

SÍFILIS E A FREQUÊNCIA DE CASOS NA CIDADE DE ITAPIRA-SP E NO BRASIL NO PERÍODO 2017 A 2021: REVISÃO DE LITERATURA

SYPHILIS AND THE FREQUENCY OF CASES IN THE CITY OF ITAPIRA-SP AND IN BRAZIL FROM 2017 TO 2021: LITERATURE REVIEW

Guilherme Henrique Teixeira ROQUE¹; Ildamara Canoa De OLIVEIRA²; Anderson MARTELLI³

1. Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário de Itapira – UNIESI.

2. Mestre Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO; Biomédica da Prefeitura Municipal de Itapira; Docente Centro Universitário de Itapira – UNIESI e Faculdade Maria Imaculada, Mogi Guaçu-SP.

3. Mestre Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO; Biólogo e Diretor da Secretaria de Meio Ambiente de Itapira-SP.

*E-mail: martellibio@hotmail.com

RESUMO

A Sífilis é uma doença infectocontagiosa, sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, que pode acometer vários órgãos, incluindo o sistema nervoso se não diagnosticada e tratada precocemente. O objetivo foi fazer uma análise da literatura acerca dessa doença, como transmissão, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento e a análise das variações quantitativas de casos totais, por sexo e por idade no período de 2017 a 2021 no município de Itapira-SP e do Brasil. A metodologia utilizada foi revisão bibliográfica de natureza qualitativa, usando plataformas de pesquisa referências em saúde, como PubMed, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, selecionando artigos entre 2012 a 2021, em português, inglês e espanhol. Foi observada uma diminuição de casos durante os anos de 2020 e 2021 em Itapira-SP e no Brasil provavelmente devido à subnotificação em virtude da pandemia de Covid-19, portanto, não há como saber o real número de acometidos com a doença durante o período pandêmico, porém houve uma predominância entre o sexo masculino e indivíduos entre 20 e 29 anos, além das populações-chaves, sendo assim fundamental a atenção aos multiestágios da doença para o diagnóstico, monitoramento epidemiológico e tratamento.

Palavras-chaves: Sífilis; Infecção Sexualmente Transmissível; *Treponema pallidum*; Epidemiologia

ABSTRACT

Syphilis is an infectious, sexually transmitted disease caused by the bacterium *Treponema pallidum*, which can affect several organs, including the nervous system, if not diagnosed and treated early. The objective was to analyze the literature about this disease, such as transmission, clinical manifestations, diagnosis and treatment and the analysis of quantitative variations in total cases, by sex and age in the period from 2017 to 2021 in the municipality of Itapira-SP and the Brazil. The methodology used was a qualitative bibliographic review, using health reference research platforms, such as PubMed, ScienceDirect, SciELO and Google Scholar, selecting articles between 2012 and 2021, in Portuguese, English and Spanish. A decrease in cases was observed during 2020 and 2021 in Itapira-SP and in Brazil, probably due to underreporting due to the Covid-19 pandemic, therefore, there is no way to know the real number of people affected by the disease during the period. pandemic, but there was a predominance among males and individuals between 20 and 29 years old, in addition to key populations, making it essential to pay attention to the multistages of the disease for diagnosis, epidemiological monitoring and treatment.

Key-words: Syphilis, Sexually Transmitted Infection, *Treponema pallidum*, Epidemiology

Recebimento dos originais: 20/08/2023.

Aceitação para publicação: 25/09/2023.

INTRODUÇÃO

Primeiramente detectada na Europa no século XV e tendo seu microrganismo causador identificado quatro séculos depois, a sífilis é rotulada como uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) causada pela bactéria em forma de espiroqueta *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012; GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Além de ser uma IST, a sífilis também pode ser transmitida verticalmente, ou seja, da mãe para o feto, através da placenta. Logo, o pré-natal é de extrema necessidade para detecção ou acompanhamento da gestante para garantir a segurança de ambos (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012). Outra forma de contágio, embora mais rara, é através de transfusões de sangue (ATTIE *et al.*, 2021).

Como não é possível realizar culturas com a bactéria *T. pallidum*, o diagnóstico consiste em testes laboratoriais diretos, como histopatologia, microscopia de campo escuro, imunofluorescência direta e ensaio molecular; ou mesmo exames sorológicos, divididos em treponêmicos e não-treponêmicos (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a).

Segundo Çakmak *et al.* (2019), a sífilis possui diferentes estágios clínicos, listados em ordem cronológica de aparecimento, iniciando com períodos sintomáticos com a Sífilis Primária seguida da Sífilis Secundária, depois entrando em um período assintomático, chamado de Sífilis Latente e por fim, progredindo para a Sífilis Terciária, novamente sintomática. Ademais, em qualquer estágio o tratamento pode ser feito com o uso de penicilina G benzatina, onde posologia e possível restrição variam de acordo com o estágio clínico da doença e condições do paciente, como por exemplo, alergias (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a; ROS-VIVANCOS *et al.*, 2018).

Embora tida inicialmente como uma doença com mortalidade significativa (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b), a descoberta da penicilina juntamente com a melhora das medidas sanitárias e de saúde pública marcaram a diminuição de seus casos (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Entretanto, segundo dados do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (2021), no Brasil de 2010 a 2018 houve um aumento contínuo de casos de sífilis adquirida por ano, enquanto que de 2019 a 2020 inicia-se novamente um declínio. Além disso, segundo Santos *et al.* (2021), no Brasil deve-se levar em consideração as populações de homens que fazem sexo com outros homens, profissionais do sexo e pessoas transgênero, visto que estas populações-chaves possuem altas taxas de casos de sífilis.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo geral a análise da literatura acerca dessa doença, como transmissão, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Enquanto que como objetivo específico está a análise das variações quantitativas de casos totais, por sexo e por idade no período de 2017 a 2021 no município de Itapira-SP e do Brasil, de acordo com informações públicas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (2021) e do Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021).

METODOLOGIA

Trabalho de revisão bibliográfica de natureza qualitativa, usando plataformas de pesquisa referências em saúde, como PubMed, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, selecionando artigos entre 2012 a 2021, em português, inglês e espanhol.

Para a seleção desses artigos foram usadas as palavras-chaves “*syphilis*”, “*acquired syphilis*”, “*congenital syphilis*” e “*diagnosis and treatment for syphilis*”. A filtragem desses artigos foi feita primeiramente pela análise do resumo e da introdução e posteriormente uma análise mais detalhada

de seu conteúdo, selecionando os mais pertinentes para esse estudo de revisão, focando principalmente em trabalhos com dados históricos, epidemiológicos, microbiológicos e imunológicos.

RESULTADO E DISCUSSÃO

O nome sífilis originou de um poema de 1530 de Girolamo Fracastoro, nesse texto o deus Apolo é irritado por um pastor chamado Syphilus, com isso, a população é amaldiçoada com uma doença que recebe seu nome (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

As teorias sobre o surgimento da doença focam nas tropas de Colombo e sabe-se que a detecção ocorreu por volta de 1490 na Europa, porém o que não está claro é se a doença foi trazida por Colombo da América para a Europa, sendo essa a Hipótese Colombiana, ou se a doença já existia em ambos os continentes, teoria defendida pela Hipótese pré-Colombiana. Há ainda a Hipótese Evolucionária, que diz que doenças treponêmicas já existiam mundialmente e diferentes cepas bacterianas afetavam cada população (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b; ROS-VIVANCOS *et al.*, 2018).

Durante o século de sua detecção, a sífilis era tida como uma doença de rápida transmissão, alta virulência e mortalidade expressiva (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b), fato significativamente amenizado a partir da descoberta da penicilina (GHANEM; RAM; RICE, 2020). Entretanto, o declínio na gravidade da doença já começou a ser percebido por volta de 50 anos depois de sua rápida expansão pela Europa no século XV, provavelmente propiciado pela seleção natural de cepas menos virulentas e mortais, garantindo a perpetuidade e transmissão da bactéria, visto que a debilitação dos infectados impossibilitava a transmissão do microrganismo (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

Existem diferentes espécies e subespécies de bactérias causadoras da sífilis em seres humanos, sendo a diferenciação possível apenas genética, clínica, epidemiológica e geograficamente, e não morfológica (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012; RADOLF *et al.*, 2016), a sífilis sexualmente transmissível, também chamada de sífilis venérea, é causada pela *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (RADOLF *et al.*, 2016); a boubá é causada pela *Treponema pallidum* subespécie *pertenue*; a *Treponema carateum* causa pinta; e a *Treponema pallidum* subespécie *endemicum* causa sífilis endêmica ou bejel (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

Morfológicamente, a *T. pallidum* é uma espiroqueta, ou seja, uma espiral enrolada em torno do próprio eixo, que mede aproximadamente 0,10 a 0,18 μm de diâmetro e 6 a 20 μm de comprimento. Já estruturalmente, ela possui uma membrana citoplasmática, uma membrana externa e uma camada de peptidoglicano, além de um endoflagelo que propicia sua movimentação repetitiva e ondulante (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012).

Sendo metabolicamente limitada quanto à síntese de aminoácidos e carboidratos, a *T. pallidum* sequestra esses nutrientes de seu hospedeiro. Esse fato, acrescido pela sensibilidade ao oxigênio e ao calor, impossibilitam a cultura *in vitro* desse microrganismo (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012). Além disso, a dita sensibilidade ao oxigênio e calor são os responsáveis pela transmissão requerer um contato físico próximo entre os indivíduos (RADOLF *et al.*, 2016).

Quanto a transmissão, como dito por RADOLF *et al.* (2016), a bactéria necessita de um contato físico próximo para acontecer a transmissão por via sexual, visto sua baixa tolerância a dessecação, altas temperaturas e oxigênio atmosférico. E após o contato sexual com um indivíduo infectado, há um período de incubação para a Sífilis Primária de 9 a 90 dias (ÇAKMAK *et al.*, 2019).

O indivíduo adquire a bactéria *T. pallidum* subespécie *pallidum* exclusivamente por atividades sexuais (RADOLF *et al.*, 2016), isso ocorre quando a lesão infectada entra em contato com a pele ou mucosa não infectada durante sexo anal, oral ou vaginal (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b). Isso pode ser evitado pelo uso de camisinhas tanto femininas quanto masculinas durante todo o ato, não exclusivamente vaginal (SANTOS *et al.*, 2021).

De maneira mais aprofundada, o atrito sexual causa rupturas na pele que propiciam a entrada da *T. pallidum*, ou essa invasão ocorre pela mucosa da região. Uma vez acontecida a infecção, as espiroquetas já começam a se replicar no próprio local abaixo do epitélio e em seguida, beneficiada por sua morfologia e motilidade que permite quebrar barreiras vasculares e teciduais, caem na corrente sanguínea e rede linfática, disseminando-se (RADOLF *et al.*, 2016).

E assim como outros microrganismos, a bactéria causadora da Sífilis também pode ser transmitida por transfusão sanguínea, embora rara por ser um teste obrigatório em bancos de sangue (ATTIE *et al.*, 2021).

Ademais, outra via de transmissão da sífilis é transplacentária ou vertical, ou seja, da mãe para o feto, podendo ocorrer em qualquer fase do desenvolvimento fetal e estágio clínico em que a mãe se encontra infectada com a sífilis, entretanto, o grande número de espiroquetas circulantes no sangue durante um estágio recente da sífilis facilita a contaminação do feto. Assim, o pré-natal é fundamental para a prevenção da contaminação do feto e possíveis consequências para ambos, visto que 50 a 100% dos recém-nascidos são infectados, e 40% das gravidezes evoluem para aborto, natimortalidade e óbito perinatal (CASAL; ARAÚJO; CORVELO, 2012).

SINTOMAS

Sífilis Primária

Após a exposição sexual, surge uma pequena lesão indolor no local de contato chamada de cancro duro, medindo aproximadamente 0,5 a 3cm, com bordas altas e base ulcerada, apresentando coloração rosa, vermelha ou acinzentada (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b), ilustrado pela imagem 1.



Figura 1. Cancro sífilítico no pênis. Extraído e modificado de GHANEM, RAM e RICE, 2020.

O local de aparecimento desse cancro varia de acordo com o local de contato com a lesão do parceiro sexual infectado, não se restringindo às regiões genitais como glândula, sulco coronal,

prepúcio, lábio maior e menor ou períneo, podendo aparecer na área bucal (imagem 2), perirrretal ou retal, também podem ser encontradas em outras regiões, como tórax, tronco, mamilos, braços, dedos e pálpebras (ÇAKMAK *et al.*, 2019; GHANEM; RAM; RICE, 2020).



Figura 2. Cancro sífilítico na língua. RADOLF *et al.*, 2016.

O indivíduo pode apresentar um ou mais cancros duros, além de linfadenopatia regional, em alguns casos (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

Algumas manifestações são mais raras e atípicas, variando de acordo com o paciente, como não apresentar ulceração, lesões múltiplas com linfangite, tromboflebitides no pênis, cancro necrótico ou hipertrófico e úlcera dolorosa, pútrida ou não-curável (ÇAKMAK *et al.*, 2019).

Se realizado o tratamento de maneira adequada, o cancro desaparece em alguns dias, se for ignorado o desaparecimento em 3 a 6 semanas não indica cura, e sim progressão da doença (ÇAKMAK *et al.*, 2019).

Sífilis Secundária

O cancro não tratado causa a disseminação das espiroquetas através da corrente sanguínea e linfática, levando à Sífilis Secundária, isso ocorre após 3 a 12 semanas, ou até mesmo simultaneamente segundo FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020b), entretanto, ÇAKMAK *et al.* (2019) indica que esse estágio da Sífilis ocorre de 6 a 8 semanas após o estágio Primário.

Qualquer órgão e sistema pode ser afetado nesse estágio da doença, por isso o paciente pode apresentar um leque variado de sintomas dependendo dos órgãos afetados, os mais comuns sendo febre, mal-estar, dores musculares e articulares, dor de cabeça, linfadenopatia e lesões mucocutâneas (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

As lesões cutâneas, mostradas nas imagens 3 e 4, podem ser chamadas de lesões sífilíticas, aparecendo como exantemas no tronco e extremidades, como palmas das mãos e solas dos pés, na forma de máculas, também chamadas de roséola sífilítica, ou pápulas de coloração vermelho-amarronzadas, além de serem morfológicamente variáveis (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).



Figura 3. Lesões nas palmas das mãos e nas solas dos pés. RADOLF *et al.*, 2016.

Um achado mais comum em mulheres é o Colar de Vênus, nome popular do Leucoderma Sifilítico, que são máculas despigmentadas ao redor do pescoço. Pacientes imunocomprometidos pelo HIV podem apresentar uma manifestação mais grave nesse estágio da Sífilis, conhecida como Lues maligna, ou Sífilis Maligna, onde as pápulas nas regiões do tronco e extremidades evoluem rapidamente para pústulas e em seguida para úlceras com centro necrótico (ÇAKMAK *et al.*, 2019).

Ocasionalmente, podem ocorrer manifestações hepáticas, as hepatites, com aumento da fosfatase alcalina e um leve aumento nas aminotransferases; além de nefrite (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Outras manifestações clínicas também podem ser identificadas, como alopecia, lesões em mucosas, como as placas mucosas, condiloma lata que é altamente infeccioso, comprometimento das unhas, entre outros sintomas (ÇAKMAK *et al.*, 2019).

Por afetar diferentes órgãos e sistemas de maneiras diferentes em cada indivíduo, essa doença requer um grande diagnóstico diferencial (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020b) determinam um período de 4 a 12 semanas para o desaparecimento da Sífilis Secundária, enquanto que ÇAKMAK *et al.* (2019) não informa um período exato, apenas que pode levar de semanas a diversos meses; ambos em caso de não-tratamento.

A Tabela 1 apresenta as discordâncias referentes aos sintomas apresentados durante a Sífilis Secundária pelos autores.

Tabela 1. Discordâncias quanto ao surgimento e desaparecimento da Sífilis Secundária em casos que não é feito tratamento

Estudos	Surgimento	Desaparecimento
ÇAKMAK <i>et al.</i> , (2019)	6 a 8 semanas	Sem período exato
FORRESTEL, KOVARIK e KATZ, (2020b)	3 a 12 semanas	4 a 12 semanas

Fonte: ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL, KOVARIK e KATZ, 2020b.

Sífilis Latente

A Sífilis Latente Precoce é um período que pode ocorrer tanto entre a Sífilis Primária e a Secundária, quanto após a Secundária, segundo GHANEM, RAM e RICE (2020). Entretanto, ÇAKMAK *et al.* (2019) apenas cita que ocorre entre a Secundária e a Terciária.

Para ÇAKMAK *et al.* (2019), a Sífilis Latente Precoce é o estágio que pode persistir até o segundo ano de infecção, enquanto que a Sífilis Latente Tardia após o segundo ano. Já para GHANEM, RAM e RICE (2020), esse período é 1 ano.

Ambos os autores ÇAKMAK *et al.* (2019) e GHANEM, RAM e RICE (2020) concordam que o estágio da Sífilis Latente Precoce ainda é infeccioso pois as bactérias ainda estão nos tecidos. ÇAKMAK *et al.* (2019) ainda acrescenta que o estágio tardio não é infeccioso.

Ambos os períodos se caracterizam por serem assintomáticos, sem ou com poucos achados clínicos, entretanto, os achados sorológicos persistem (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

A Tabela 2 apresenta as discordâncias quanto à Sífilis Latente apresentadas pelos autores.

Tabela 2. Discordâncias quanto ao aparecimento e período de Sífilis Latente

Estudos	Aparecimento	Período
ÇAKMAK <i>et al.</i> , (2019)	Apenas entre Secundária e Terciária	2 anos pós infecção
GHANEM, RAM e RICE (2020)	Entre Primária e Secundária; e após Secundária	1 ano pós infecção

Fonte: ÇAKMAK *et al.*, 2019; GHANEM, RAM e RICE, 2020.

Sífilis Terciária

Esse estágio pode apresentar sintomas neurológicos meningovasculares e parenquimatosos. O paciente com sífilis meningovascular pode apresentar hemiplegia, afasia, convulsões e meningomielite, geralmente 5 a 12 anos após infecção, podendo ocorrer precoce ou tardiamente. Já a sífilis parenquimatosa ocorre 15 anos depois da infecção, apresentando irritabilidade, perda de memória e cognição, instabilidade emocional, delírios, paranoia, dores, ataxia, incontinência urinária e retal (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Os indivíduos podem apresentar sintomas oculares, como visão borrada, perda de visão, dores ou vermelhidão nos olhos, esses sintomas são causados por uveíte, retinite, neurite óptica e descolamento de retina. Fora esses sintomas oculares, pode ocorrer perda auditiva, tinido e vertigem quando ocorre a infecção cócleo-vestibular (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

A Sífilis Gomatosa é um processo granulomatoso proliferativo em qualquer tecido, incluindo o cérebro. Há ainda as manifestações cardiovasculares, que incluem aneurismas aórticos, insuficiência aórtica, estenose e miocardite, esses sintomas tendem a aparecer entre 15 a 30 anos após a infecção (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Neurossífilis

Embora não seja um estágio propriamente dito da doença, é importante ressaltar esse ponto da patologia, visto que mesmo ele sendo incomum, a neurossífilis pode aparecer durante qualquer estágio dessa enfermidade (VOUX, DE; KIDD; TORRONE, 2018).

Os sintomas apresentados pelos pacientes com neurossífilis incluem disfunção do nervo cranial, anormalidades auditivas e oftalmológicas, meningite, derrame, alteração no estado mental e perda do senso de vibração (VOUX, DE; KIDD; TORRONE, 2018).

O diagnóstico da Sífilis é um elo entre o histórico do paciente, exame físico e os testes laboratoriais, visto que os testes deveriam ser realizados em indivíduos sintomáticos ou não, levando em conta informações obtidas no histórico desse paciente que colocariam-no em risco de infecção ou transmissão, como homens que fazem sexo com outros homens, profissionais do sexo, entre outros (ÇAKMAK *et al.*, 2019; TIECCO *et al.*, 2021).

Os testes para detecção do *T. pallidum* se dividem em métodos de detecção direta, que é útil durante a Sífilis Primária, visto que a sorologia pode resultar em um falso negativo devido a janela imunológica; e os métodos de detecção indiretos também chamados de sorológicos, que se dividem em Testes Treponêmicos (TT) e Testes Não-Treponêmicos (TNT) (ÇAKMAK *et al.*, 2019; FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a; TIECCO *et al.*, 2021).

Embora não seja a realidade rotineira laboratorial, o *T. pallidum* pode ser detectado através da visualização direta por métodos conhecidos como Microscopia de Campo Escuro (MCE), *Direct Fluorescent Antibody* (DFA) e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, sigla em inglês para *Polymerase Chain Reaction*) (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a; TIECCO *et al.*, 2021).

Segundo FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020a), a MCE consiste na avaliação do exsudato da lesão supostamente sífilítica em um microscópio que possui fundo escuro, onde o profissional habilitado procura identificar as espiroquetas pela sua motilidade e morfologia. É importante ressaltar que a técnica não é usada em lesões orais e contaminada com fezes, visto que espiroquetas não-patogênicas podem resultar em um falso-positivo; entretanto, a taxa de sensibilidade em cancro e condilomas lata variam de 71 a 100%, porém decaem em outras áreas com lesões queratinizadas.

De acordo com LUO, XIE e XIAO (2021), o DFA usa enzimas imunofluorescentes em uma reação antígeno-anticorpo, onde a especificidade depende do anticorpo usado, sendo o anticorpo monoclonal H9-1 o mais específico para a *T. pallidum*, enquanto FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020a) destacam que a sensibilidade aproxima-se dos 100%. Uma das vantagens da DFA em comparação com a MCE é a possibilidade de ser usada em amostras orais, retais e intestinais, além das já realizadas pela MCE (LUO; XIE; XIAO, 2021).

A PCR é usada para detectar sequências de DNA específicas da *T. pallidum* com objetivo de diferenciar subespécies. A sensibilidade varia de 80 a 96% nas lesões primárias e de 96 a 100% nas secundárias (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a). Uma vantagem desse método é a detecção mesmo quando métodos sorológicos apontam um resultado negativo, no caso, um falso-negativo, devido ao tempo da janela imunológica (TIECCO *et al.*, 2021).

A tabela 3 apresenta as vantagens e desvantagens de cada método de avaliação direta.

Tabela 3. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação direta (continua)

Estudos	Métodos	Vantagens	Desvantagens
FORRESTEL KOVARIK e KATZ (2020a); LUO, XIE e XIAO (2021)	MCE	Detecção direta de espiroquetas	Incapacidade de analisar amostras orais e retais

Tabela 3. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação direta (conclusão)

Estudos	Métodos	Vantagens	Desvantagens
FORRESTEL KOVARIK e KATZ (2020a); LUO, XIE e XIAO (2021)	DFA	Detecção direta de espiroquetas e uso em amostras orais, retais e intestinais	Necessita de anticorpo monoclonal
TIECCO <i>et al.</i> (2021)	PCR	Detecção mesmo com sorologia negativa	Sensibilidade e especificidade dependem da amostra

Fonte: FORRESTEL KOVARIK e KATZ, 2020a; LUO, XIE e XIAO, 2021; TIECCO *et al.*, 2021.

Métodos Indiretos

Como os métodos sorológicos se dividem em TT e TNT, foram definidas abordagens quanto à ordem de realização desses exames, a Abordagem Tradicional (AT) e a Abordagem Reversa (AR), onde são usados em regiões com baixa e alta prevalência da doença, respectivamente (TIECCO *et al.*, 2021).

A AT consiste na realização do TNT primeiro, visto sua facilidade e praticidade, entretanto, em estágios iniciais da doença há a tendência aumentada para falso-negativos e falso-positivos biológicos. Já na AR, o TT é realizado primeiro, devido à sua alta sensibilidade em estágios iniciais, em contrapartida, em áreas endêmicas para treponemas não-venéreos há um aumento na taxa de falso-positivos (TIECCO *et al.*, 2021).

Quanto aos exames em si, os TNT incluem o Teste de Reagina Plasmática Rápido (RPR, sigla em inglês para *Rapid Plasma Reagin*), Teste da Tolidina Vermelha com Soro Não Aquecido (TRUST, sigla em inglês para *Toluidine Red Unheated Serum Test*) e a Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea (VDRL, sigla em inglês para *Veneral Disease Research Laboratory*); esses testes se baseiam na reação de floculação causada pelo reagente (um antígeno composto por cardiolipina, lecitina e colesterol) em contato com a amostra de soro, onde a positividade dos testes são liberados em forma de títulos com objetivo quantitativo (onde o título representa a maior diluição do soro que ainda apresenta reatividade) e segundo a AT, a não-reatividade exclui a necessidade de testes treponêmicos. Quanto à sensibilidade, possui 62 a 78% para Sífilis Primária, 97 a 100% para Sífilis Secundária e 80 a 100% para Sífilis Latente Precoce (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a; TIECCO *et al.*, 2021), já para a Sífilis Terciária a sensibilidade cai para 47 a 64%, atingindo um intervalo insatisfatório (LUO; XIE; XIAO, 2021).

O uso de antígenos treponêmicos específicos para detecção de anticorpos é o método usado pelos TT, onde seus resultados são qualitativos, ou seja, reagente ou não-reagente, visto que uma vez positivado, o indivíduo tende continuar assim pelo resto da vida, assim, resultados quantitativos não são úteis (TIECCO *et al.*, 2021).

Segundo LUO, XIE e XIAO (2021) e FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020a), entre os testes treponêmicos temos o Teste de Absorção de Anticorpos Treponêmicos Fluorescentes (FTA-ABS, sigla em inglês para *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*), a Hemaglutinação de *Treponema pallidum* (TPHA, sigla em inglês para *T. pallidum hemagglutination*) e Aglutinação de Partículas de *Treponema pallidum* (TPPA, sigla em inglês para *T. pallidum particle agglutination*). Há ainda os testes mais modernos, como o Imunoensaio enzimático (EIA) e o Imunoensaio quimioluminescente (CLIA) (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a).

O FTA-ABS é um método de imunofluorescência indireta onde no soro do paciente, já misturado com um extrato não patogênico do treponema Reiter, são acrescentados antígenos específicos, chamados de cepas de Nichols. Em seguida, são acrescentadas imunoglobulinas anti-humano com isotiocianato fluorescente, onde a interpretação dos resultados é feita em microscopia fluorescente. Já o TPPA e o TPHA são feitos pelo método de aglutinação indireta utilizando partículas de gelatina e hemácias (LUO; XIE; XIAO, 2021).

Os testes mais modernos como CLIA e EIA ajudaram os laboratórios a acompanharem as demandas de testagem para Sífilis, além de aumentar a eficiência e liberação de resultados fidedignos, onde os *kits* mostram sensibilidade e especificidade excelentes como testes confirmatórios (LUO; XIE; XIAO, 2021).

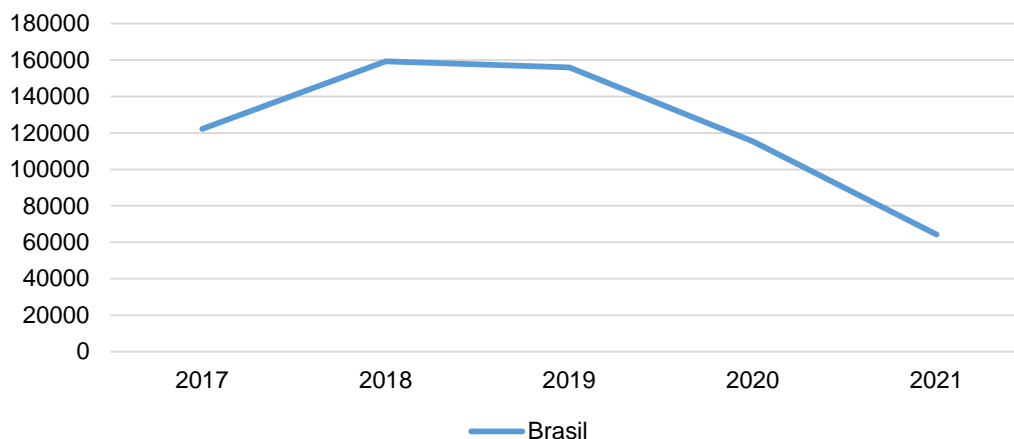
EPIDEMIOLOGIA

Segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021), a Sífilis é uma enfermidade em que a notificação aos órgãos competentes se tornou compulsória em todo o Brasil a partir de 1986 para a sífilis congênita, 2005 para sífilis em gestante e 2010 para sífilis adquirida.

Para GHANEM, RAM e RICE (2020), a Sífilis já vem afetando populações-chaves ao longo do tempo, SANTOS *et al.* (2021) delimita-as no Brasil, sendo elas os homens que fazem sexo com outros homens, pessoas transgênero e profissionais do sexo, classificando-as como negligenciadas. Ainda, o estudo de GHANEM, RAM e RICE (2020), feito nos Estados Unidos, mostra que mais da metade dos homens com Sífilis Adquirida dizem fazer sexo com outros homens e 42% deles estão infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

SANTOS *et al.* (2021) citam informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), onde é dito que por ano 6 milhões de pessoas entre 15 a 49 anos são acometidas com a doença ao redor do mundo, além de ocorrerem mais de 300 mil óbitos fetais e de recém-nascidos.

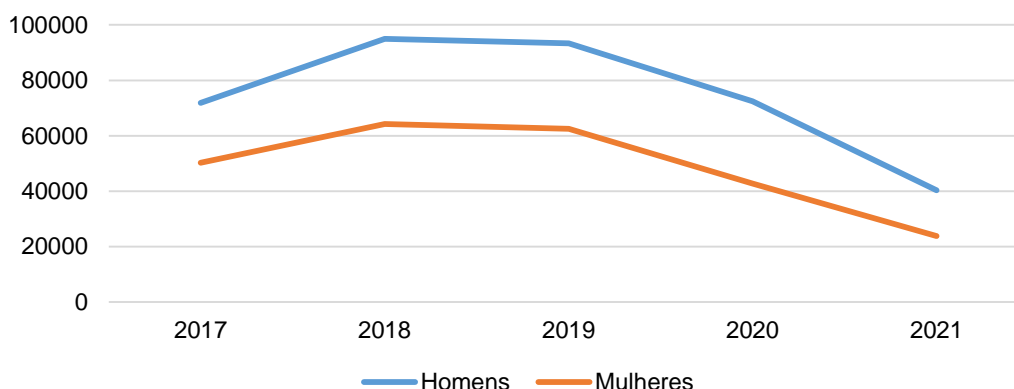
No Brasil, observa-se que seguindo os dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021), desde que a notificação se tornou compulsória em 2010, há um aumento contínuo no número de casos até 2018, que teve 159.237 casos no ano, ocorrendo uma ligeira queda em 2019 (155.975 casos) e uma queda brusca em 2020 e 2021, 115.371 e 64.301, respectivamente; onde o Gráfico 1 mostra as variações. O próprio Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021) explica essa queda, que acaba sendo, possivelmente, uma subnotificação de casos em virtude da pandemia de Covid-19.

Gráfico 1. Casos de Sífilis Adquirida no Brasil no período de 2017 a 2021*

*Dados até 30/06/2021.

Fonte: Boletim Epidemiológico de Sífilis, 2021.

A maior frequência de casos ocorre entre homens, onde os dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021) nessa categoria refletem o padrão apresentado anteriormente, um ligeiro declínio seguido por uma queda brusca tanto entre homens quanto mulheres. Onde entre homens, cronologicamente de 2017 a 2021, o número de casos se dá da seguinte maneira: 71.816, seguido de um aumento para 94.928 casos, um suave declínio indo para 93.334 e uma queda acentuada, atingindo 72.468 e 40.374 casos. Já entre as mulheres, também de maneira cronológica de 2017 a 2021, a distribuição ocorre da seguinte forma: 50.309 casos, um aumento e uma leve diminuição indo de 64.232 para 62.485, nota-se a queda de casos causada pela subnotificação em 2020 e 2021, atingindo 42.738 e 23.823 casos. Os dados encontram-se ilustrados abaixo pelo Gráfico 2.

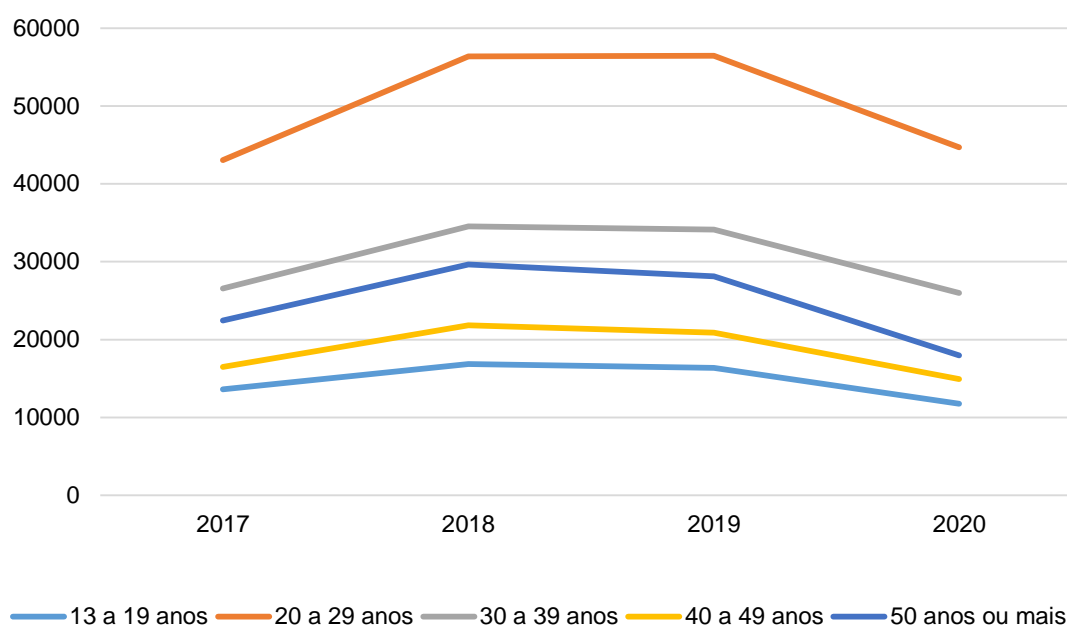
Gráfico 2. Casos de Sífilis Adquirida no Brasil de acordo com o sexo no período de 2017 a 2021*

*Dados até 30/06/2021.

Fonte: Boletim Epidemiológico de Sífilis, 2021.

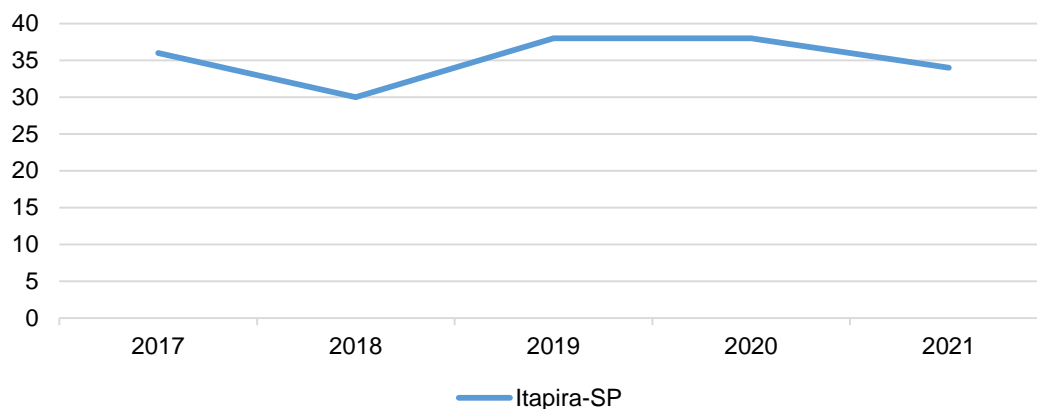
A faixa etária onde se concentram os casos é entre 20 a 29 anos, apresentando o seguinte padrão de casos, cronologicamente entre 2017 a 2020: 43.063 infectados, um aumento seguido de uma estabilidade com 56.365 e 56.450 e, por fim, o início das subnotificações em virtude da pandemia de Covid-19, chegando a 44.708 notificações. A faixa etária com menor incidência é entre 13 a 19 anos tendo a seguinte variação: 13.626, 16.877, 16.384 e 11.749 casos, também em ordem cronológica de 2017 a 2020, como é mostrado pelo Gráfico 3 com dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021). A diferença entre os indivíduos mais afetados com os que estão na segunda colocação, possuindo entre 30 a 39 anos, é explícita; onde as pessoas entre 20 e 29 anos tiveram, nesse período, em média 19.856,75 casos a mais do que as que têm 30 a 39 anos, sendo 2019 a maior variação, com 22.337 casos e 2017 a menor, com 16.516 notificações a mais.

Gráfico 3. Casos de Sífilis Adquirida no Brasil de acordo com faixas etárias no período de 2017 a 2020



Fonte: Boletim Epidemiológico de Sífilis, 2021.

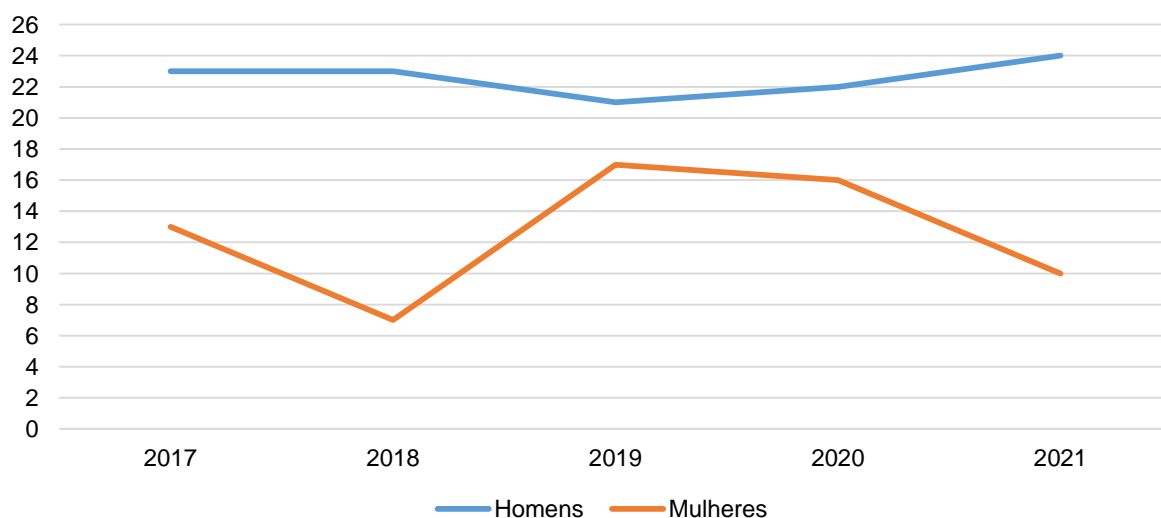
O estudo de SANTOS *et al.* (2021) mostra que cidades pequenas possuem um controle maior e mais efetivo dos casos, entretanto, epidemias devem ser determinadas de acordo com cidades maiores, devido a quantidade maior de pessoas, observando as falhas no sistema contra as ISTs. Segundo os dados do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) (2021), a cidade de Itapira-SP, ilustrada no Gráfico 4, difere-se um pouco do padrão observado no Brasil, visto que de 2017 para 2018 há uma ligeira queda de 36 para 30 casos, seguida por um aumento e uma estabilidade em 2019 e 2020, indo para 39 casos nos dois anos, e uma queda para 34 casos em 2021, observa-se que os dados de 2021 são até 30 de junho.

Gráfico 4. Casos de Sífilis Adquirida em Itapira-SP no período de 2017 a 2021*

*Dados até 30/06/2021.

Fonte: DCCI, 2021.

Quanto ao sexo, também segundo o DCCI (2021), na cidade de Itapira-SP os homens prevalecem com mais casos que as mulheres, espelhando o padrão observado no Brasil, entretanto, a queda causada pelas subnotificações, apontada pelo Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021), só é observada entre as mulheres. Os homens tiveram 23 casos em 2017 e 2018, 21 em 2019, 22 em 2020 e 24 em 2021. Já as mulheres tiveram, respectivamente entre 2017 a 2021, 13, 7, 17, 16 e 10 casos. Esse padrão onde os homens prevalecem com mais casos que as mulheres só não se repete em 2011, onde segundo o DCCI (2021), na cidade houveram 14 casos entre homens e 16 entre mulheres, visto que no Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis (2021), os homens mantiveram mais casos, com 10.990 e as mulheres 7.223. O Gráfico 5 apresenta os dados na cidade de Itapira-SP.

Gráfico 5. Casos de Sífilis Adquirida em Itapira-SP de acordo com o sexo no período de 2017 a 2021*

*Dados até 30/06/2021.

Fonte: DCCI, 2021.

O controle epidemiológico de uma IST, ocorre através de campanhas, como a distribuição de camisinhas, onde o estudo de SANTOS *et al.* (2021) feito analisando os serviços básico de saúde, mostra que a camisinha masculina está totalmente disponível em 85,9% desses serviços enquanto que a camisinha feminina em apenas 62,9%, condizente com a baixa frequência de uso em comparação com a masculina, tanto pela falta de distribuição quanto pelo medo e desconhecimento em relação ao uso de camisinhas femininas.

Esse cuidado em relação ao uso de camisinhas também é importante quando o assunto são transfusões sanguíneas. A população de estudo de ATTIE *et al.* (2021) demonstra que 52,1% dos homens doadores de sangue nunca usam camisinha, enquanto que apenas 20,8% dizem sempre usarem. Já para as mulheres doadoras, 62,1% nunca usam e 12,6% sempre utilizam. Há ainda os que dizem usarem algumas vezes, sendo 27,1% e 25,2% para homens e mulheres, respectivamente. Vale ressaltar que 74,5% da população que alega nunca usar são casados, enquanto que 39,8% se dizem solteiros.

TRATAMENTO

A penicilina veio para facilitar o tratamento da Sífilis, visto que esse era feito com agentes laxativos, calor, pirogênios e até mesmo malarioterapia, um tratamento feito com o agente etiológico da Malária (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b). ROS-VIVANCOS *et al.* (2018) ainda exemplifica as substâncias usadas no tratamento antigamente, sendo elas o mercúrio, o guaiaco, os iodetos, os arsênicos e o bismuto.

A malarioterapia era usada no tratamento de neurosífilis em 1927, onde o Dr. Julius Wagner-Jauregg observou que a febre causada pelo *Plasmodium vivax* matava as bactérias *T. pallidum*, que, como dito, são sensíveis ao calor. Observa-se que 15% dos pacientes submetidos morreram (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b).

O tratamento usando Mercúrio dava-se pela sua potente ação diurética, porém foi bastante controverso, devido à sua alta toxicidade e aos anos que essa terapia requeria, dando origem ao ditado popular “uma noite com Vênus e uma vida com Mercúrio” (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020b; ROS-VIVANCOS *et al.*, 2018).

Atualmente, a Sífilis é tratada com o uso da penicilina, mais especificamente, a Penicilina G Benzatina (PGB), sendo essa uma abordagem padrão com alta eficácia para todos os estágios da doença (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a; GHANEM; RAM; RICE, 2020; TIECCO *et al.*, 2021). Além do mais, segundo FORRESTEL, KOVARIK e KATZ (2020b) e GHANEM, RAM e RICE (2020) não há casos de resistência do *Treponema pallidum* ao antibiótico.

O estágio da doença e gravidez influenciam na posologia, enquanto que em casos de alergia a penicilina deve ser feita a dessensibilização ao fármaco (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Sem gravidez, o tratamento para Sífilis Primária e Secundária em adultos é utilizando uma dose única intramuscular de PGB de 2,4 milhões unidades (GHANEM; RAM; RICE, 2020; ROS-VIVANCOS *et al.*, 2018; TIECCO *et al.*, 2021), que mantém níveis séricos por 21 dias, segundo TIECCO *et al.* (2021), entretanto, para GHANEM, RAM e RICE (2020), esse período é de 7 a 10 dias. Para a Sífilis Latente Precoce é feita com a mesma dosagem de PGB, enquanto que a Latente Tardia é com três doses intramusculares de PGB de 2,4 milhões de unidades cada com uma semana de intervalo entre elas, sendo 500mg de Doxiciclina oral a cada 12 horas por 28 dias uma alternativa (GHANEM; RAM;

RICE, 2020), entretanto ROS-VIVANCOS *et al.* (2018) determinam 14 dias para o tratamento com Doxicilina.

Já durante a gravidez, para Sífilis Primária e Secundária é usada uma dose única intramuscular de PGB de 2,4 milhões de unidades, entretanto, alguns especialistas recomendam uma dose adicional igual uma semana depois. Tanto para a Sífilis Latente Precoce, quanto para a Tardia, o tratamento é o mesmo que para indivíduos que não estejam grávidos (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Manifestações de neurosífilis e sífilis ocular são tratadas com a penicilina G cristalina aquosa, de maneira intravenosa com 3 a 4 milhões de unidades a cada 4 horas ou como infusão contínua, por 10 a 14 dias; uma alternativa é a penicilina G procaína, com uma dose intramuscular de 2,4 milhões de unidades juntamente com 500mg de probenecida oral a cada 6 horas, ambos durante 10 a 14 dias (GHANEM; RAM; RICE, 2020; ROS-VIVANCOS *et al.*, 2018).

Manifestações cardiovasculares e gomatosas, características do período Terciário, requerem três doses intramusculares de PGB de 2,4 milhões de unidades ministradas com uma semana de intervalo entre elas (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

Durante o curso do tratamento, deve-se ter atenção à Reação de Jarish Herxheimer, que acontece quando as espiroquetas que estão sendo destruídas pelos antibióticos liberam lipoproteínas, formam imunocomplexos e ativam cascatas de citocinas, como o TNF alfa e as interleucinas 6 e 8 (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a). Aparecendo entre 55 a 95% dos casos durante a Sífilis Primária e Secundária e rara durante estágios tardios da doença, provavelmente pela não-identificação da reação. Os pacientes apresentam dentro de 24 horas os seguintes sintomas: febre, rigor, náusea, vômito, dor de cabeça, taquicardia, hipotensão e exacerbação das lesões da pele, onde é necessário que médico consiga distinguir entre uma reação alérgica ao medicamento e essa reação. Uma dose maior de espiroquetas aumenta o risco para esse tipo de manifestação (TIECCO *et al.*, 2021). Além disso, pacientes grávidas devem-se atentar a esse acometimento, visto que a indução de parto prematuro é uma realidade (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020a).

CONCLUSÃO

Embora com algumas variações já pontuadas, a cidade de Itapira-SP apresenta, embora que ligeira, a queda de casos nos anos de 2020 e 2021, mesmo fenômeno observado no país, possivelmente devido à pandemia de Covid-19, portanto, a subnotificação é um empecilho na implantação de políticas públicas, visto que são necessárias informações precisas, pois ela impede a visualização da realidade local e identificação dos locais que precisam de atenção.

Assim, conclui-se com esse trabalho que a Sífilis é uma doença que não possui restrição de idade nem sexo, porém permanece mais frequente entre os homens e as pessoas com 20 a 29 anos, além das populações-chaves segundo alguns autores; onde a devida atenção aos multiestágios da doença é fundamental para o diagnóstico, monitoramento epidemiológico e tratamento dessa IST.

REFERÊNCIAS

ATTIE, A. *et al.* Detection and analysis of blood donors seropositive for syphilis. *Transfusion Medicine*, 2021. v. 31, n. 2, p. 121–128. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/tme.12761>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

- BRASIL. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores e Dados Básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros. 2021. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/>. Acesso em: 7 mar. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis 2021. 2021. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2021>. Acesso em: 7 mar. 2022.
- ÇAKMAK, S. K. *et al.* Syphilis: A great imitator. *Clinics in Dermatology*, 2019. v. 37, n. 3, p. 182–191. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.007>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- CASAL, C. A. ; ARAÚJO, E. C.; CORVELO, T. C. . Atualização/ revisão aspectos imunopatogênicos da sífilis materno-fetal: revisão de literatura 1. *Revista Paraense de medicina*, 2012. v. 26, n. 2, p. 2–7. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2012/v26n2/a3212.pdf%0A%09>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- FORRESTEL, A. K.; KOVARIK, C. L.; KATZ, K. A. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020a. v. 82, n. 1, p. 17–28. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.074>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- _____; _____. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020b. v. 82, n. 1, p. 1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.073> Acesso em: 23 mar. 2022.
- GHANEM, K. G.; RAM, S.; RICE, P. A. The Modern Epidemic of Syphilis. *New England Journal of Medicine*, 27 fev. 2020. v. 382, n. 9, p. 845–854. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1901593>. Acesso em: 9 mar. 2022.
- LUO, Y.; XIE, Y.; XIAO, Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021. v. 10, n. February, p. 1–12. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806> Acesso em: 9 maio 2022.
- RADOLF, J. D. *et al.* *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nature Publishing Group*, 2016. v. 14, n. 12, p. 744–759. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.141>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- ROS-VIVANCOS, C. *et al.* Revisión Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy*, 2018. v. 31, n. 6, p. 485–492. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427145/>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- SANTOS, D. *et al.* Weaknesses in primary health care favor the growth of acquired syphilis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2021. v. 15, n. 2, p. 1–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009085>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- TIECCO, G. *et al.* A 2021 update on syphilis: Taking stock from pathogenesis to vaccines. *Pathogens*, 2021. v. 10, n. 11. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10111364>. Acesso em: 9 maio 2022.
- VOUX, A. DE; KIDD, S.; TORRONE, E. A. Reported Cases of Neurosyphilis among Early Syphilis Cases - United States, 2009 to 2015. *Sexually Transmitted Diseases*, 2018. v. 45, n. 1, p. 39–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1097%2FOLQ.0000000000000687>. Acesso em: 23 mar. 2022.