

"Sífilis adquirida: Quadro clínico, diagnóstico, tratamento, monitoramento até cura, prevenção e parcerias sexuais de IST".

Roberto José Carvalho da Silva, MD, PhD
Interlocutor do Programa do Estadual de DST/Aids do
Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids-SP-PE

Conflitos de interesse!
Nenhum

Principais referências:

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) -2020.
- Tratado de dermatologia FITZPATRIK 7 edição-2008.
- Rook's Textbook of Dermatology ninth edition 2016
- Manual para o manejo das doenças sexualmente transmissíveis em pessoas vivendo com HIV, 2011 – SES-SP
- Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections- Management and treatment of specific infections – Syphilis.
- CDC 2015 STD Treatment Guidelines.
- Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana- versão em Português: OMS, 2013/Min. Saúde2014.

Ao final:

- 1-reconhecer as manifestações clínicas,
- 2- conhecer os testes diagnósticos disponíveis,
- 3- saber interpretar o resultado do exame para diagnóstico,
- 4-tratamento e seguimento .

Discussão de caso

**J.R, homem cis, 30 anos, solteiro,
profissional de saúde, queixa-se de **ferida**
no pênis há 7 dias.**

- Não lembra ao certo como a lesão era no início, mas parece que às vezes fica coberta por um discreto fluido claro;
- Não houve trauma precedendo a lesão, que é praticamente indolor e não é pruriginosa;
- Não há sintomas associados e não notou dor ou inchaço na região inguinal;
- Que saiba, não é alérgico a quaisquer medicações;
- Fez uso de creme de neomicina por conta própria;
- É vacinado contra hepatite B (três doses).

- Tem relações sexuais principalmente com homens e, ocasionalmente, com mulheres;
- Nos últimos dois meses teve relações com dois parceiros masculinos com os quais praticou sexo anal e oral, penetrativo e receptivo, sem preservativo;
- Até onde ele sabe, nenhum dos dois últimos parceiros recentes teve sinais ou sintomas de IST;
- Ambos disseram-lhe que tinham testes recentes negativos para HIV.

- Afirma que nunca teve IST no passado, ou qualquer infecção genital, ou lesões de pele e mucosas.
- Tem um teste negativo para HIV realizado há 3 meses e não foi solicitado nenhum teste para outras infecções sexualmente transmissíveis neste período.
- Nega uso de drogas ilícitas, bebe socialmente.

Exame físico geral e genital

Exame físico geral

- ✓ Normal, inclusive exame da cavidade oral, região perianal, inspeção da pele e anexos.



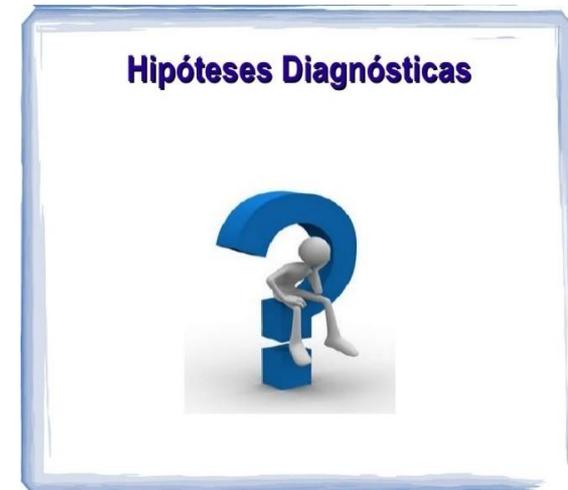
Exame genital

- ✓ Ulceração de borda arredondada, elevada, fundo granuloso, limpo no sulco bálano-prepucial, na face dorsal do pênis
- ✓ Borda endurecida e indolor à palpação
- ✓ Adenopatia inguinal unilateral indolor



Qual sua principal hipótese diagnóstica?

- a. Sífilis primária
- b. Cancro mole
- c. Herpes genital
- d. Nenhum dos acima



O que o levou a formular esta hipótese?

(Pode ter mais de uma alternativa correta)

- a. o aspecto clínico da lesão
- b. a história clínica e sexual
- c. o grau de escolaridade
- d. o estado civil

Características favorecem a hipótese de sífilis primária:

1. história clínica
2. aparência da úlcera é consistente com cancro sifilítico
cancro duro típico: lesão solitária, indolor e indurada
3. paciente reporta alguns dos fatores de risco que têm sido epidemiologicamente associados à sífilis:
 - HSH;
 - Múltiplos parceiros recentes;
 - Sexo anal sem proteção

A história sexual, com vista ao diagnóstico IST, deve averiguar pelo menos os seguintes pontos:

Parcerias sexuais

Práticas sexuais

Prevenção de IST/HIV

Passado de IST

Planejamento e história de gravidez

DEFINIÇÃO

- Doença infecciosa sistêmica
- Evolução crônica
- Agente etiológico: *Treponema pallidum*
- Bactéria Gram negativa espiroquetas
- Alta patogenicidade
- Exclusiva do ser humano - Curável



CLASSIFICAÇÃO

Segundo as manifestações clínicas

- Sífilis primária
 - Sífilis secundária
 - Sífilis latente recente
- Sífilis adquirida recente
(<1 ano de evolução)
- Sífilis terciária
 - Sífilis latente tardia
- Sífilis adquirida tardia
(>1 ano de evolução)



Conhecendo
melhor o
Cancro duro

- Período de incubação: 3 semanas (9 a 90 dias)
- Úlcera indolor (90 a 95% genital), com adenomegalia unilateral não supurativa, discreto, elástico e livre de fixação à pele ou aos tecidos subjacentes.
- A induração é provavelmente a característica mais conhecida, porém não é exclusiva do cancro duro;
- Cerca de 50% das lesões são atípicas;
- Se a infecção ocorre em lesões pré-existentes, como fissuras anais, herpes genital ou balanite, o cancro pode assumir a forma dessas condições;
- Em regra, cura espontaneamente em 3 a 8 semanas;
- Em cerca de um terço dos casos deixa cicatriz atrófica, despigmentada ligeiramente deprimida.

Manifestações Clínicas

Homem

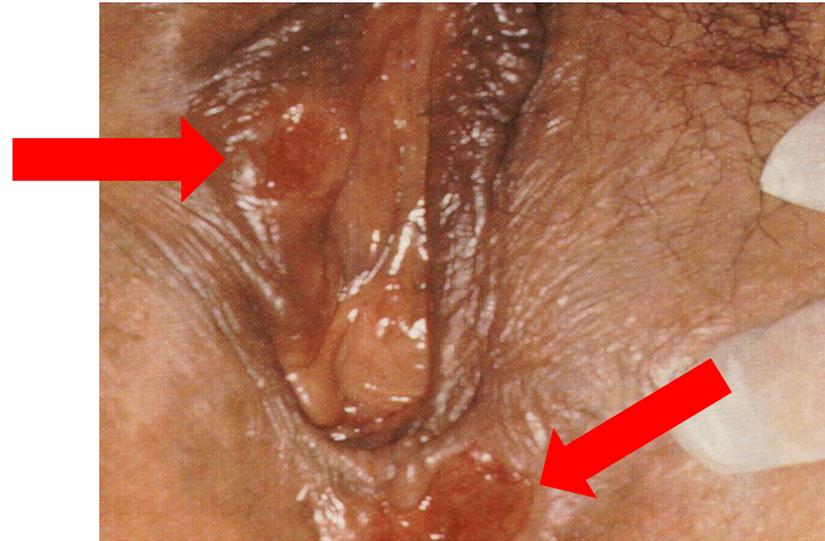
- sulco bálano-prepucial
- glande
- perianal
- boca



Manifestações Clínicas

- **Mulher**

- pequenos lábios
- parede vaginal
- colo uterino (erosão)
- perianal
- boca



Cancro duro intróito. Foto: cortesia Dra. Ariane C. Coelho

- 80-90% das mulheres não percebem a lesão

Nem sempre a lesão inicial da sífilis é o cancro duro típico, portanto o aspecto clínico isoladamente não é suficiente para o diagnóstico definitivo de sífilis primária.



Foto: Braz j infect dis



Foto:IJSA



Foto:IJSA



Foto:IJSA

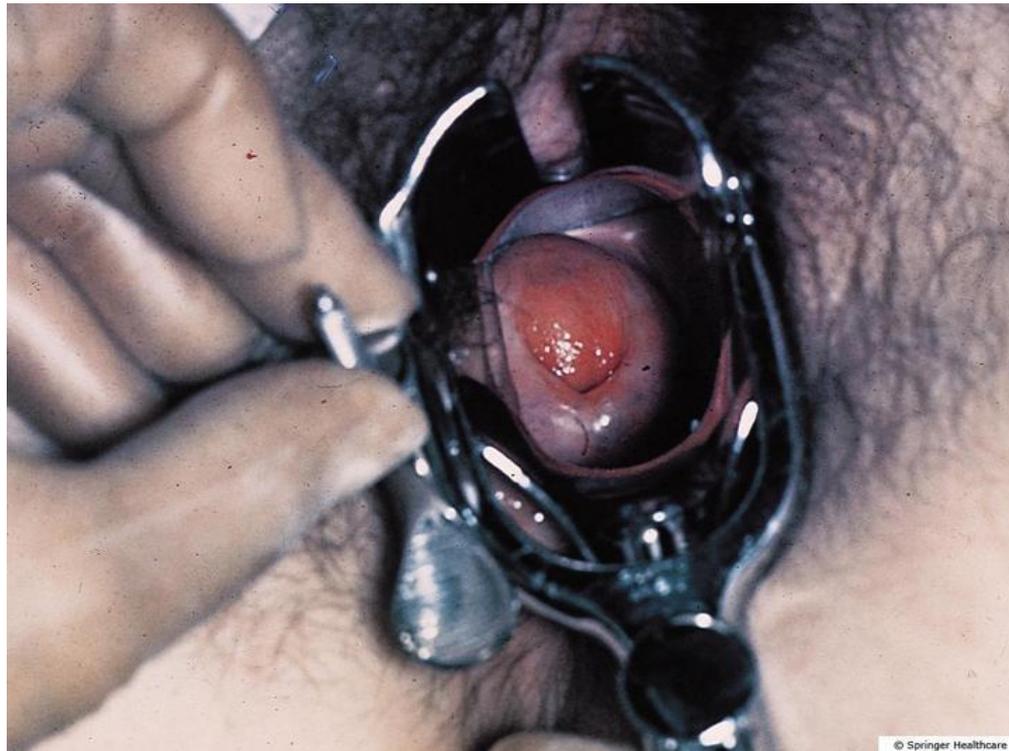


Foto:IJSA



Foto:IJSA

No caso da mulher pode ser no colo do útero e não ser diagnosticado...



...se não for feito exame especular

O cancro duro pode também ser extragenital...



Perianal



Pré-esternal



Lábio



Mamilo



Púbis



Pálpebra



Língua

As principais IST associadas às úlceras genitais



Cancro duro



Herpes genital



Cancro mole



Linfogranuloma venéreo



Donovanose



← Voltando ao caso clínico

Se você tiver recursos laboratoriais, quais dos exames abaixo faria para auxiliar o seu raciocínio clínico?

(Pode haver mais de uma alternativa correta)

- a. Exame direto por microscopia de campo ou IFD ou PCR
- b. Testes sorológicos para HSV -1
- c. Biópsia da lesão para exame AP
- d. Sorologia para clamídia
- e. Testes sorológicos para sífilis

Exame direto

Campo escuro: **Negativo**

Bacteriscópico: **Resultado no dia seguinte**

Testes sorológicos para sífilis

TR: **Reagente para sífilis**

VDRL (urgência): **Não Reagente**

CAMPO ESCURO

- Para examinadores experientes a sensibilidade varia de 79% a 97% e a especificidade de 77% a 100%.
- Resultados falso-negativos devidos à utilização de antibióticos tópicos ou até mesmo pequenas doses de antibióticos sistêmicos podem ocorrer.

VDRL, OU OUTROS TESTES NT

- Só é positivo em 25% dos casos de sífilis primária

Qual a sua conduta terapêutica frente aos resultados laboratoriais?

(pode haver mais de uma alternativa correta)

- a. Tratar exclusivamente sífilis primária
- b. Tratar herpes genital
- c. Tratar donovanose
- d. Aguardar a bacterioscopia
- e. Tratar de acordo com um PCDT cientificamente validado e discutir sobre as parcerias sexuais

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA ^a (EXCETO PARA GESTANTES)	SEGUIMENTO (TESTE NÃO TREPONÊMICO)
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)



<http://www.aids.gov.br/pt-br>

Desmistificar o uso da penicilina



Anafilaxia

- Evento raro
- Ocorre entre 0,5 a 1 por 100.000 por injeções



Comparação

- Vacina contra sarampo: 18,9 por 100.000 doses
- Vacina contra rubéola: 22,4 por 100.000 doses

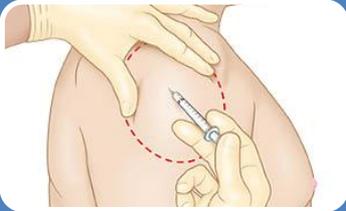


Principal causa de anafilaxia

- Alimentos (*Ewan, 1988; Hollaren, 2002*)

Volume da penicilina G Benzatina (4ml)

Volume máximo de injeção para adultos



Região deltoide (volume de até 1ml)



Região dorso-glútea (volume de até 4 ml)



Região ventro-glútea (volume de até 4 ml)



Região vasto lateral (volume de até 4 ml)

Conduta prática para pessoas em uso de silicone industrial ou que se neguem terminantemente a injeção IM

Avaliar a adesão do paciente às opções terapêuticas:

Caso haja segurança de adesão, tratar com as drogas opcionais padronizadas.

Caso não haja segurança de adesão, com grande risco de falha terapêutica, **em casos de sífilis recente em não gestantes e não HIV**, avaliar o custo/benefício da Azitromicina 2g, VO, em dose única supervisionada.

Restrições: existem trabalhos na literatura internacional demonstrando resistência microbiana do *Treponema pallidum* à Azitromicina em alguns estados dos EUA.

Você fez tratamento, segundo o PCDT do Ministério da saúde, para úlcera genital aguda, sem história ou evidência de vesículas.

O que fazer em relação aos exames laboratoriais?

- a. Nada mais, pois o paciente já recebeu tratamento.
- b. Repetir o VDRL após 3 semanas, pois pode ter sido falso negativo.
- c. Repetir o campo escuro e a bacterioscopia o mais rápido possível.
- d. Solicitar um teste não treponêmico diferente do VDRL.

Sabe-se que o preservativo de látex continua sendo a forma mais eficaz de prevenção para IST.

Que estratégia você usaria com o paciente?

(pode ter mais de uma alternativa correta)

- a. Não comenta a não ser que ele toque no assunto.
- b. Aproveita a oportunidade para discutir sobre a cadeia de transmissão da sífilis e outras IST.
- c. Enfatiza que caso não use o preservativo vai acabar adquirindo HIV.
- d. Encaminha para a equipe de aconselhamento se houver no serviço.
- e. Discute sobre as dificuldades que o paciente tem para usar o preservativo.

O que fazer em relação as parcerias sexuais ?

- a. Não é necessário convocá-los pois não tiveram contato sexual na vigência da úlcera genital.
- b. Convocar as parcerias sexuais dos últimos 90 dias que precederam o aparecimento da úlcera genital.
- c. Receitar penicilina na mesma dosagem e enviar para os parceiros por intermédio do paciente.
- d. Convocar apenas os 2 últimos parceiros sexuais.
- e. Todos os parceiros que atenderem à convocação devem ser testados para sífilis, mas só serão tratados os que tiverem teste sorológico reagente.

Condições clínicas e tempo de contato para comunicação das parcerias sexuais

Organização Mundial de saúde, 2005	Sífilis primária	Sífilis secundária	Latente Recente
A partir do diagnóstico	90 dias	6 meses	12 meses

1-Contato sexual com pessoa com sífilis primária, secundária ou latente precoce nos 90 dias anteriores ao diagnóstico:

Tratar presumivelmente para sífilis inicial, mesmo se os resultados do teste sorológico forem negativos.

2-Contato sexual com pessoa com diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente precoce > 90 dias antes do diagnóstico:

Se os resultados dos testes sorológicos não estiverem imediatamente disponíveis e o acompanhamento é incerto → **Tratar presumivelmente para sífilis precoce.**

Se os testes sorológicos forem negativos → **nenhum tratamento é necessário.**

Se os testes sorológicos forem positivos → **o tratamento deve ser baseado na avaliação clínica e sorológica e no estágio da sífilis.**

3-Em áreas ou populações com altas taxas de sífilis:

Parceiros sexuais de pessoas com sífilis latente tardia que têm altos títulos de teste não treponêmico (ou seja, > 1:32), porque altos títulos podem ser indicativos de sífilis precoce.

Tratamento presuntivo desses parceiros devem ser tratados como se o caso índice tivesse sífilis inicial.

4-Parceiros sexuais de longo prazo de pessoas com sífilis latente tardia devem ser avaliados clínica e sorologicamente para sífilis e tratados com base nos achados da avaliação.



Voltando ao caso clínico

Retorno em 30 dias sem lesão

- Bacterioscopia: **negativa**
- Sorologias para HIV, Hepatite C: **não reagentes**
- Colhido novo VDRL e HIV (**janela**)

Novo retorno em 30 dias

- VDRL: **+ 1/16**
- HIV: **não reagente**

O caso está encerrado?

- Para o seguimento, os testes não treponêmicos devem ser realizados mensalmente nas gestantes e, no restante da população (incluindo PVHIV), a cada três meses no primeiro ano;
- A pessoa tratada com sucesso pode ser liberada de novas coletas após um ano de seguimento pós tratamento;
- O monitoramento é fundamental para classificar a resposta ao tratamento, identificar possível reinfecção e definir a conduta correta;
- Didaticamente, a resposta ao tratamento foi classificada em:
Resposta imunológica adequada

Reativação e/ou reinfecção

Resposta imunológica adequada

- O teste não treponêmico: não reagente ou uma queda em duas diluições em até 6 meses para sífilis recente e duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia.

Tempo Pós-tratamento	Média de redução esperada do título em relação ao diagnóstico inicial	Exemplo
3 meses	4 vezes	1:64 para 1:16
6 meses	8 vezes	1:64 para 1:8
2 anos	+ 8 vezes	1:64 para <1:8

Evolução esperada em 75% dos pacientes tratados com penicilina, sem coinfeção pelo HIV

Percentual de reatividade nos testes não treponêmicos no monitoramento da Sífilis

Alguns autores já relataram que o teste permaneceu reagente nas seguintes percentagens, conforme o período de progressão da doença em que foi feito o tratamento:

Tempo	6 meses	12 meses	30 meses
Pacientes tratados com sífilis primária	16,5%	11,4%	6,6%
Pacientes tratados com sífilis secundária	27,6%	17,0%	8,4%



A infecção pelo *Treponema pallidum* não confere imunidade, por isso um indivíduo pode contrair sífilis tantas vezes quantas for exposto ao agente etiológico.

Reativação e/ou reinfecção

- Não redução em duas diluições no intervalo de **seis meses (sífilis recente, primária e secundária)** ou **12 meses (sífilis tardia)** após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para >1:8; ou de 1:128 para >1:32);
- Aumento da titulação em duas diluições ou mais (ex.: de 1:16 para 1:64; ou de 1:4 para 1:16);
- Persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos.

Não diminui título em quatro vezes dentro de 6-12 meses após a terapia para sífilis primária ou secundária.

15% a 20% das pessoas com sífilis primária e secundária tratadas com a terapia recomendada não atingirão o declínio de quatro vezes no título não treponêmico usado para definir a resposta em 1 ano após o tratamento.

A resposta sorológica ao tratamento estar associada a fatores: incluindo o estágio da sífilis da pessoa (os estágios iniciais são mais propensos a cair quatro vezes e se tornarem negativos) e os títulos iniciais de anticorpos não treponêmicos (os mais baixos têm menos probabilidade de cair quatro vezes do que os títulos mais altos).

O manejo ideal de pessoas que apresentam declínio de menos de quatro vezes nos títulos após o tratamento da sífilis não está claro. Devem receber acompanhamento clínico e sorológico adicional e ser avaliadas quanto à infecção pelo HIV. Se o acompanhamento adicional não puder ser garantido, o retratamento é recomendado.

Como a falha do tratamento pode ser neurosífilis não reconhecida, o exame do LCR pode ser considerado em tais situações.

Para o retratamento: penicilina G benzatina 2,4 milhões UI IM por 3 semanas, a menos que o exame do LCR indique a presença de neurosífilis.

Os títulos sorológicos podem não diminuir, apesar de um exame negativo do LCR e de um curso repetido de terapia. Nessas circunstâncias, embora a necessidade de terapia adicional ou exames repetidos do LCR não seja clara, geralmente não é recomendada.



Sífilis secundária

DISCUSSÃO DE
CASO

- Um jovem com lesões assintomáticas pelo corpo há sete dias
- Referia febre baixa um dia antes do início do quadro, que melhorou com o uso de dipirona
- Referia relações sexuais com a namorada, que usava anticoncepcional
- Negava drogadição e uso de outras medicações
- Ao exame físico foram observadas lesões, semelhantes às apresentadas, por todo o corpo



- Nenhuma outra alteração foi detectada

Qual das combinações abaixo é possível?

...o caso exposto com...

- a) VDRL 1/16 e TPHA (-) deve tratar-se de sífilis secundaria
- b) VDRL 1/2 e TPHA (+) deve tratar-se de sífilis secundaria
- c) VDRL (-) e TPHA (+) deve tratar-se de sífilis latente
- d) VDRL (-) e TPHA (+) deve tratar-se de farmacodermia
- e) VDRL 1/128 e TPHA (+) deve tratar-se de farmacodermia

Qual das combinações abaixo combinações possível?

...o caso exposto com...

a) VDRL 1/16 e TPHA (-) deve tratar-se de sífilis secundária

Não é possível, pois trata-se de um VDRL falso positivo (não confirmado pelo TPHA)

Qual das combinações abaixo combinações possível?

...o caso exposto com...

b) VDRL 1/2 e TPHA (+) deve tratar-se de sífilis secundária

Não é possível, pois o VDRL é sempre elevado (geralmente $\geq 1:64$) na sífilis secundária

Qual das combinações abaixo combinações possível?

...o caso exposto com...

c) VDRL (-) e TPHA (+) deve tratar-se de sífilis latente

Não é possível, pois a sífilis latente não apresenta lesões (é assintomática)

Qual das combinações abaixo combinações possível?

...o caso exposto com...

e) VDRL 1/128 e TPHA (+) deve tratar-se de farmacodermia

Não é possível afastar sífilis secundária com a combinação de VDRL elevado e TPHA (+), já que a sífilis pode mimetizar farmacodermia.

Qual das combinações abaixo combinações possível?

...o caso exposto com...

d) VDRL (-) e TPHA (+) deve tratar-se de farmacodermia

É a única combinação possível, pois o **TPHA + não** indica necessariamente atividade da sífilis e o quadro clínico é compatível com farmacodermia (lesões em alvo do eritema multiforme)

OBS: o VDRL pode ser negativo na sífilis secundária pelo prozona ou na coinfeção com HIV

**Como se apresenta
a sífilis secundária?**

Diagnóstico clínico

latência

6 a 8 semanas

Importante: os testes serológicos são sempre positivos em pessoas imunocompetentes

Testes não treponêmicos com títulos elevados

Exantema maculopapular, eritematocúprico, não pruriginoso, simétrico + sintomas gerais em decorrência da disseminação sanguínea, que evolui em surtos e dura meses



Roséola

Limitações

Inúmeras formas de apresentação, que imitam e se confundem com várias outras dermatoses.

Manifestação mais comum: erupção pápuloescamosa generalizada-80%.

Manifestações Clínicas



Manifestações Clínicas



Sifílides papulo-eritematosa



Sifílides papulosa descamativa



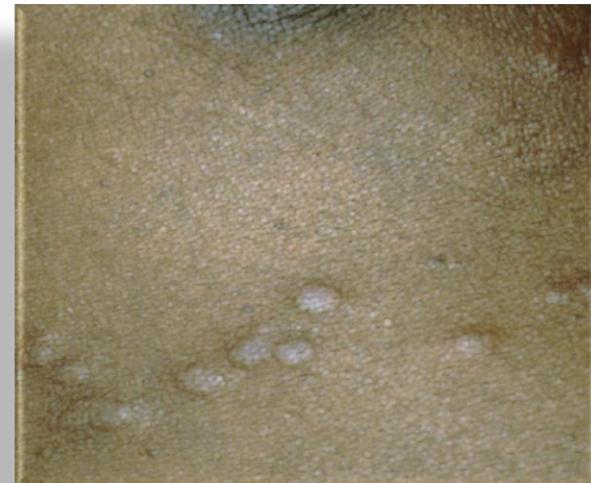
Sifílides papulosa descamativa



Sifílides papulosa anulares



Sifílides papulosas acneiformes



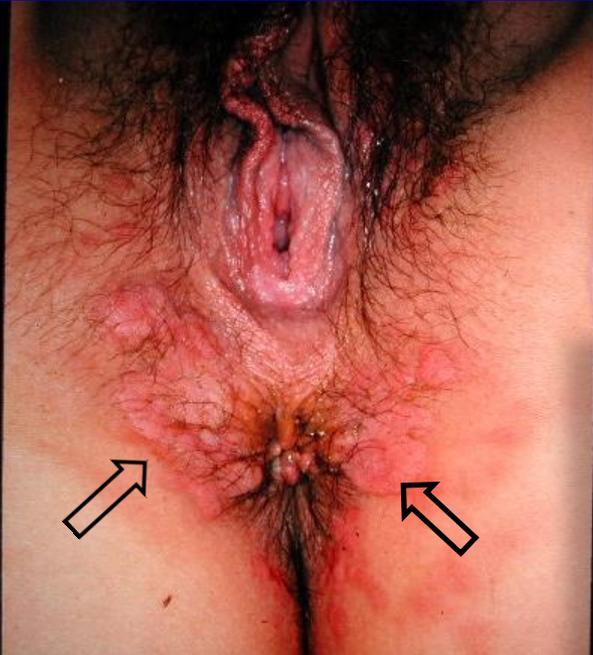
Sifílides papulosas lenticular

Manifestações Clínicas



Placas mucosas

Manifestações Clínicas

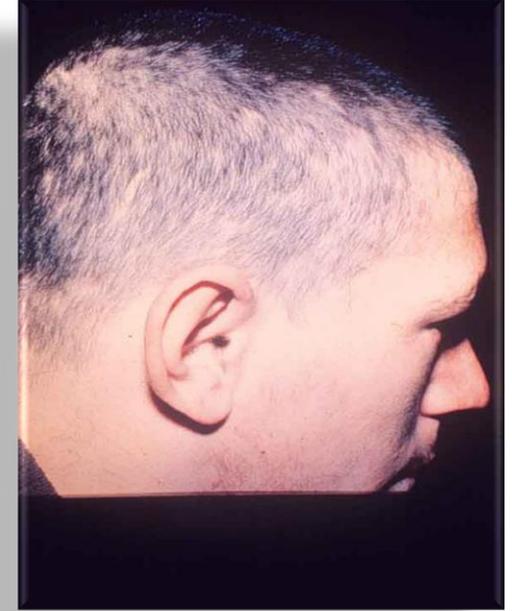


Condilomas planos perianais
Foto: cortesia Dr . R. Shiratsu



Condilomas planos
Foto: cortesia Dra Ariane C. Coelho

Manifestações Clínicas



Diagnósticos diferenciais mais relevantes



P. rósea



Condiloma HPV



E. Drogas



S. Reiter (balanite seca)



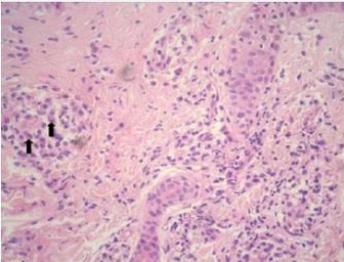
Psoríase gutata



Erupção viral

**Como se confirma
o diagnóstico de
sífilis secundária?**

Diagnóstico laboratorial na fase secundária

Exame direto da lesão	Testes sorológicos	
<p>•Campo escuro Sensibilidade (74% - 86%)</p> <p>•Imunofluorescência Direta Sensibilidade >90%</p> <p>•PCR Sensibilidade 95,8%</p> <p>•Anátomopatológico Dilatação de vasos sanguíneos com proliferação endotelial e infiltrado perivascular com numeroso plasmócitos.</p> 	Treponêmicos	Não Treponêmicos
	<p>FTA-abs Sensibilidade 100%</p> <p>TPHA Sensibilidade 100%</p> <p>Outros: Imunoenzimático, ELISA, Quimioiluminescência para <i>T. pallidum</i> <i>Testes Rápidos</i></p>	<p>VDRL Sensibilidade 100%</p> <p>RPR Sensibilidade 100%</p> <p>Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST)</p>

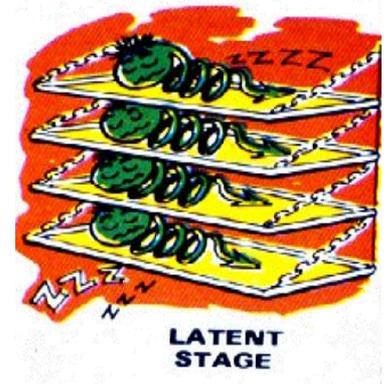
Tratamento

Sífilis secundária	Esquema principal	Alternativo	Seguimento (TNT)
	<p>Penicilina G Benzatina 1,2 mi de UI, IM, em cada glúteo (dose única)</p> <p>Total 2,4 milhões</p>	<p>Doxiciclina 100mg, VO, de 12 em 12 horas por 15 dias</p>	<p>Trimestral</p>

Como se apresenta a sífilis latente?

Sífilis Latente

- Ausência de sintomas ou sinais clínicos
- 1º. ano - 25% intercalam secundarismo / período latência
- É dividida em relação ao tempo decorrido da infecção:
 - Sífilis Latente Recente: menos de 1 ano
 - Sífilis Latente Tardia: mais de 1 ano



Como se faz o diagnóstico da sífilis latente?

Habitualmente por investigação sorológicas:

- Durante o pré-natal
- Em portadores de IST
- Em PVHIV
- Em vítimas de abuso sexual
- Na profilaxia pós-exposição HIV (PEP)
- Nos hemocentros
- Nas populações mais vulneráveis, como pessoas em situação de rua e privados de liberdade

Nos testes não treponêmicos:

Técnica	Testes
Floculação	VDRL (<i>Venereal Disease Laboratory</i>) RPR (<i>Rapid Test Reagin</i>) USR (<i>Unheated Serum Reagin</i>) TRUST (<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>)
Aglutinação	Testes Rápidos – TR
Imunoenzimáticos (ELISA)	ELISA (<i>Enzyme – linked immunossorbent assay</i>)
Imunocromatográficos	Testes Rápidos – TR

Nos testes treponêmicos:

Técnica	Testes
Imunofluorescência indireta	FTA-abs (<i>Fluorescent treponemal antibody absorption</i>)
Hemaglutinação	MHA-TP (<i>microhemaglutinação para Treponema pallidum</i>)
Aglutinação de partículas	TPPA (<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>)
Imunoenzimáticos e suas variações	ELISA (<i>Enzyme-linked immunossorbent assay</i>), CMIA (<i>Ensaio imunológico quimioluminescente magnético</i>)
Imunocromatografia	Testes rápidos
Testes moleculares	Reação de amplificação do DNA da bactéria como a PCR (<i>Reação em Cadeia da Polimerase</i>)

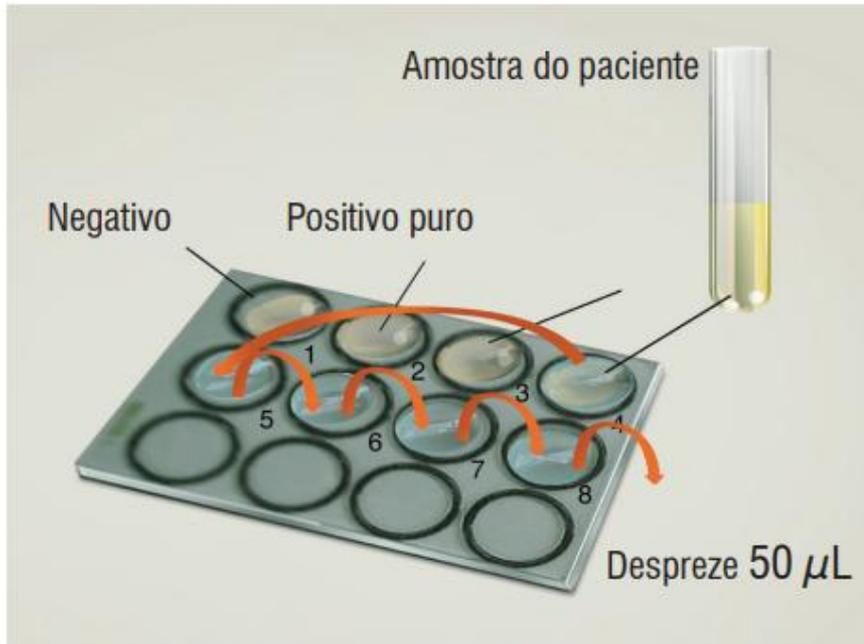


Figura 7a – Diluição da amostra em lâmina.

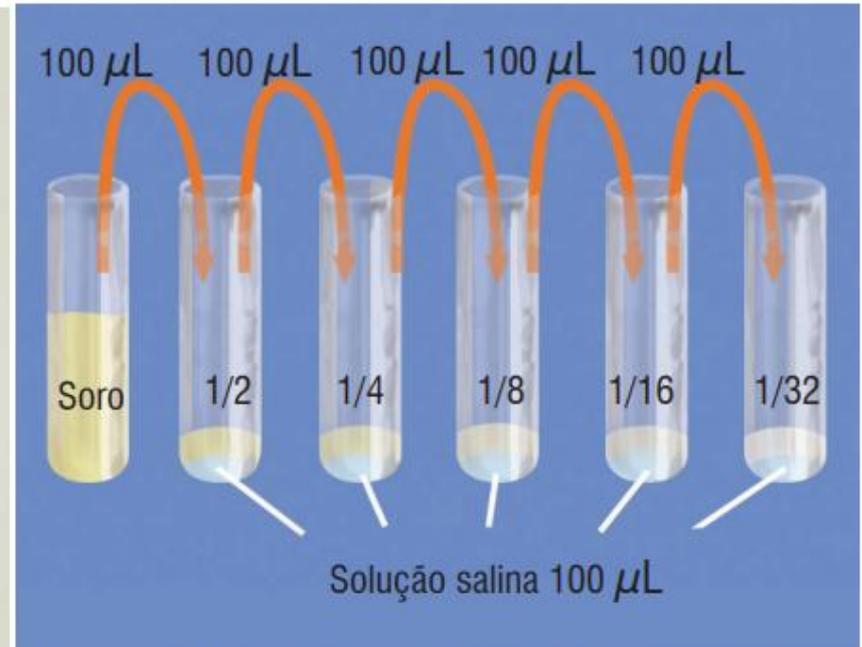
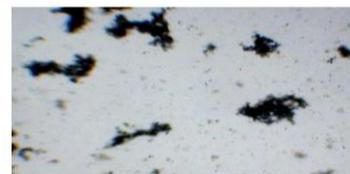


Figura 7b – Diluição da amostra em tubos

Resultado VDRL



Reação negativa



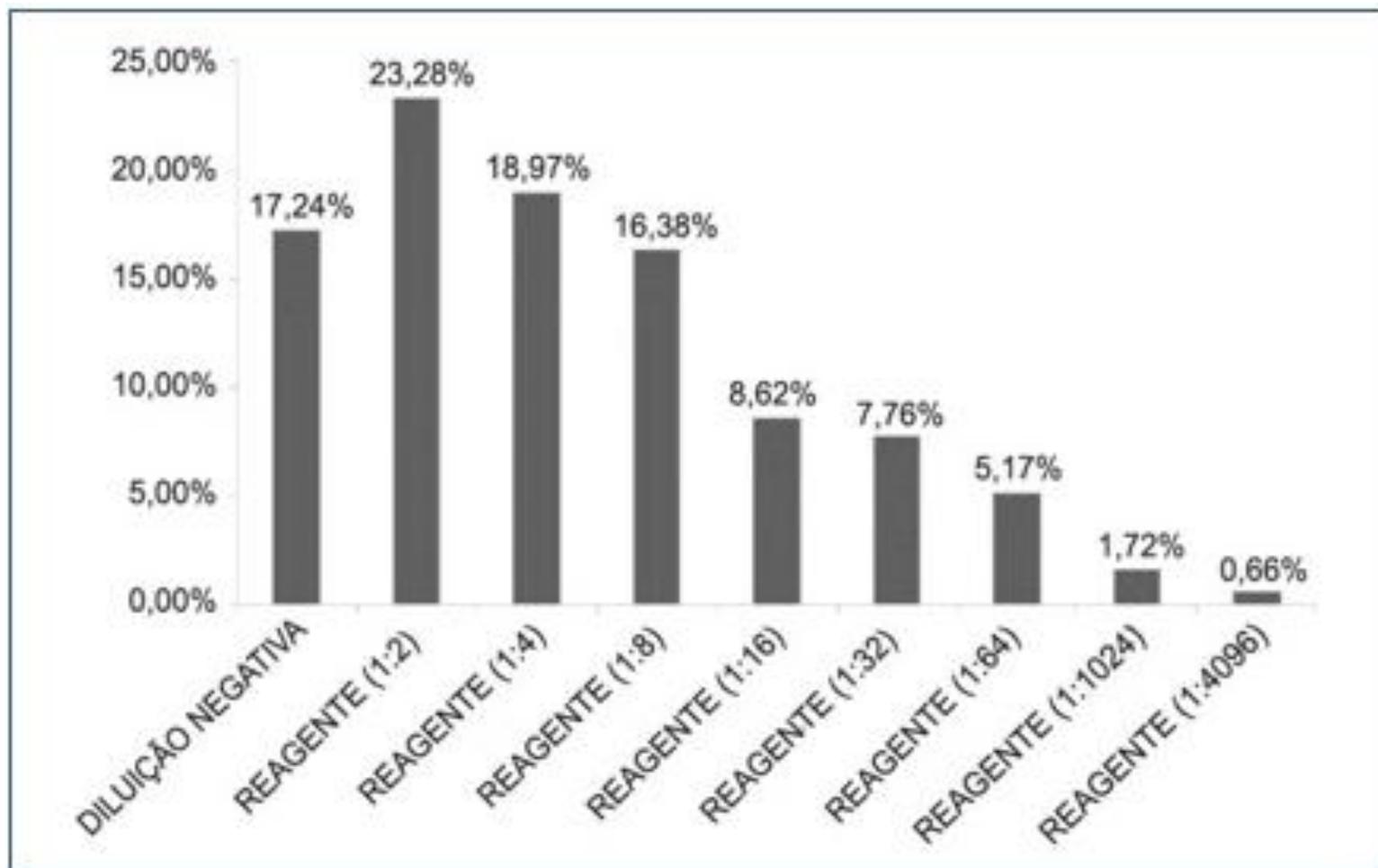
Reação positiva

Microscópio óptico 100x

TÍTULO x DILUIÇÃO

Quando os títulos da amostra diminuem em duas diluições (ex.: de 1:64 para 1:16), isso significa que o título da amostra caiu quatro vezes. Isso porque a amostra é diluída em um fator 2; logo, uma diluição equivale a dois títulos. Para realizar um teste não treponêmico, são feitas várias diluições da amostra. A última diluição que ainda apresenta reatividade permite determinar o título (ex.: amostra reagente até a diluição 1:16 corresponde ao título 16).

No Brasil, a maioria dos laboratórios libera o resultado na forma de diluição.



Cenci J et al., 2019

Tratamento

Latência	Esquema principal	Alternativo	Seguimento (TNT)
Sífilis latente recente	Benzilpenicilina benzatina 1,2 milhão de UI, IM, em cada glúteo (dose única) Total 2,4 milhões	Doxiciclina 100mg, VO, de 12 em 12 horas por 15 dias	Trimestral
Sífilis latente tardia ou ignorada	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas. Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, VO, de 12 em 12 horas por 30 dias	Trimestral

Notas: A regra é que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deve ser reiniciado (WHO,2016).

Os testes sorológicos não treponêmicos quantitativos repetir aos 6, 12 e 24 meses.

Um exame de LCR deve ser realizado se

- 1) um aumento sustentado (> 2 semanas) de quatro vezes ou mais no título for observado,
- 2) um título inicialmente alto ($\geq 1: 32$) não diminuir pelo menos quatro vezes dentro de 12-24 meses de terapia , ou
- 3) desenvolvimento de sinais ou sintomas atribuíveis à sífilis.

Nessas circunstâncias, os pacientes com anormalidades no LCR devem ser tratados para neurosífilis.

Se o exame do LCR for negativo, deve ser administrado um novo tratamento para sífilis latente.

Os títulos sorológicos podem não diminuir, apesar de um exame negativo do LCR e de um curso repetido de terapia, especialmente se o título não treponêmico inicial for baixo ($< 1: 8$); nessas circunstâncias, a necessidade de terapia adicional ou exames repetidos do LCR não está clara, mas geralmente não é recomendada.

Como se apresenta
a sífilis terciária?

Cutânea

Diagnóstico clínico

Apenas 1/3 dos pacientes com sífilis primária evoluem para o terciarismo, a maior parte entre 3 e 7 anos após a resolução do secundarismo.

Sífilis Tardia Cutânea Benigna

Nodular



Psoriasiforme



Gomosa



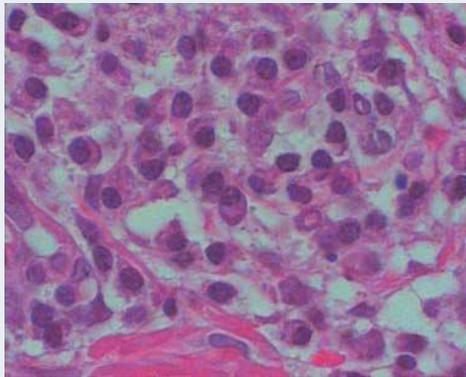
Como se confirma
o diagnóstico de
sífilis terciária?

Diagnóstico laboratorial

Exame direto da lesão

Anátomopatológico:

Infiltrado dérmico linfo-plasmocitário com pequenos granulomas e ilhas de células epitelióides entremeadas por céls gigantes multinucleadas.



Testes sorológicos

Treponêmicos

FTA-abs
Sensibilidade 97%

TPHA
Sensibilidade 96%

Outros:
Imunoenzimático,
ELISA,
Quimioiluminescência
para *T. pallidum*
Testes Rápidos

Não Treponêmicos

VDRL
Sensibilidade 71%

RPR
Sensibilidade 73%

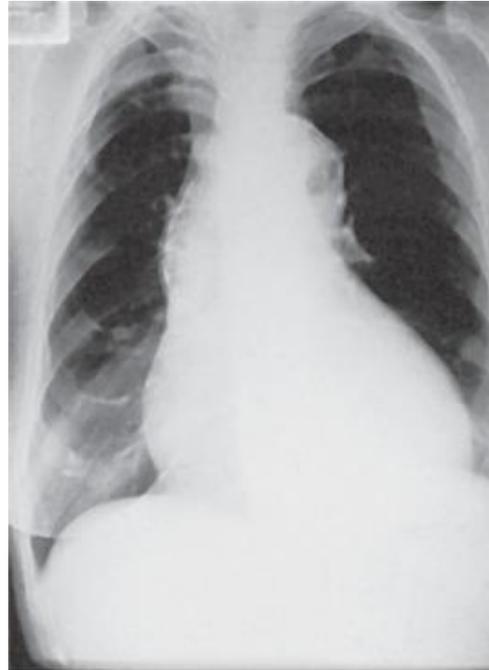
Toluidine Red
Unheated Serum Test
(TRUST)

OBS: Pode ser difícil diferenciar por anátomopatológico a **sífilis nodular do Lúpus vulgare** a **Gomosa do escrofuloderma** (TB ganglionar)

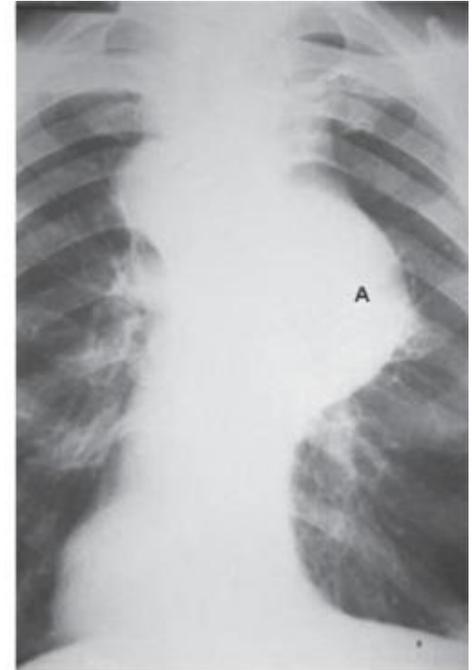
Sífilis cardiovascular

Cardiovascular (aparece após 10 a 30 anos de evolução):

- **Aneurisma da aorta**
- **Insuficiência aórtica**
- **Estenose coronária**



(a)



(b)

Rook's Textbook of Dermatology 9e © 2016 John Wiley & Sons, Ltd

- (a) RX de tórax mostrando aorta dilatada com calcificação linear na parede da aorta ascendente
- (b) RX de tórax mostrando um inchaço aneurismático (A) da aorta ascendente.

SÍFILIS OCULAR

- A sífilis ocular é muito rara e não há sinais patognomônicos
- Ocorre principalmente durante os estágios **secundário** e **terciário**
- As características externas incluem **madarose**, **esclerite** e **ceratite intersticial**
- **Uveíte** e **coriorretinite** são raras mas sérias e levam à cegueira
- As características **neuro-oftálmicas** incluem **pupilas de Argyll Robertson**, **lesões do nervo óptico** e **paralisias do terceiro e sexto nervos cranianos**.

O tratamento da sífilis ocular
(comprometimento interno) é igual ao
da neurosífilis, mesmo com LCR
normal.

Johns Hopkins

Como se faz o tratamento da sífilis terciária?

Tratamento

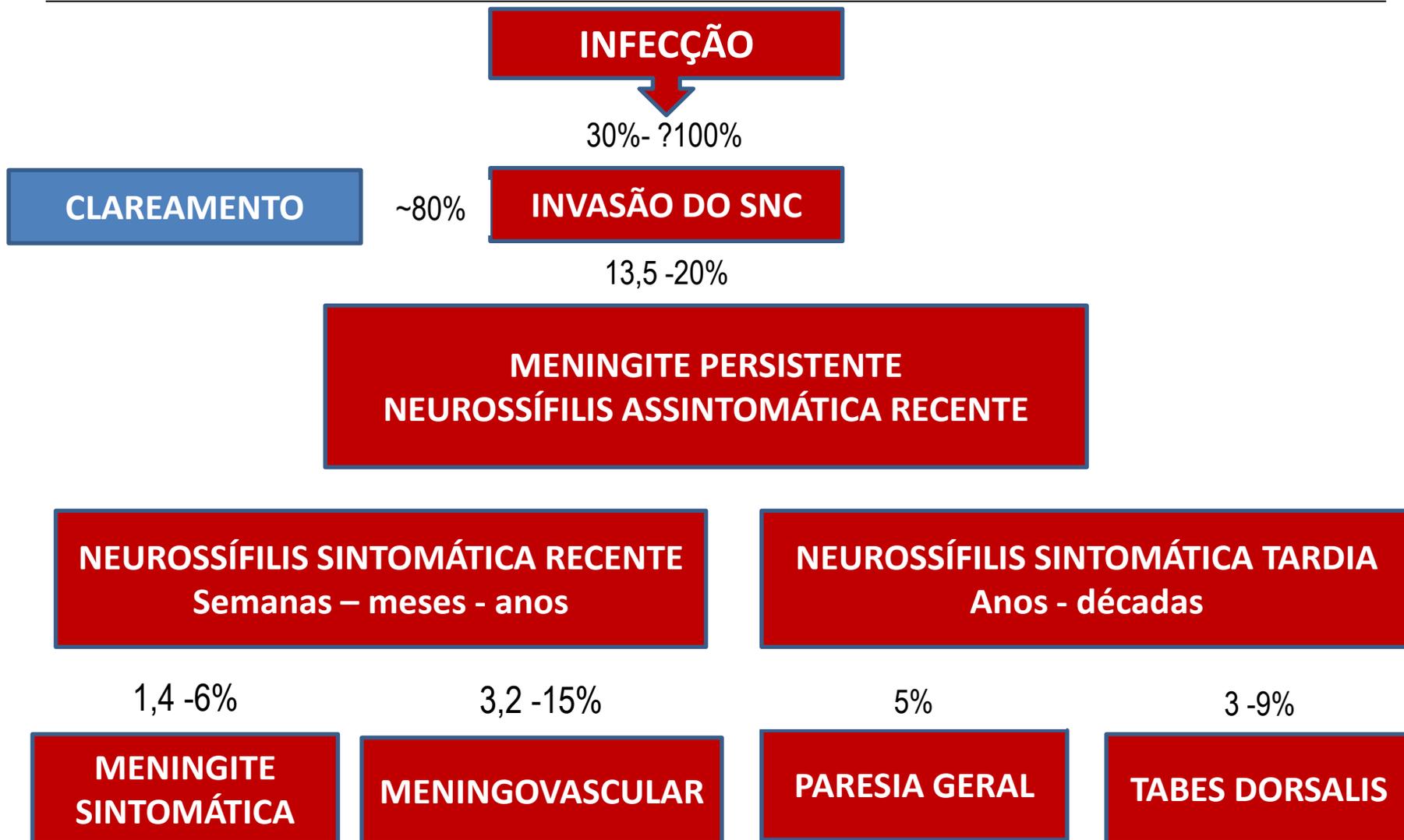
Sífilis	Esquema principal	Alternativo	Seguimento (TNT)
Sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas. Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, VO, de 12 em 12 horas por 30 dias	Trimestral

Exceto neurosífilis

Notas: A regra é que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deve ser reiniciado (WHO,2016).

Neurossífilis

História natural da neurosífilis



- **A neurosífilis assintomática** precede o desenvolvimento de doença clinicamente aparente e responde por um terço de toda a neurosífilis.
- Ocorre em 10% daqueles com doença latente e tem um pico de incidência em 12-18 meses após a infecção;
- Reverte espontaneamente em cerca 70% dos pacientes.

- Envolvimento ocular (uveíte, paralisia de nervos cranianos)
- Envolvimento auditivo
- Paresia geral
- Deficiência cognitiva
- Mudanças de comportamento
- Demência
- Depressão
- Mania
- Psicose com alucinações visuais ou auditivas
- Dificuldades de memória
- Confusão mental
- Meningite sífilítica
- Lesão meningovascular: acometimento isquêmico principalmente cápsula interna, artéria cerebral média, carótida, artéria basilar, artéria cerebral posterior, vasos cerebelares
- Tabes dorsalis
- Goma sífilítica
- Epilepsia

- **É baseado na combinação de achados clínicos, alterações do LCR e no resultado do VDRL no LCR** (Devido à baixa sensibilidade, o RPR não é recomendado)
- Em relação aos **testes treponêmicos**, não se recomenda na rotina, no atual cenário epidemiológico brasileiro de alta prevalência (**Valor preditivo Negativo baixo, ou seja, um resultado não reagente não exclui a doença**)
- Em relação à **análise do LCR**, é raro encontrar pacientes com neurosífilis que não apresentem pleocitose, sendo o aumento linfomonocitário o mais comum.
- Níveis de **proteína no LCR não são nem sensíveis nem específicos** para neurosífilis, mas sua normalização é importante para o monitoramento pós tratamento

- Presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos.
- Em caso de evidência de sífilis terciária ativa.
- Após falha ao tratamento clínico sem reexposição sexual.
- **PVHIV** CD4 <350 e VDRL_≥ 1:32 (Manual para o manejo das doenças sexualmente transmissíveis em pessoas vivendo com HIV, 2011 – SES-SP).

Devem ser tratados todos os pacientes infectados com sífilis que apresentem:

- **VDRL reagente no LCR**, independentemente da presença de sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares.
- **VDRL não reagente no LCR**, com alterações bioquímicas no LCR com sinais e sintomas neurológicos e/ou oculares e/ou achados de imagem do SNC característicos da doença, desde que os achados não possam ser explicados por outra doença.

Como se faz o tratamento da neurosífilis?

Fase	Esquema principal	Alternativo	Seguimento (TNT)
Neurossífilis	Penicilina G Cristalina 18 a 24 mi de UI, por dia, EV, em doses de 3 a 4 mi UI a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2 g, IV ou IM, 1xdia, por 10 a 14 dias. (pode ser usada em gestante)	Exame do LCR de 6/6 meses até normalizar

- Devem ser submetidos a punção liquórica após seis meses do término do tratamento.
- Na persistência de alterações do LCR, recomenda-se o retratamento e punções em intervalos de seis meses, até a normalização da celularidade e VDRL não reagente.
- Em PVHIV, essa resposta pode ser mais lenta, sendo necessária uma avaliação caso a caso.
- A normalização do VDRL (queda da titulação em pelo menos duas diluições ou sororreversão) **pode ser um parâmetro** a ser considerado como **resposta terapêutica**, principalmente **em um cenário de indisponibilidade de realização da punção lombar**.

Reações ao tratamento da sífilis

Jarisch-Herxheimer



Reação aguda febril com dor de cabeça, mialgia e aparente piora do quadro, habitualmente benigna com resolução em 24h.

Manejo: Apenas antitérmico

Atenção!

Devido ao cenário epidemiológico atual, **recomenda-se tratamento imediato, com benzilpenicilina benzatina, após apenas um teste reagente para sífilis (treponêmico ou não treponêmico) para as seguintes situações (independentemente da presença de sinais e sintomas de sífilis):**

- Gestantes
- Vítimas de violência sexual
- Pessoas com chance de perda de seguimento
- Pessoas com sinais/sintomas de sífilis primária ou secundária

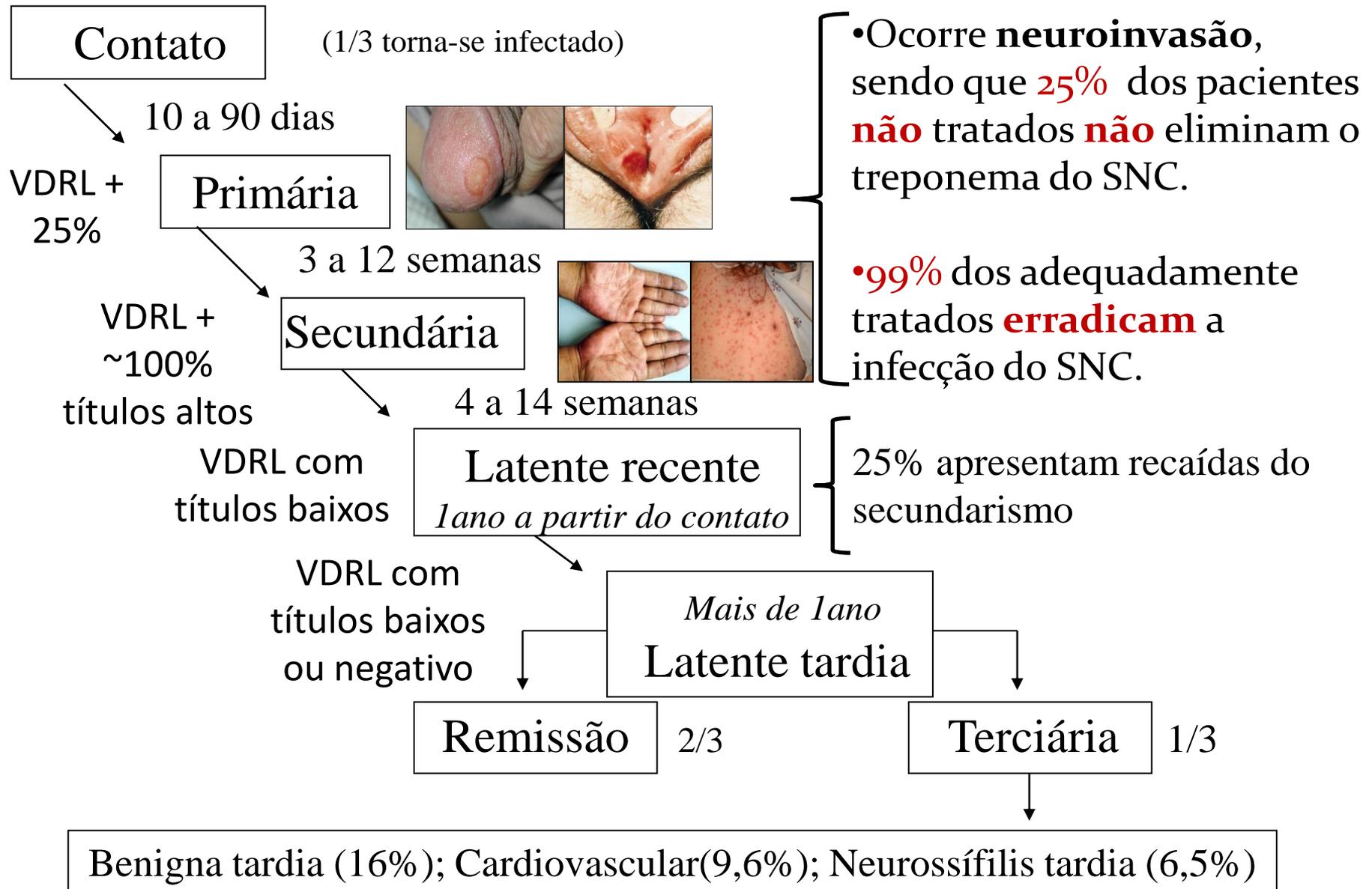
Coinfecção Sífilis - HIV

O curso clínico da sífilis pode ser alterado pela coinfeção HIV, com a ocorrência de manifestações atípicas ou mais agressivas, tais como:

- Cancros múltiplos e profundos ou atípicos, com resolução mais lenta;
- Maior concomitância de lesões primárias e secundárias;
- Maior frequência de secundarismo, com sintomas constitucionais mais exuberantes e lesões cutâneas mais agressivas;
- Predisposição para o desenvolvimento de lesões oftálmicas e neurológicas.

- Todas as pessoas com HIV e sífilis devem ser submetidas a um exame neurológico minucioso.
- Em caso de sinais ou sintomas oculares e/ou neurológicos, a consulta com especialista não deve ser retardada e a punção lombar passa a ser uma imposição diagnóstica.

História natural (doença não tratada)



Quem e quando testar para sífilis

1-Sempre

- Pessoas com episódios de exposição sexual sem uso de preservativo
- Situação de violência sexual;
- Diagnóstico de outras IST;
- Parceria(s) sexual(is) com diagnóstico de sífilis;
- Pessoas com sinais clínicos de sífilis:
 - Úlcera anogenital sem causa aparente
 - Linfadenopatia generalizada/localizada sem causa determinada;
 - Sinais de sífilis secundária: erupção cutânea(palmar e plantar), leões orais, vegetantes, Alopecia em clareira, sintomas gerais(febre,mal-estar, cefaleia, astenia);
- Gestantes, puérpera e mulheres com abortamento espontâneo/natimorto.
- Situações em que a avaliação clínica demonstra necessário.

2-Anualmente:

- Adolescente/jovens ≤ 30 anos, com vida sexual ativa.

3-A cada 6 meses:

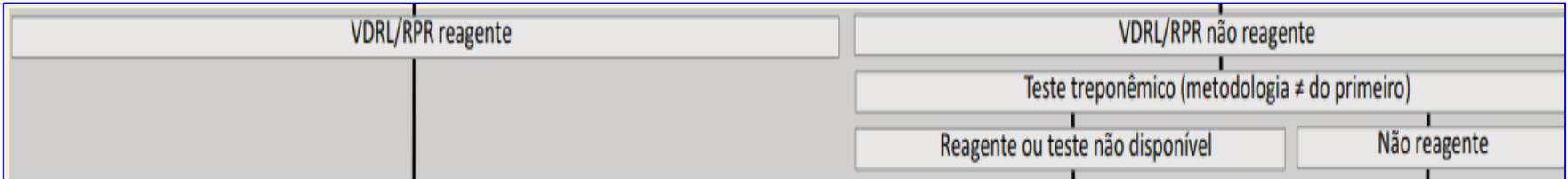
Gay, HSH, trabalhador(a) do sexo, travesti/transexual, pessoas que usa álcool/outras drogas
Ou pessoas privadas de liberdade e PVHIV.

4-A cada 3 meses:

Pessoas em uso de PrEP e último teste há mais de 3 meses.

Investigação usando teste rápido
Positivo para sífilis.

Se paciente apresenta úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária, ou teve parceria sexual com diagnóstico de sífilis, ou vítima de violência sexual, ou chance de perda de seguimento ou sem diagnóstico prévio de sífilis



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

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, se ainda não tratado.
 - Realizar teste rápido para sífilis após 30 dias.

Paciente tem úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária?

Não

SIM

Paciente tem úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária?

SIM

Não

Sífilis tardia: tratar e notificar

Sífilis recente: tratar e notificar

Cicatriz sorológica

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

Tratamento e monitoramento de sífilis

Sífilis recente

Aplicar, na mesma consulta, dose única de benzilpenicilina benzatina 2,4MUI IM.

Se houver contraindicação à benzilpenicilina benzatina e paciente não for gestante/ estiver amamentando, prescrever doxiciclina 100mg 12/12h, por 15 dias.

Sífilis tardia

Aplicar, na mesma consulta, primeira dose de benzilpenicilina 2,4MUI IM e repetir semanalmente por mais 2 semanas.

Se houver contraindicação à benzilpenicilina e paciente não for gestante/estiver amamentando, prescrever doxiciclina 100mg 12/12h por 30 dias

Febre, dor de cabeça, dor muscular e rash podem ocorrer após tratamento e melhoram em 1-2 dias, espontaneamente (Reação de Jarish-Herxheimer). Prescrever paracetamol ou dipirona 500mg 6/6h, se necessário.

Tratar parceria(s) (dos últimos 3 meses) para sífilis recente (independentemente de sintomas/resultado dos testes) e testar para sífilis na mesma semana. Interpretar resultados para decidir continuar tratamento para sífilis tardia.

A regra é de que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deverá ser reiniciado.

Em caso de sinais e sintomas neurológicos/oftalmológicos ou sífilis terciária ativa: solicitar punção lombar e investigar neurosífilis.

Solicitar ao laboratório “Monitoramento do tratamento de sífilis” com 3, 6, 9 e 12 meses.

Monitoramento: Comparar novo VDRL/RPR com VDRL/RPR prévio

Sífilis recente com 6 meses após tratamento: VDRL/RPR atual é pelo menos 2 diluições menores que o do diagnóstico (ex.: anterior 1:32, atual 1:8), ou

Sífilis tardia com 12 meses após tratamento: VDRL/RPR atual é pelo menos 2 diluições menores que o do diagnóstico (ex.: anterior 1:32, atual 1:8).

Não

SIM

Paciente mantém/desenvolveu nova úlcera anogenital ou sinais/sintomas de sífilis secundária 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 neurosífilis.
- 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 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 neurosífilis

1 Contraindicação à benzilpenicilina 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.

OBRIGADO!!!



 **Roberto José Carvalho da Silva, MD, PhD**

Programa Estadual de DST/AIDS -SP

Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS

 **E-mail: rjcssp@terra.com.br**