivem possam ser impedidos de se multiplicar.



A primeira experiência com penicilina no tratamento da sífilis ocorreu em 1943. O tratamento da penicilina consistiu em uma injeção intramuscular de 25.000 unidades da droga em intervalos de 4 horas, noite e dia, durante 8 dias. O número total de injeções foi de 48, e a quantidade total da droga foi de 1.200.000 unidades. O músculo glúteo foi o local da injeção (MAHONEY, 1943). Uma posologia nada confortável, obviamente. Nos anos seguintes foram testadas outras formulações de penicilina, com o objetivo de diminuir o número de doses que mantivessem a concentração treponicida mínima pelo maior número de dias.



Das várias preparações de longa duração desenvolvidas no início da **ERA DA PENICILINA**, a Benzilpenicilina G (penicilina benzatina) é a preparação que fornece os níveis mais sustentados de antibiótico. Uma única injeção IM de 2,4 milhões de unidades (MU) de penicilina benzatina produz concentrações treponemicidas com duração de 3 a 4 semanas. A recomendação de não ultrapassar o intervalo de 14 dias entre as doses apresenta, portanto, uma boa margem de segurança.



O QUE FAZER SE A PACIENTE RELATAR ALERGIA À PENICILINA?

Cerca de **1 EM CADA 10 MULHERES** acreditam que são alérgicas à penicilina. Aquelas que referem história de alergia à penicilina geralmente tiveram a alergia estabelecida durante a infância. Porém, quando testadas, **MAIS DE 9 EM CADA 10** gestantes que pensam que são alérgicas à penicilina de fato não são.



Passo 1.

VERIFICAR HISTÓRIA DA ALERGIA: 80-90% dos casos suspeitos não apresentam alergia a penicilina. Mulheres que acreditam ser alérgicas à penicilina devem ser avaliadas para se ter certeza de que a alergia está realmente presente. Tal avaliação começa com o levantamento da história da alergia, buscando caracterizar os sintomas da reação.

- **QUAL ERA A IDADE QUANDO TEVE A REAÇÃO?**
- **LEMBRA-SE DA REAÇÃO? SE NÃO, QUEM INFORMOU?**
- **QUANTO TEMPO APÓS O INÍCIO DA PENICILINA OCORREU?**
- **QUAIS ERAM AS CARACTERÍSTICAS DA REAÇÃO?**
- **QUAL FOI A VIA DE ADMINISTRAÇÃO?**
- **PORQUE ESTAVA TOMANDO PENICILINA?**
- **QUAIS OUTRAS MEDICAÇÕES ESTAVA TOMANDO?**
- **O QUE ACONTECEU QUANDO A PENICILINA FOI DESCONTINUADA?**
- **JÁ USOU OUTROS ANTIBIÓTICOS SIMILARES À PENICILINA? O QUE OCORREU?**



HISTÓRIA DE BAIXO RISCO: pacientes com sintomas não alérgicos isolados, como sintomas gastrointestinais, ou pacientes apenas com histórico familiar de alergia à penicilina, sintomas de prurido sem erupção cutânea ou reações remotas (>10 anos), reações desconhecidas sem características sugestivas de uma reação mediada pelo IgE. Pacientes com história de baixo risco podem receber uma dose de penicilina benzatina, sem necessidade de avaliação de especialista (SHENOY *et al.*, 2019).

HISTÓRIA DE RISCO MODERADO: pacientes com relato de urticária ou outras erupções pruriginosas e reações com características de reações mediadas pelo IgE.

HISTÓRIA DE ALTO RISCO: inclui pacientes que tiveram anafilaxia, testes cutâneos positivos, reações recorrentes à penicilina ou hipersensibilidades a múltiplos antibióticos β -lactâmicos.



Passo 2.

AVALIAR A POSSIBILIDADE DE REALIZAÇÃO DE TESTES CUTÂNEOS: Testes cutâneos e intradérmicos com os determinantes maiores e menores da penicilina podem identificar de forma confiável pessoas com alto risco para reações à penicilina mediadas pelo IgE à penicilina.

O teste é realizado por meio da aplicação dos reagentes sobre a pele ou intradérmicamente; os resultados podem ser lidos 15 minutos após a aplicação dos reagentes. Pacientes com resultados positivos são alérgicos à penicilina e não devem ser submetidos a um desafio com amoxicilina. Os resultados negativos dos testes de pele da penicilina têm um valor preditivo que excede 95%, e que se aproxima de 100% quando combinado com o desafio da amoxicilina oral (SHENOY *et al.*, 2019).



Enfermeiros e médicos que tenham sido adequadamente treinados podem realizar testes cutâneos para penicilina (SHENOY *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática buscou avaliar as evidências disponíveis sobre segurança do **TESTE CUTÂNEO DA PENICILINA (PST)**, desafio da amoxicilina e dessensibilização à penicilina na gravidez. Reações alérgicas associadas ao Teste Cutâneo (1,5%) e desafio com amoxicilina (0%) foram raras. Entre as pacientes submetidas à dessensibilização, 19,7% apresentaram alguma reação, mas a maioria foi benigna. Apenas uma paciente apresentou um evento adverso da gravidez (aborto), mas nenhuma associação de causa-efeito desse evento e o protocolo de dessensibilização foi estabelecido. Tanto o Teste Cutâneo, quanto o **DESAFIO COM AMOXACILINA E A DESSENSIBILIZAÇÃO** podem ser considerados seguros durante a gravidez (FURNESS *et al.*, 2020).



Passo 3.

SUBMETER PACIENTE A PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO

A dessensibilização é um método usado para administrar penicilina a pacientes que têm alergia à penicilina mediada pelo IgE ou que são consideradas de alto risco. Embora a dessensibilização exponha tanto a mãe quanto o feto ao risco aumentado de anafilaxia e suas consequências, é indicado quando não existem medicamentos alternativos disponíveis, como é o caso da sífilis durante a gestação.



O protocolo de dessensibilização mais utilizado em todo o mundo foi descrito por Wendel, em 1985. Doses progressivamente mais elevadas de uma penicilina oral são administradas ao longo de 4-5 horas, em intervalos de 15-30 minutos. O objetivo é promover uma **TOLERÂNCIA TEMPORÁRIA AO ALÉRGENO**, diminuindo a reatividade das células efetoras (ou seja, basófilos e mastócitos), de maneira controlada que não resulta em anafilaxia franca.



PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM TESTE CUTÂNEO POSITIVO

Pen. V - Dose suspensão	Quantidade (unidades/mL)	mL	Unidades	Dose cumulativa (unidades)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	1,6	1.600	3.100
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

- **AO TÉRMINO DO PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO, OBSERVAR UM PERÍODO DE 30 MINUTOS ANTES DA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DA PENICILINA.**
- **O INTERVALO ENTRE AS DOSES É DE 15-30 MINUTOS; TEMPO DECORRIDO, 4-8 HORAS; DOSE CUMULATIVA, 1,3 MILHÃO DE UNIDADES.**
- **UMA QUANTIDADE ESPECÍFICA DA DROGA É DILUÍDA EM APROXIMADAMENTE 30 ML DE ÁGUA E, EM SEGUIDA, ADMINISTRADA ORALMENTE.**



A PENICILINA BENZATINA É A ÚNICA OPÇÃO SEGURA E EFICAZ PARA TRATAMENTO ADEQUADO DAS GESTANTES.

Embora **OUTROS ANTIBIÓTICOS** (como as tetraciclinas orais e os macrolídeos) tenham sido utilizados para tratamento de sífilis em adultos, estes **NÃO SÃO RECOMENDADOS NO PERÍODO DA GESTAÇÃO** por causa da toxicidade ao feto, ou por não atravessarem a barreira placentária. Há ainda relato de resistência do *Treponema pallidum* aos macrolídeos.



Não existem estudos controlados em gestantes que tenham determinado a eficácia da **CEFTRIAXONA** no tratamento do feto, e por isso esta **NÃO É UMA MEDIÇÃO RECOMENDADA PARA O TRATAMENTO DE SÍFILIS NA GRAVIDEZ.**

Segundo protocolo da OMS, para **GESTANTE COM SÍFILIS LATENTE RECENTE**, em situações especiais como o desabastecimento, pode-se utilizar ceftriaxona 1g, via intramuscular, por dez a 14 dias. **MAS SERÁ NECESSÁRIO NOTIFICAR/INVESTIGAR E TRATAR A CRIANÇA PARA SÍFILIS CONGÊNITA.** Para os casos de sífilis tardia ou de duração desconhecida, não existem outras opções terapêuticas na literatura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).



DE TODO MODO, NA ATENÇÃO PRIMÁRIA, O PRÉ-NATALISTA DEVE CONHECER TODOS OS TRATAMENTOS ALTERNATIVOS PARA SÍFILIS, QUE PODEM SER EMPREGADOS:

- Quando o tratamento com penicilina na gravidez não for possível, por desabastecimento de penicilina ou por contraindicação ao uso de penicilina, nos casos (raros) de alergia confirmada e falha do teste de dessensibilização.
- Para tratamento após a gestação, se o tratamento na gestação não tiver sido realizado, ou por necessidade de retratamento.



O QUADRO ABAIXO MOSTRA TODAS AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA SÍFILIS

Tratamentos Recomendados para Sífilis (Baseado na Diretriz CDC, 2010)			
Estágio	Pacientes não alérgicos à penicilina	Pacientes alérgicos à penicilina	Regimes alternativos
Sífilis precoce (primária, secundária, latente precoce), em adultos	BPG 2.4 milhões de UI IM em dose única	Doxiciclina, 100 mg VO BID por 14 dias ou Cloridrato de tetraciclina, 500 mg VO QID por 14 dias ou Dessensibilização à penicilina em gestantes, rx com BPG	Ceftriaxona, 1 g IM ou IV diariamente por 10-14 dias ou Azitromicina† 2 g VO
Latente tardia, sífilis de duração desconhecida, adultos ou sífilis terciária não neurológica	BPG 2.4 milhões de UI IM em intervalos semanais x 3 (dose total 7.2 milhões de UI)	Doxiciclina, 100 mg VO BID por 28 dias ou Cloridrato de tetraciclina, 500 mg VO QID por 28 dias	Ceftriaxona (dosagem/duração desconhecidas)
Neurosífilis, acometimento do nervo óptico, e sífilis ocular, adultos	Penicilina G cristalina aquosa, 18-24 milhões de UI por dia administrada 3-4 milhões de UI IV 4/4h ou infusão contínua por 10-14 dias ou Penicilina G procaína, 2.4 milhões de UI IM, mais probenicida, 0,5 g VO QID, diariamente por 10-14 dias	Ceftriaxona, 2 g IM ou IV diariamente por 14 dias	
Gravidez	Tratamento adequado ao estágio da doença, mesmo esquema utilizado em adultos; pacientes alérgicas à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina.		
Sífilis congênita	Penicilina G cristalina aquosa, 100.000-150.000 U/kg/dia, administrada como 50.000 U/kg/dia IV 12/12h durante os primeiros 7 dias de vida e depois 8/8h por um total de 10 dias ou Penicilina G procaína, 50.000 U/kg IM diariamente por pelo menos 10 dias	Não é aplicável	

Justin D. Radolf, Edmund C. Tramont, Juan C. Salazar. **Syphilis (Treponema pallidum)**. Editor(s): John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition), W.B. Saunders, 2015, Pages 2684-2709.e4.



O QUE É A REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER (JH)?

É uma **REAÇÃO SISTÊMICA** semelhante a sepse bacteriana que geralmente começa de 6 a 8 horas após o tratamento inicial da sífilis com antibióticos eficazes, especialmente penicilina.

A reação de JH na sífilis consiste no início abrupto de febre, calafrios, mialgias, dor de cabeça, taquicardia, hiperventilação, vasodilatação e hipotensão leve. Dura de 12 a 24 horas e apresenta diferentes graus de gravidade.

Os pacientes devem ser avisados da possibilidade da reação antes do tratamento. Pode ser prevenida ou tratada com um agente anti-inflamatório, como aspirina a cada 4 horas, por um período de 24 a 48 horas. Prednisona também pode abortar a reação, embora não existam dados sobre quando deve ser usada (BELUM *et al.*, 2013).



COMUNICAÇÃO E TRATAMENTO DAS PARCERIAS

Em relação à comunicação e tratamento de parcerias, o Manual do Ministério da Saúde faz a seguinte recomendação:

As **PARCERIAS SEXUAIS** de gestantes com sífilis **PODEM ESTAR INFECTADAS**, mesmo apresentando **TESTES IMUNOLÓGICOS NÃO REAGENTES**; portanto, devem ser tratadas presumivelmente com apenas uma dose de penicilina benzatina IM (2.400.000 UI). No caso de **TESTE REAGENTE PARA SÍFILIS**, seguir as recomendações de tratamento da sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico da infecção, utilizando preferencialmente penicilina benzatina (BRASIL, 2019).



Embora a divulgação do diagnóstico e tratamento de parceiros sexuais desempenhem um papel fundamental no manejo das ISTs, o processo de notificação e tratamento das parcerias é reconhecido pelas equipes de saúde como uma das etapas mais difíceis no manejo das ISTs em geral, incluindo a sífilis na gestação.

As ISTs são muitas vezes assintomáticas, tanto em mulheres quanto em homens. A disposição de informar a parceira varia de acordo com a IST e o gênero. Para a mulher, a revelação da doença pode resultar em violência, abandono e estigma.

“A COMUNICAÇÃO DOS PARCEIROS É UM PROCESSO QUE INCLUI INFORMAR PARCEIROS SEXUAIS DE PESSOAS INFECTADAS SOBRE SUA EXPOSIÇÃO, ADMINISTRAR TRATAMENTO PRESUNTIVO E ACONSELHAR SOBRE A PREVENÇÃO DE FUTURAS INFECÇÕES”.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELUM, G. R. *et al.* The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. **Travel Med Infect Dis.** Jul-Ago 2013; 11 (4): 231-7. doi: 10.1016 /j.tmaid.2013.04.001. Epub 2013, 28 de abril.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

FERREIRA, A. *et al.* Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013, Issue 10. Art. No.: CD002843. DOI:10.1002/14651858.CD002843.pub2

FURNESS, A. *et al.* Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. **J Obstet Gynaecol Can.** 2020 Oct;42(10):1254-1261.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.11.067. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32005632.



JUSTIN, D. *et al.* Syphilis (*Treponema pallidum*). Editor(s): John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, Mandell, Douglas, and Bennett's. **Principles and Practice of Infectious Diseases** (Eighth Edition), W.B. Saunders, 2015, Pages 2684-2709.e4.

MAHONEY, J. F.; ARNOLD, R. C.; HARRIS, A. Penicillin Treatment of Early Syphilis-A Preliminary Report. **Am J Public Health Nations Health**. 1943;33(12):1387-1391. doi:10.2105/ajph.33.12.1387

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas**. Washington, D.C. Update 2016.

SHENOY, E, S. *et al.* Evaluation and management of penicillin allergy. *JAMA*, 2019;321(2):188-199.

WENDEL, G. O. *et al.* **Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy**. *N Engl J Med* 1985;312:1229-32



PASSO III

***SEGUIMENTO E CONTROLE DE CURA
APÓS TRATAMENTO***



CHEGAMOS AO ÚLTIMO PASSO, ONDE VAMOS DIALOGAR SOBRE A CURVA CLÁSSICA DE QUEDA DOS TÍTULOS DE VDRL; DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS TRÊS QUADROS CLÍNICOS ASSOCIADOS À FALHA SOROLÓGICA; UTILIZAR INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO DAS PARCERIAS PARA INTERPRETAR OS QUADROS CLÍNICOS ASSOCIADOS A “FALHA SOROLÓGICA”.



PERGUNTA:
A paciente foi curada após o tratamento?
A bactéria foi eliminada? Como saber?

O *T. pallidum* não pode ser cultivado *in vitro*. Assim, tanto o diagnóstico quanto o controle de cura baseiam-se em testes sorológicos. Essa prática está em vigor há quase um século devido à ausência de novas tecnologias para confirmar a erradicação no organismo (SEÑA *et al.*, 2015).



A queda nos títulos de VDRL tem sido utilizada, há mais de 50 anos, como método para avaliar a cura em pacientes com sífilis, após tratamento. Desde 1993, as diretrizes nos Estados Unidos, consideram uma queda de quatro vezes (ou duas diluições: exemplo 1/64 para 1/16) nos títulos de VDRL (ou outros testes não treponêmicos), ou a negativação dos títulos como um indicador de resposta sorológica adequada após tratamento (SEÑA *et al.*, 2015).



ESTA MESMA DIRETRIZ TAMBÉM DEFINIU OS CRITÉRIOS DE FALHA DE TRATAMENTO, QUE SÃO UTILIZADOS ATÉ OS DIAS DE HOJE:

- Persistência ou recorrência dos sinais ou sintomas;
- Aumento sustentado de quatro vezes nos títulos de testes não-treponêmicos, em comparação com os títulos basais ou títulos subsequentes.

Na presença de qualquer um desses critérios, considerar falha no tratamento ou reinfecção. Esses pacientes devem ser retratados após avaliação para infecção pelo HIV, a menos que a reinfecção seja provável; a punção lombar, para investigação de neurosífilis, também deve ser realizada (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1993)



PERGUNTA:
Como deve ser feito o acompanhamento da paciente após tratamento com penicilina benzatina?

→ O VDRL DEVE SER REALIZADO MENSALMENTE PARA AVALIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO.

Os testes **NÃO TREPONÊMICOS** (VDRL, RPR, TRUST, por exemplo) **DEVEM SER REALIZADOS MENSALMENTE NAS GESTANTES**, utilizando preferencialmente sempre o mesmo teste, para que seja possível comparação entre eles (BRASIL, 2019).



→ **NÃO ESQUECER DE SOLICITAR UM VDRL ANTES DO TRATAMENTO (SE O DIAGNÓSTICO FOI FEITO POR UM TESTE RÁPIDO).**

A quantificação do título de teste não treponêmico deve ser obtida no início do tratamento (idealmente, no primeiro dia de tratamento), uma vez que os títulos podem aumentar significativamente após alguns dias entre o diagnóstico de sífilis e o início de tratamento. Isso é importante para documentação da real queda da titulação, evitando a necessidade de retratamento (BRASIL, 2019).



PERGUNTA:

Quais são as dificuldades mais comuns para a interpretação dos resultados dos testes sorológicos e aplicação destes critérios na prática clínica?

Estes critérios de cura foram baseados em estudo realizado na década de 80 (BROW *et al*, 1982). Neste estudo, pacientes com sífilis primária e secundária apresentaram uma queda de 4 vezes nos títulos no VDRL, após tratamento, independente do título basal. Todavia, outros estudos mostram que nem sempre ocorre uma queda de quatro vezes, ou negativação dos títulos. E que nem sempre esse tipo de resposta pode ser atribuído à persistência da doença ou infecção.



EXISTEM, PORTANTO, DOIS TIPOS DE RESPOSTA SOROLÓGICA APÓS TRATAMENTO ADEQUADO DA SÍFILIS:

- 1.** A resposta adequada, caracterizada pela queda de 4 vezes no título de um teste não treponêmico;
- 2.** A resposta sorológica atípica, também chamada de “falha sorológica”, ou “*serofast state*”.

O pré-natalista precisa identificar o tipo de resposta sorológica apresentada pela paciente e principalmente, saber interpretar a falha sorológica.



RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADEQUADA

É indicação de **SUCESSO DE TRATAMENTO** a ocorrência de diminuição da titulação em **DUAS DILUIÇÕES** dos testes não treponêmicos em **TRÊS MESES**, ou de **QUATRO DILUIÇÕES** em **SEIS MESES** após a conclusão do tratamento (BRASIL, 2019).

Exemplo:

Pré-tratamento 1:64, em três meses 1:16

OU

Pré-tratamento 1:64, em seis meses 1:4



Embora essa seja a resposta esperada por muitos profissionais após o tratamento da sífilis, independente da fase evolutiva da doença, é necessário esclarecer que essa resposta foi encontrada após o tratamento de sífilis primária e secundária sífilis primária e secundária. Brown *et al.* (1982), em seu estudo mostra em seu estudo mostra nas curvas uma queda nos títulos de VDRL de aproximadamente quatro vezes em três meses e oito vezes em seis meses. **OS TÍTULOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO VARIARAM DE 1:4 ATÉ 1:128.**



ASSIM, AS CONCLUSÕES DOS AUTORES FORAM DE ENCONTRO AO QUE JÁ ERA CONHECIDO NAQUELE MOMENTO:

- Após tratamento, o tempo até a negatificação dos testes sorológicos é menor quando a duração da infecção ou lesões clínicas eram menores, assim como os títulos iniciais dos testes sorológicos.
- A taxa de declínio dos títulos é mais rápida quando os títulos iniciais são mais elevados. Desde então, essa resposta tem sido adotada como critério de cura por diretrizes de manejo da sífilis, em todo o mundo.



Essa resposta é mais comum em pessoas de menos idade, com títulos não treponêmicos mais altos no início do tratamento e em estágios mais recentes da infecção (sífilis primária, secundária e latente recente). Mesmo que ocorra resposta adequada ao tratamento, o seguimento clínico deve continuar, com o objetivo de monitorar possível **REATIVAÇÃO** ou **REINFECÇÃO** (BRASIL, 2019).



RESPOSTA IMUNOLÓGICA “NÃO ADEQUADA”: Ausência de queda esperada do título

A maioria das pacientes tratadas são classificadas como **SÍFILIS LATENTE** de duração indeterminada ou tardia. Nestes casos (e mesmo em casos de sífilis precoce), os títulos de VDRL não caem de maneira adequada. Até **10-20%** dos casos (cerca de 1/8 mulheres) apresentam um padrão de queda diferente, denominado “falha sorológica”, caracterizado por uma queda mais lenta ou permanência dos títulos de VDRL (SEÑA *et al.*, 2015).



Isso ocorre **20,5% AOS SEIS MESES**, e de **11,2 % EM \geq 12 MESES** para todas as fases da sífilis.

Embora denominado como “falha sorológica”, este cenário pode ser a manifestação de **TRÊS QUADROS CLÍNICOS** completamente **DISTINTOS**:

- ***Reinfecção;***
- ***Persistência da Infecção;***
- ***Resposta Imune Residual.***

Não há critérios consistentes pelos quais os pacientes podem ser estratificados para determinar sua necessidade de avaliação adicional ou novo tratamento.



ALGUMAS INFORMAÇÕES PODEM AJUDAR O PROFISSIONAL A INTERPRETAR A RESPOSTA IMUNOLÓGICA NÃO ADEQUADA:

- ***Não existem casos documentados de *T. pallidum* resistente à penicilina***

T. pallidum se divide muito lentamente – níveis de penicilina devem ser mantidos por 10-14 dias para tratar sífilis precoce e até 30 dias para tratar sífilis tardia. Uma única dose de penicilina benzatina G, conforme atualmente recomendado, fornece níveis efetivos de penicilina por pelo menos 2-3 semanas (LEWIS *et al.*, 2011).



- **Sequestro da espiroqueta no Sistema Nervoso Central e olho**

Estudos sobre a história natural da sífilis demonstraram que *T. pallidum* pode se disseminar para múltiplos órgãos poucas horas após a inoculação, podendo infectar vários sítios anatômicos, incluindo o sistema nervoso central e o olho. Estes sítios são considerados áreas “imunoprivilegiadas”, onde as espiroquetas podem se replicar lentamente e escapar da resposta imune. Além do mais, a penicilina benzatina não atravessa a barreira hemato-encefálica. Falhas microbiológicas e sorológicas ao tratamento podem ser devidas ao sequestro do treponema no Sistema Nervoso Central (LUKEHART *et al.*, 1988).



- **A sífilis latente não é transmissível por via sexual**

Acredita-se que a transmissão sexual de *T. pallidum* ocorra apenas quando lesões sífilíticas mucocutâneas estão presentes. Conhecer a condição sorológica do parceiro, nestes casos, é fundamental. É pouco provável que parceiros com sorologia negativa e sem epidemiologia para infecção recente sejam fonte de reinfecção.

- **Falha na tolerância imunológica**

Na não resposta sorológica e no estado “falha sorológica”, há uma falha aparente do processo usual de supressão dos anticorpos (*down-regulation*). A persistência de anticorpos não-treponêmicos após a terapia eficaz pode, portanto, representar falha de tolerância imunológica em vez da falha na eliminação dos patógenos (SEÑA *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

ASSIM, SE:

- 1. Tratamento foi correto para a fase evolutiva da doença (incluindo tratamento simultâneo do parceiro);**
- 2. Epidemiologia negativa para nova exposição (parceiro com sorologia negativa após conversa compreensiva e reservada com a mulher), a explicação mais provável para a resposta não adequada é FALHA NA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA. O retratamento não trará qualquer benefício. A mulher pode ser seguida com realização de VDRL trimestral (após o parto) por 1-2 anos.**



QUANDO AS PACIENTES DEVEM SER SUBMETIDAS A NOVO TRATAMENTO? E QUANDO O DIAGNÓSTICO DE NEUROSSÍFILIS DEVE SER CONSIDERADO?

Muitas vezes, é difícil diferenciar entre reinfecção, reativação e resposta imunológica mais lenta, sendo fundamental a avaliação da presença de sinais ou sintomas clínicos novos, reexposição de risco, violência sexual, comorbidades, histórico do tratamento (duração, adesão e medicação utilizada) e exames laboratoriais prévios, para facilitar a elucidação diagnóstica (BRASIL, 2019).



Essa avaliação requer uma anamnese minuciosa e abrangente. O pré-natalista deve sentar-se ao lado da paciente, em ambiente privativo, e buscar todas as informações possíveis, incluindo cronologia dos diagnósticos e tratamentos. Prescrições e registros anteriores podem ser muito úteis. O relato da mulher, embora esteja sujeito a falhas, deve ser valorizado. Informações sobre o diagnóstico e sorologias das parcerias também são fundamentais.

O diagnóstico de neurosífilis deve ser considerado em pacientes com história de tratamento adequado, sem história de reexposição apresentando elevação dos títulos de VDRL, ou persistência/novos sinais de sífilis. **NESTES CASOS O ENCAMINHAMENTO PARA SERVIÇO DE REFERÊNCIA, PARA REALIZAÇÃO DE PUNÇÃO LOMBAR, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ESPECÍFICOS, SÃO INDICADOS.**



CRITÉRIOS PARA RETRATAMENTO DE SÍFILIS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

- NÃO REDUÇÃO DA TITULAÇÃO EM DUAS DILUIÇÕES no intervalo de seis meses (sífilis primária, secundária e sífilis latente recente) ou 12 meses (sífilis tardia) após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para 1:8, ou de 1:128 para 1:32); **OU**
- AUMENTO DA TITULAÇÃO EM DUAS DILUIÇÕES (ex.: de 1:16 para 1:64 ou de 1:4 para 1:16) em qualquer momento do seguimento; **OU**
- PERSISTÊNCIA OU RECORRÊNCIA DE SINAIS e sintomas de sífilis em qualquer momento do seguimento.



MONITORAMENTO DA SÍFILIS APÓS TRATAMENTO (PCDT – MS, 2019)

Comparar novo VDRL/RPR com VDRL/RPR prévio

- VDRL/RPR atual é pelo menos 2 diluições menores que o do diagnóstico (ex.: anterior 1:32, atual 1:8), **6 meses após tratamento para sífilis recente, OU**
- VDRL/RPR atual é pelo menos 2 diluições menores que o do diagnóstico (ex.: anterior 1:32, atual 1:8), **12 meses após tratamento para sífilis tardia**

Não

Sim

Paciente mantém/desenvolveu nova úlcera anogenital **ou** sinais/sintomas de sífilis secundária² **ou** ocorreu tratamento incompleto do paciente/parceria(s) **ou** houve nova exposição?

Sim

Não

- Se HIV positivo, retratar paciente e parceria(s) para sífilis recente ou tardia (de acordo com cada caso), solicitar punção lombar e investigar neurosífilis³.
- Se HIV negativo, retratar paciente e parceria(s) para sífilis recente ou tardia (de acordo com cada caso). Em caso de tratamento completo e sem nova exposição, também solicitar punção lombar e investigar neurosífilis.

- Repetir VDRL/RPR trimestralmente até completar 12 meses. Se não houver aumento de titulação em pelo menos 2 diluições (ex.: anterior 1:4, atual \geq 1:16) e persistir assintomático no período, dar alta.
- Se gestante, registrar tratamento adequado e queda da titulação na carteira de pré-natal, repetir VDRL/RPR mensalmente. Após parto, manter seguimento até completar 12 meses.

Se houver qualquer VDRL/RPR com pelo menos 2 diluições maior que anterior **ou** persistência/novos sinais de sífilis: investigar reexposição/tratamento incompleto e retratar paciente e parceria(s) para sífilis recente ou tardia (de acordo com cada caso). **Se tratamento completo e sem nova exposição confirmada, também solicitar punção lombar e investigar neurosífilis³.**

1 Contraindicação à B-penicilina benzatina: presença de silicone (prótese ou silicone líquido industrial) nos locais recomendados para aplicação IM da medicação e alergia/anafilaxia após uso da penicilina.

2 Em caso de diagnóstico de neurosífilis, encaminhar/discutir com especialista para internação hospitalar e tratamento.

3 Os testes não treponêmicos laboratoriais (VDRL/RPR/USR/TRUST) são os testes utilizados para o monitoramento do tratamento de sífilis. Orienta-se realizar a mesma metodologia durante todo o período de monitoramento.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1993 **Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults**. MMWR. 1992;41:RR-17.

LEWIS, D. A.; LUKEHART, S. A. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. **Sex Transm Infect**. 2011 Dec;87 Suppl 2(Suppl 2):ii39-43.

LUKEHART S. A. *et al*. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. **Ann Intern Med**. 1988 Dec 1;109(11):855-62. doi: 10.7326/0003-4819-109-11-855. PMID: 3056164.



SEÑA, A. C. *et al.* A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. **BMC Infect Dis.** 2015 Oct 28;15:479. doi: 10.1186/s12879-015-1209-0. PMID: 26511465; PMCID: PMC4625448.