

BMJ Best Practice

Infecção por sífilis

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 31, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	19
Anamnese e exame físico	20
Exames diagnóstico	25
Diagnóstico diferencial	29
Tratamento	32
Abordagem passo a passo do tratamento	32
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	36
Novidades	45
Acompanhamento	46
Recomendações	46
Complicações	46
Prognóstico	48
Diretrizes	49
Diretrizes de diagnóstico	49
Diretrizes de tratamento	50
Recursos online	52
Nível de evidência	53
Referências	54
Imagens	63
Aviso legal	73

Resumo

- ♦ Uma infecção sexualmente transmissível comum. Cerca de 10 a 12 milhões de novas infecções por ano em todo o mundo.
- ♦ Causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*.
- ♦ O quadro clínico geralmente é assintomático, mas pode haver manifestações em várias formas.
- ♦ Geralmente, o diagnóstico fica claro após exame clínico e testes sorológicos. O tratamento é feito com penicilina.
- ♦ A sífilis não tratada facilita a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e provoca morbidade considerável, como doenças cardiovasculares e neurológicas, bem como uma síndrome congênita em neonatos.
- ♦ A sífilis na gestação é a principal causa de aborto espontâneo, fetos natimortos e morbidade perinatal em algumas partes do mundo.

Definição

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*. Ela é encontrada somente em hospedeiros humanos. A infecção adquirida é transmitida por meio de contato sexual direto com um indivíduo com sífilis recente. A transmissão vertical, de mãe para filho, provoca uma infecção congênita. A maior parte da transmissão sexual da sífilis provavelmente ocorre a partir de lesões genitais e de membrana mucosa de sífilis primária e secundária. A sífilis geralmente é descrita como uma grande mimetizadora, porque é difícil distinguir de outras doenças muitos de seus sinais e sintomas.[1]

[Fig-1]

Epidemiologia

A sífilis é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum no mundo, com aproximadamente 10.6 milhões de novos casos de relatados em 2005 e 2008, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) [WHO: baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012] Dados epidemiológicos referentes às taxas de sífilis nos EUA foram publicados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).[5] A partir de 1941, quando começou a notificação dos casos de sífilis nos EUA, as taxas de incidência de sífilis primária e secundária diminuíram, atingindo o ponto mais baixo em 2000. Houve períodos de aumentos nas taxas de incidência, sobretudo na década de 1980. As taxas aumentaram anualmente de 2001 a 2009, diminuíram em 2010 e voltaram a aumentar de 2011 a 2014.[5]

Em 1999, o Plano Nacional para Eliminação da Sífilis nos Estados Unidos foi lançado pelo CDC e pelo governo dos EUA. Em maio de 2006, foi publicada a revisão do Syphilis Elimination Effort (SEE) (Iniciativa para eliminação da sífilis).[6] A base para essa estratégia de saúde pública refletiu o aumento de diagnósticos de sífilis primária e secundária, particularmente em homens que fazem sexo com homens (HSH).

Em 2014, 61% dos casos de sífilis primária e secundária ocorreram em HSH. Em 2014, nos EUA, a incidência conjunta de sífilis primária e secundária foi de 11.7 casos por 100,000 homens e de 1.1 caso por 100,000 mulheres; as taxas de incidência foram mais altas nas faixas etárias de 20 a 24 anos e de 25 a 29 anos.[5]

Em 2006, 43.2% dos casos de sífilis ocorreram em negros e 38.4% em brancos não hispânicos. A taxa de incidência total de sífilis em 2006 nos EUA foi 5.9 vezes mais alta entre negros que entre brancos (5 vezes mais alta entre homens negros que entre homens brancos e 16 vezes mais alta entre mulheres negras que entre mulheres brancas). Durante o período de 2009 a 2010, a taxa de sífilis primária e secundária aumentou 9.5% entre hispânicos, 8.7% entre nativos norte-americanos/nativos do Alaska e 5% entre brancos não hispânicos; mas a taxa diminuiu em 8.7% entre negros não hispânicos e 13.3% entre os habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico. As tendências nacionais em 2010 revelaram que 45.5% das sífilis primária e secundária ocorreram nos estados do sul dos EUA.

A sífilis tem aumentado no leste e oeste da Europa desde 1989.[7] [8] As mudanças sociais e a interrupção dos serviços médicos após o colapso da União Soviética conduziram a aumentos maciços nas taxas de sífilis no leste europeu nos anos de 1990. A prevalência de sífilis aumentou de 6.4 por 100,000 pessoas em 1987 para 277 por 100,000 pessoas em 1997.[9] Desde 2000, houve uma estabilização e um declínio nas taxas de sífilis na Rússia. Na Romênia, de 2002 a 2006, foi observada uma diminuição na prevalência de sífilis.[10] De meados da década de 1980 ao fim da década de 1990, a sífilis infecciosa era uma infecção

rara no oeste europeu, mas desde 1990 ela ressurgiu como uma importante infecção em HSH. Estes homens são desproporcionalmente positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). No Reino Unido, o número de HSH diagnosticados com sífilis era 23 em 1998 e 1463 em 2007.

Na China, onde a sífilis foi virtualmente erradicada na década de 1950, a incidência e a prevalência da doença mais que quadruplicaram nas décadas entre 1990 e 2010.[11] O aumento nas taxas da doença foi atribuído à migração de comunidades rurais para áreas urbanas, rastreamento limitado para a presença da doença, falta de notificação adequada do parceiro e relutância por parte da população geral em utilizar os serviços de saúde para DSTs.[12]

Etiologia

A sífilis é causada por *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, uma bactéria espiroqueta móvel. Embora geralmente descrita como espiral, microscopia de alta resolução ao longo do tempo (ou em time-lapse) confirmou relatos anteriores de que o *T pallidum* apresenta morfologia de onda achatada.[13] Os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais. A cultura in vitro não é possível. A entrada do *T pallidum* provavelmente ocorre por meio do contato das lesões de sífilis primárias e secundárias com pequenas áreas de escoriações em membranas mucosas e genitais resultantes da relação sexual.[14] O sexo orogenital é uma importante via de transmissão e, portanto, ela pode ocorrer apesar do uso de preservativos na relação sexual com penetração.[15] [16] Outros modos de transmissão são as transfusões sanguíneas e a transmissão transplacentária da mãe para o feto.

[Fig-1]

Fisiopatologia

A sífilis primária é caracterizada por ulceração e linfadenopatia local. A úlcera ou o cancro da sífilis primária, que contém o espiroqueta *Treponema pallidum*, caracteriza-se por infiltração leucocitária mononuclear, macrófagos e linfócitos. Ela cicatriza espontaneamente.

A sífilis secundária é causada pela disseminação hematogênica da bactéria. Isso causa uma vasculite generalizada. As lesões mucocutâneas da sífilis secundária também contêm treponemas. As razões para a resolução da sífilis secundária não são claras, mas é provável que estejam relacionadas à combinação de captação dirigida por macrófago de espiroquetas opsonizadas e imunidade celular.

Infiltrados perivasculares compostos principalmente de linfócitos, histiócitos (macrófagos) e plasmócitos, acompanhados por diversos graus de aumento e proliferação de células endoteliais, são marcas histológicas típicas de lesões sífilíticas primárias e secundárias. Da mesma forma, a presença de espiroquetas é abundante nas lesões sífilíticas precoces e geralmente são observadas dentro e ao redor dos vasos sanguíneos e migrando da derme para a epiderme.

A maioria das pessoas com sífilis latente não progride para a sífilis tardia, embora isso ocorra em cerca de 40% dos infectados. O argumento de que a imunidade celular é importante no controle do *T pallidum* é sustentado pela observação de que a progressão para a neurosífilis pode ser mais comum em pacientes coinfectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A característica marcante da goma sífilítica são os nódulos que surgem dentro da pele, fígado, ossos e testículos, constituídos por tecido granulomatoso endurecido com um centro necrótico. A goma destrutiva pode substituir gradualmente o tecido normal. Os treponemas raramente são encontrados nessas lesões.

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer estágio da infecção por sífilis e em até 10% dos pacientes com sífilis não tratada.[17] A neurosífilis é caracterizada por uma inflamação crônica e insidiosa das meninges e é causada pela invasão dos treponemas no sistema nervoso central (SNC). As síndromes da neurosífilis no estágio recente geralmente são o resultado do envolvimento meningovascular; a neurosífilis tardia pode decorrer do envolvimento meningovascular ou da infecção direta do parênquima do encéfalo e da medula espinhal. A infecção do parênquima da medula espinhal pelo *T pallidum* resulta em tabes dorsalis. Essa afecção é predominantemente decorrente da degeneração da coluna dorsal. A paresia geral decorre do envolvimento do parênquima cerebral sem perda neuronal.

A sífilis cardiovascular é caracterizada pelo envolvimento da aorta, na medida em que os treponemas provocam a oclusão dos vasa vasorum aórticos, resultando em necrose da túnica média. A inflamação de longo prazo e a cicatrização enfraquecem a parede da aorta, conduzindo à formação de aneurisma, bem como à incompetência aórtica e à angina devido ao estreitamento dos óstios coronários.

Classificação

Classificação de acordo com a forma de transmissão

Doença congênita:

- Transmissão da sífilis da mãe para o feto durante a gestação.
- Pode resultar em fetos natimortos, em aborto espontâneo ou na síndrome da sífilis congênita.
- É subdividida em:
 - Precoce (apresentação antes dos 2 anos de idade)
 - Tardia (primeira manifestação em >2 anos após o nascimento).

Adquirida:

- Transmitida por meio de contato sexual direto com um indivíduo com sífilis precoce.

Sífilis adquirida, classificada de acordo com o estágio da infecção

Sífilis primária:

- A inoculação inicial do *Treponema pallidum* causa infecção local.
- Uma mácula se desenvolve. Esta se torna uma pápula e depois sofre ulceração, formando um cancro 9 a 90 dias após a exposição (geralmente 14 a 21 dias após a exposição).

Sífilis secundária:

- As características se desenvolvem de 4 a 8 semanas após a infecção primária por sífilis.
- Caracteriza-se por espiroquetemia e ampla disseminação do *T pallidum* na pele e em outros tecidos.

Sífilis latente recente:

- Infecção assintomática diagnosticada com base somente na sorologia positiva, adquirida há menos de 1 ano (segundo os critérios do Centro de Controle e Prevenção de Doenças [CDC] dos EUA) ou há menos de 2 anos (de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde [OMS]).[2] [3]

- Recidiva de sífilis secundária pode ocorrer durante o estágio latente recente.

Sífilis latente tardia:

- Infecção assintomática adquirida há mais de 1 ano (de acordo com os critérios do CDC) ou há mais de 2 anos (de acordo com os critérios da OMS).^{[2] [3]}
- Não se sabe se o paciente era soronegativo ao longo do último ano (de acordo com os critérios do CDC) ou nos últimos 2 anos (de acordo com os critérios da OMS).^{[2] [3]} Em 60% a 70% dos pacientes com sífilis, não há progressão da doença para o estágio tardio (sífilis terciária).

Sífilis terciária:

- Em cerca de 30% a 40% das pessoas com sífilis não tratada, a doença evolui para sífilis terciária (sintomática tardia).
- É caracterizada por complicações crônicas em órgãos-alvo, em geral muitos anos após a infecção inicial.
- Inclui sífilis cardiovascular, neurosífilis e goma sífilítica.

Prevenção primária

O uso de preservativo nas relações sexuais reduz a transmissão de sífilis adquirida.[25] No entanto, o sexo orogenital é uma importante via de transmissão. Portanto, a transmissão pode ocorrer apesar do uso de preservativos na relação sexual com penetração.[15] [16] Não há evidências significativas que indiquem que a circuncisão masculina reduza a incidência de sífilis.[26] Programas nacionais de rastreamento são efetuados antes da doação de sangue e como parte dos cuidados pré-natais durante a gestação. O rastreamento pré-natal visa a identificar e tratar mulheres assintomáticas, prevenindo assim a transmissão transplacentária.[24]

Rastreamento

O rastreamento para sífilis é importante pelas seguintes razões:

- A infecção por sífilis em geral é assintomática, mas altamente transmissível.
- Se não tratada, pode provocar mortalidade intrauterina e considerável morbidade muitos anos após a infecção inicial.
- O tratamento da sífilis no estágio recente da infecção é curativo e visa a impedir a progressão da doença e a eliminar posterior transmissão da infecção.
- A sífilis também é um importante facilitador da transmissão de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O rastreamento é realizado em:

- Pacientes assintomáticos que apresentem risco de infecção
- Gestantes
- Doadores de sangue.

[USPSTF: syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: screening]

Exames de rastreamento

Atualmente, muitos laboratórios estão empregando um "algoritmo de rastreamento de sequência reversa" usando um ensaio imunoenzimático (EIE) treponêmico, o qual identifica pacientes com uma infecção atual não tratada ou tratada de modo incompleto, além de pacientes com uma história pregressa de sífilis tratada.[73] [74] No entanto, resultados EIE falso-negativos podem ocorrer na sífilis incubada ou na sífilis primária recente. Resultados positivos para o EIE podem ocorrer em outras infecções treponêmicas não transmitidas por via sexual (por exemplo, boubá, pinta e bejel) e em sífilis previamente tratada.[75]

Se um exame de rastreamento específico para treponemas for identificado como positivo, um teste não treponêmico, como o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ou o teste de reagina plasmática rápida (RPR), deve ser realizado para confirmar o diagnóstico. Esses testes fornecem um valor quantitativo da atividade da doença (título) para orientar o tratamento. Se o teste não treponêmico for subsequentemente negativo, então um teste treponêmico diferente deve ser realizado para confirmar os resultados do teste inicial.[3]

Uma abordagem alternativa para o rastreamento é o uso de teste não treponêmico (VDRL ou RPR), aprovado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), como teste inicial. Testes positivos precisam ser confirmados com o uso de um teste treponêmico, pois resultados falso-positivos podem ocorrer devido a outras condições.

Em países com baixos recursos e em ambientes não clínicos, os testes laboratoriais remotos rápidos (recomendados pela Organização Mundial da Saúde) podem ter um importante papel no controle da sífilis e na prevenção desfechos adversos associados à sífilis na gestação.[76]

Rastreamento em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)

Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estabeleceram um padrão em que 90% dos frequentadores de clínicas de DST sejam examinados quanto a sífilis e >90% dos diagnosticados com outras DSTs sejam examinados.[6] No Reino Unido, a British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) recomenda que todos os pacientes que frequentam uma clínica de DST devem ser submetidos a rastreamento para sífilis.[77] Todos os pacientes que têm uma DST devem ser examinados quanto à sífilis, assim como todos os pacientes com alto risco de DSTs, independentemente de onde sejam atendidos. Isso inclui homens que fazem sexo com homens (HSH), pacientes infectados por HIV, pessoas com múltiplos parceiros sexuais, profissionais do sexo e pessoas que trocam sexo por drogas.[73] [78] [CDC: sexually transmitted disease surveillance, 2014]

Rastreamento de população em pré-natal

O rastreamento pré-natal de gestantes detecta mulheres assintomáticas, permitindo o tratamento tanto da mãe quanto do lactente, além da prevenção de infecção congênita. A sífilis não tratada ou tratada de modo inadequado é um fator de risco para natimortos. Evidências apoiam fortemente o rastreamento para sífilis e o tratamento precoce como medidas para a prevenção de natimortos ou outras anomalias.[79] [80] Evidências de um estudo de rastreamento universal corroboram evidências prévias sobre a eficácia do rastreamento para sífilis na gestação para prevenir a sífilis congênita.[81] [82] [83] [84] Um estudo randomizado de grupos verificou que um serviço completo e integrado para o rastreamento da sífilis no pré-natal na Mongólia estava associado a uma redução na taxa de sífilis congênita.[85] Esse tipo de processo tem relevância particular em áreas nas quais a prevalência de sífilis é alta e onde testes e tratamento no "point of care" possam ser realizados. O rastreamento de todas as gestantes para infecção por sífilis é recomendado pela US Preventive Services Task Force, pelo CDC e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e o National Screening Committee (NSC) do Reino Unido.[2] [3] [62] [74] [81] [86] [NSC: the UK NSC recommendation on syphilis screening in pregnancy]

A sorologia para sífilis deve ser realizada em todas as gestantes na primeira consulta do pré-natal. A sorologia deve ser repetida no início do terceiro trimestre e no parto se a sorologia foi positiva, ou se houver alto risco materno de contrair sífilis.[3] O status sorológico da mãe para sífilis deve ser determinado durante a gestação e antes da alta hospitalar do lactente.[3] O rastreamento pré-natal é custo-efetivo, mesmo em áreas de baixa prevalência. [WHO: baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012] Qualquer mulher que der à luz um bebê natimorto deve ser examinada quanto a sífilis. Todas as gestantes com sífilis também devem ser examinadas quanto ao HIV.[3]

Rastreamento de população assintomática de baixo risco

O rastreamento não é recomendado se o paciente é assintomático e não apresenta risco elevado de infecção por sífilis. Devido à baixa incidência de infecção por sífilis na população geral e ao consequente baixo rendimento do rastreamento, os prejuízos potenciais (por exemplo, falsos-positivo) do rastreamento em uma população com baixa incidência podem superar os benefícios.[74]

Rastreamento para HIV e outras DSTs

Todos os pacientes com sífilis devem ser submetidos a rastreamento para outras DSTs, incluindo clamídia, gonorreia e outros vírus de transmissão sanguínea, como hepatites B e C. Todos os pacientes com sífilis devem ser examinados quanto ao HIV.[78] A sífilis é um importante facilitador da transmissão de HIV, e uma recente revisão da atual epidemiologia da sífilis descreveu uma epidemia da doença ocorrendo em HSH.[29] Uma revisão sistemática e a metanálise dos dados da China demonstraram um aumento da coinfeção de HIV-sífilis em HSH de 1.4%, entre 2005 e 2006, para 2.7%, entre 2007 e 2008.[87] A coinfeção é desproporcionalmente alta em HSH, particularmente naqueles em terapia antirretroviral.[20] Dessa forma, é recomendável um elevado nível de suspeita para testar e tratar sífilis em pacientes com HIV. Em áreas geográficas nas quais a prevalência de HIV é alta, os pacientes que apresentarem sífilis primária devem ser testados novamente para HIV após 3 meses, mesmo se o primeiro resultado do teste de HIV for negativo.[3] Em pacientes com HIV, as respostas sorológicas à infecção podem ser atípicas com títulos altos, baixos ou flutuantes.

Prevenção secundária

Todos os pacientes com sífilis devem ser submetidos a rastreamento para outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), incluindo clamídia, gonorréia, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros vírus de transmissão sanguínea, como hepatite B e C. Deve ser oferecida a vacina contra hepatite B a todos os pacientes com sífilis. Os contatos sexuais dos pacientes com sífilis confirmada devem ser submetidos a rastreamento e tratamento presuntivo deve ser oferecido se houver dificuldades para o acompanhamento. Os antibióticos são o único tratamento disponível para a infecção por sífilis.

O fortalecimento dos serviços para DSTs pode ter um importante papel no controle de DSTs e do HIV.[107]

Tratamento epidemiológico quando houve contato sexual com uma pessoa infectada:[92] [93] [94]

- Pessoas expostas nos 90 dias que antecederam o diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente recente no parceiro sexual devem ser tratadas de modo presuntivo, com base no fato de que podem ter sido infectadas mesmo se forem soronegativas. Estima-se que 30% a 60% dos parceiros sexuais de pessoas com sífilis recente irão desenvolver a infecção.
- Pessoas expostas em período anterior aos 90 dias que antecederam o diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente recente no parceiro sexual devem ser tratadas de modo presuntivo, se a sorologia para sífilis não estiver disponível imediatamente e se o acompanhamento for problemático.
- O tratamento em longo prazo dos parceiros sexuais com sífilis latente depende da avaliação clínica e dos resultados da sorologia.

Intervalos de risco:[3]

- Para sífilis primária: exposição 3 meses antes do tratamento, mais a duração dos sintomas.
- Para sífilis secundária: 6 meses, mais a duração dos sintomas.
- Para sífilis latente recente: 1 ano.

A identificação e o tratamento da sífilis devem ser usados como uma oportunidade para promover a conscientização do sexo seguro, encorajar o uso de preservativos e salientar os impactos na saúde associados ao comportamento de alto risco, como o uso de substâncias ilícitas. Incentivos condicionais em dinheiro para encorajar práticas sexuais seguras demonstraram grande potencial na área rural da Tanzânia.[108]

Em casos de abuso sexual, as diretrizes do Reino Unido recomendam que a profilaxia deva ser considerada caso se saiba que o perpetrador tenha sífilis infecciosa.[109]

Nos EUA, a sífilis é uma doença de notificação compulsória nacional, de acordo com o Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA. Os fornecedores devem entrar em contato com o departamento de saúde local do estado para mais informações.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 27 anos de idade nota uma úlcera indolor no pênis. Ele iniciou recentemente um novo relacionamento. Antes, ele era assintomático, assim como sua parceira. No exame físico, foram constatados uma úlcera endurecida e linfonodos inguinais endurecidos e moderadamente aumentados.

Caso clínico #2

Um homem de 30 anos de idade apresenta dificuldade de ouvir conversas quando está em uma sala lotada. Após o encaminhamento para a audiometria, é diagnosticada a perda auditiva de alta frequência bilateral. Em um questionamento posterior, ele reportou uma história de fissura anal cerca de 10 semanas antes, a qual cicatrizou espontaneamente. Ele também descreveu uma leve erupção cutânea temporária 2 semanas antes dos sintomas auditivos surgirem. Ele comentou que tem se sentido mais cansado que o normal.

Outras apresentações

O cancro (úlcera sífilítica) da sífilis primária geralmente é uma úlcera isolada, indolor, sem secreções e que apresenta uma base endurecida. Menos comumente, pode haver úlceras múltiplas ou dolorosas. Essa apresentação pode representar uma coinfeção por herpes cancroide ou genital. Apresentações incomuns na sífilis secundária incluem o envolvimento de órgãos específicos, como hepatite, irite, coriorretinite, glomerulonefrite, síndrome nefrótica, neurosífilis envolvendo os nervos cranianos (em particular, o 8º nervo craniano) e meningite.[4] As gomas são uma manifestação extremamente rara na sífilis tardia. A goma sífilítica (também conhecida como sífilis terciária benigna) geralmente afeta a pele e os ossos, mas também pode afetar órgãos viscerais, provocando organomegalia ou lesões infiltrantes ou destrutivas, bem como perfurações ou colapso das estruturas afetadas.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico da sífilis se baseia no rastreamento das populações em risco em momentos apropriados. A base do diagnóstico sintomático é a úlcera genital indolor na infecção primária.

A história deve incluir o questionamento sobre a presença de fatores de risco. As pessoas com alto risco de infecção são aquelas que tiveram contato sexual com uma pessoa infectada, homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas infectadas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), pessoas com múltiplos parceiros sexuais, profissionais do sexo e pessoas que usam drogas ilícitas. Gestantes com sífilis correm o risco de transmitir a infecção por via transplacentária para o feto.

Sinais e sintomas da sífilis primária

A inoculação inicial do *Treponema pallidum* causa infecção local e o desenvolvimento de uma mácula. Esta mácula se desenvolve em uma pápula, que posteriormente sofre ulceração, formando um cancro. A úlcera da sífilis primária geralmente é indolor e se desenvolve na área anogenital ou do colo uterino. Um cancro aparece em 9 a 90 dias após a exposição (geralmente 14 a 21 dias após a exposição). Um homem ou uma mulher com uma única úlcera genital indolor sugere fortemente um diagnóstico de sífilis primária.[27] Ela pode não ser notada pelo paciente ou pelo médico, podendo cicatrizar espontaneamente. Também pode haver linfadenopatia regional enrijecida, indolor e distinta. Pode ocorrer ulceração na boca na infecção primária. Quando isso ocorre, a úlcera fica confinada à boca.

[Fig-2]

[Fig-3]

De forma atípica, a ulceração pode ser múltipla e dolorosa. A coinfeção por herpes cancroide ou genital pode ser a causa da ulceração dolorosa. A coinfeção por HIV pode resultar em úlceras múltiplas. Cerca de 30% dos pacientes negativos para anticorpos anti-HIV e 70% dos positivos para anticorpos anti-HIV com sífilis primária apresentam úlceras genitais múltiplas.

Sífilis secundária sintomática

Os pacientes podem desenvolver as características da sífilis secundária 4 a 8 semanas após a infecção por sífilis primária. A apresentação da sífilis secundária é variada. A infecção por treponemas disseminada apresenta múltiplas manifestações. Os pacientes podem descrever sintomas constitucionais, incluindo febre, mal-estar, mialgia ou artralgia. Também podem relatar linfadenopatia generalizada. Essas características podem ser confundidas com uma doença viral intercorrente ou com uma infecção primária por HIV. Pode haver a manifestação de erupção cutânea macular simétrica generalizada, papular ou maculopapular difusa, tipicamente afetando a palma das mãos e o aspecto plantar dos pés. A erupção cutânea também pode ocorrer no tronco e no couro cabeludo. Ocasionalmente, as pápulas podem sofrer ulceração. Pode haver ulceração generalizada de mucosa, provocando úlceras “em rastro de lesma” na mucosa oral e erosões nos órgãos genitais. Pode haver lesões semelhantes a verrugas de coloração avermelhada na área genital, conhecidas como condiloma lata. Alopecia em placa pode se desenvolver.

[Fig-5]

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-8]

Apresentações incomuns incluem o envolvimento de órgãos específicos. Sintomas como cefaleia, meningismo, perda auditiva, convulsões ou neuropatia sugerem envolvimento neurológico. A neurosífilis pode ocorrer em qualquer estágio da infecção por sífilis e em até 10% dos pacientes com sífilis não tratada.[17] Alterações visuais decorrentes de irite, uveíte e coriorretinite sífilíticas podem ser apresentadas inicialmente em serviços oftalmológicos.[28] A vasculite decorrente da sífilis secundária pode causar síndrome nefrótica, glomerulonefrite ou hepatite.

Até 25% das pessoas que apresentam sífilis secundária não tratada desenvolvem episódios recidivantes. Os sintomas incluem erupção cutânea e febre. Estes episódios de recidiva raramente ocorrem mais de 1 ano depois da infecção de sífilis.

Sífilis latente assintomática

A sífilis latente é definida pela sorologia positiva na ausência de características clínicas de sífilis. A sífilis latente recente é definida como uma infecção assintomática diagnosticada com base somente na sorologia positiva, adquirida há menos de 1 ano (de acordo com os critérios dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças [CDC]) ou há menos de 2 anos (de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde [OMS]).[2] [3] Uma recidiva de sífilis secundária pode ocorrer durante o estágio latente recente.

A sífilis latente tardia é definida como uma infecção assintomática adquirida há mais de 1 ano (de acordo com os critérios do CDC dos EUA) ou há mais de 2 anos (de acordo com os critérios da OMS).[2] [3] Não se sabe se o paciente foi soronegativo ao longo do último ano (CDC dos EUA) ou dos últimos 2 anos (OMS).[2] [3] Em 60% a 70% dos pacientes com sífilis, não há progressão da doença para o estágio de infecção sintomática tardia (sífilis terciária).

Sinais e sintomas da sífilis terciária (tardia)

Em cerca de 30% a 40% das pessoas com sífilis não tratada, a doença evolui para sífilis terciária (sintomática tardia). É caracterizada por complicações crônicas em órgãos-alvo, em geral muitos anos após a infecção inicial. A suspeita diagnóstica pode surgir a partir de uma história com as características da doença em estágio mais inicial e da presença de fatores de risco. A neurosífilis pode envolver lesão nos cornos posteriores da medula espinhal, causando uma síndrome conhecida como tabes dorsalis. Recomenda-se uma opinião neurológica ou psiquiátrica. As características da tabes dorsalis incluem:

- Ataxia
- Perda de controle dos esfíncteres anal e vesical
- Pupilas de Argyll Robertson
- Arreflexia
- Degeneração da coluna dorsal (perda do equilíbrio e da propriocepção)
- Sinal de Romberg.

O envolvimento do cérebro causa várias síndromes, incluindo deficiências cognitivas e motoras, que às vezes são agrupadas sob a nomenclatura ampla de "paresia geral". As características da "paresia geral" incluem:

- Alteração de personalidade
- Comprometimento da memória
- Alteração de humor
- Confusão
- Convulsões
- Tremor
- Pupilas de Argyll Robertson.

A sífilis cardiovascular geralmente afeta a raiz da aorta, causando uma aortite, que resulta em regurgitação aórtica. Pode surgir angina como resultado da estenose de óstio coronário. A necrose da média da aorta pode causar aneurisma da aorta. O sopro cardíaco de regurgitação aórtica e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca ou de aneurisma da aorta em exames clínicos requerem uma opinião cardiológica.

A goma sífilítica (também conhecida como sífilis terciária benigna) afeta a pele e os órgãos viscerais, provocando organomegalia e lesões infiltrantes ou destrutivas, bem como perfurações ou colapso

das estruturas afetadas. Os nódulos consistem em tecido granulomatoso endurecido com um centro necrótico. A goma destrutiva pode substituir gradualmente o tecido normal. As gomas constituem uma manifestação extremamente rara da sífilis tardia e a apresentação mais comum é a ulceração crônica da pele e o infiltrado nodular.

[Fig-4]

Coinfecção por HIV

A sífilis é um importante facilitador da transmissão de HIV. Uma revisão da atual epidemiologia da sífilis descreveu uma epidemia da doença ocorrendo em HSH.[29] Um número desproporcionalmente alto de HSH está coinfectado por HIV, particularmente aqueles em terapia antirretroviral.[20] A presença do HIV pode alterar a apresentação da sífilis.[30]

- Sífilis primária: úlceras múltiplas, grandes e dolorosas.
- Sífilis secundária: úlceras genitais mais comuns e títulos mais altos em testes de reagina plasmática rápida (RPR) e Venereal Disease Research Laboratory (VDRL).
- Progressão possivelmente mais rápida para a neurosífilis.
- As respostas sorológicas à infecção podem ser atípicas.[28]

Sinais e sintomas da sífilis congênita

A sífilis congênita ocorre quando o feto contrai a infecção da mãe por via transplacentária. Isso pode resultar em fetos natimortos, em aborto espontâneo ou na síndrome da sífilis congênita. Características intrauterinas como hidropisia podem ser detectadas no exame de ultrassonografia do feto. As manifestações pós-parto são divididas nos estágios precoce e tardio; as manifestações do estágio precoce ocorrem nos primeiros 2 anos de vida e as tardias ocorrem após os 2 anos de idade.

A suspeita diagnóstica de sífilis congênita deve ser levantada ao se levar em consideração vários fatores, incluindo:[3] [31]

- Identificação de sífilis na mãe
- Adequação do tratamento materno
- Presença de evidência clínica, laboratorial ou radiográfica de sífilis no lactente (o teste deve incluir titulações sorológicas não treponêmicas maternas e neonatais pareadas usando o mesmo teste, preferencialmente conduzido no mesmo laboratório).

A maioria dos sinais clínicos não é visível no nascimento, mas geralmente se desenvolve dentro de 3 meses. Uma rinite altamente infecciosa, que pode ser purulenta ou sanguinolenta, pode persistir, constituindo um dos sinais mais precoces.[31] Outros sinais da sífilis precoce (<2 anos) incluem hepatoesplenomegalia, glomerulonefrite e síndrome nefrótica, linfadenopatia generalizada, comprometimento do sistema nervoso central (SNC), incluindo anormalidades no líquido cefalorraquidiano (LCR) e meningite sífilítica, e comprometimentos ósseos, como a osteocondrite.[32] [31] Pode ocorrer uma erupção cutânea neonatal similar à erupção cutânea da sífilis secundária em adultos. Ela também pode ser mais disseminada, bolhosa ou papulonecrotica, ou descamativa. Inicialmente, a erupção cutânea pode ser uma erupção vesicular com pequenas bolhas que aparecem na palma das mãos e na planta dos pés. Mais tarde, um exantema maculopapular ou eritematoso, que em geral tem coloração acobreada, pode aparecer na face, nas palmas das mãos e nas superfícies plantares dos pés. A funisite (inflamação do cordão umbilical) necrosante é praticamente um diagnóstico de sífilis congênita e geralmente é observada em lactentes natimortos ou que morrem dentro de poucas semanas após o nascimento. O cordão umbilical tem uma aparência específica conhecida como

“barberpole” (poste de barbeiro) (uma opacidade branca que acompanha a espiral vascular do cordão umbilical geralmente provocada pela infecção por sífilis, que dá origem à funisite necrosante) como resultado da inflamação da matriz do cordão umbilical.[32] [33]

[Fig-9]

[Fig-10]

<i>Sífilis congênita precoce</i>	<i>Sífilis congênita tardia</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação antes dos 2 anos de idade • Prematuridade e retardo no crescimento intrauterino • Hepatosplenomegalia • Condrite nasal ("nariz entupido") • Erupção cutânea • Osteocondrite • Sintomas e sinais neurológicos, incluindo paralisia do nervo craniano e hidrocefalia 	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação após os 2 anos de idade • Malformação craniofacial • Anormalidades dentárias • Ceratite intersticial • Surdez • Neurosífilis • Hemoglobinúria paroxística ao frio

Manifestações clínicas na sífilis congênita

Adaptado de: French P. Syphilis. BMJ 2007;334:143-147

Sífilis pós-natal adquirida levanta a suspeita de abuso sexual infantil, o qual deve ser investigado posteriormente.[34] No entanto, sífilis congênita não tratada pode se manifestar tardiamente, sendo importante diferenciá-la da sífilis pós-natal adquirida. Ela tem diversos achados distintos: ceratite intersticial, incisivos chanfrados centrais em forma de pino (dentes de Hutchinson), surdez do oitavo nervo craniano (coletivamente conhecida como tríade de Hutchinson), bossa frontal do crânio, arqueamento anterior das canelas (canelas em sabre), nariz em sela ou articulações de Clutton (edema do joelho indolor simétrico).[31]

[Fig-12]

[Fig-13]

[Fig-14]

Investigações iniciais para a sífilis adquirida: testes microscópicos

A cultura in vitro de *Treponema pallidum* não é possível. Deve-se realizar microscopia de campo escuro da lesão da pele para identificar qualquer *T pallidum*, mas esse teste pode não estar disponível em serviços não especializados. A lesão é limpa e raspada com uma gaze até o aparecimento de um exsudato seroso, que é coletado e colocado em uma lâmina. A identificação de *T pallidum* a partir da amostra permite o diagnóstico imediato. Um único resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção, uma vez que a coleta de treponemas é dependente do operador. Uma lesão é considerada

negativa para *T pallidum* se a microscopia for negativa em 3 dias diferentes.[35] [36] A sensibilidade da microscopia de campo escuro para úlceras genitais é de 74% a 86% e a especificidade é de 85% a 100%.[35] [37] [38] [39] Na sífilis secundária, a microscopia de campo escuro pode ser positiva para lesões anogenitais ulcerativas ou na pele. Entretanto, a goma na sífilis tardia tem poucos ou nenhum organismo *T pallidum* identificável. A microscopia de campo escuro também deve ser realizada em qualquer lesão ou secreção nasal em lactentes com possível sífilis congênita.

Investigações iniciais para a sífilis adquirida: testes sorológicos

A sorologia para sífilis também deve ser realizada se uma úlcera altamente suspeita estiver presente, mesmo se a microscopia de campo escuro for negativa. A maior parte do rastreamento de sífilis atualmente é realizada usando testes treponêmicos, diferentemente da abordagem prévia de usar testes não treponêmicos para rastreamento. Os testes treponêmicos incluem:[14]

- Ensaio imunoenzimático (EIE) treponêmico
- Ensaio de aglutinação de partículas para *T pallidum* (TPPA)
- Ensaio de hemaglutinação para *T pallidum* (TPHA)
- Absorção do anticorpo fluorescente (FTA-ABS)
- Ensaio de imunocaptura (ICA).

Esses testes sorológicos são específicos para treponemas, com base na identificação de antígenos, e permanecem positivos por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. Esses testes geralmente são positivos apenas na presença de sífilis. Entretanto, eles também podem ser positivos na presença de doenças causadas por outras infecções treponêmicas, como a boubá e a pinta. Como há a possibilidade de resultados falso-positivos para os testes treponêmicos, um resultado positivo deverá ser confirmado por meio de outro tipo de teste treponêmico. Resultados EIE falso-negativos podem ocorrer na sífilis primária recente incubada. Geralmente, há uma janela de 3 semanas para que um teste EIE de imunoglobulina G/M (IgG/IgM) se torne positivo após a infecção por *T pallidum*. O teste geralmente usado para o rastreamento é o EIE.

Além dos testes treponêmicos, um teste não treponêmico deve ser realizado para confirmar a infecção. Os testes não treponêmicos incluem:[3] [40] [41]

- Teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
- Teste de reagina plasmática rápida (RPR)
- Testes baseados em cardiolipina.

Os testes não treponêmicos fornecem informações sobre a atividade da doença e podem ser usados para monitorar a resposta ao tratamento.[42] [43] [44] [45] [46] O mesmo teste sorológico deve ser usado para comparação direta (por exemplo, ou VDRL ou RPR, mas não ambos). Uma alteração de 4 vezes no título, equivalente a uma alteração de 2 diluições (por exemplo, de 1:16 a 1:4 ou de 1:8 a 1:32), indica uma diferença clinicamente significativa entre 2 resultados de testes não treponêmicos. O RPR é o teste de investigação de escolha. Os títulos de RPR e VDRL geralmente diminuem ou se tornam não reativos com um tratamento eficaz. Um título de 32 ou superior raramente é observado em uma infecção tratada de modo adequado. Apesar do tratamento adequado, alguns pacientes mantêm um título positivo baixo e persistente de anticorpos, conhecido como cicatriz sorológica ("serofast reaction"). Podem ocorrer resultados falso-positivos devido à presença de várias condições médicas (por exemplo, gestação, doenças autoimunes e infecções). Um teste falso-negativo pode ocasionalmente ocorrer em um espécime não diluído (o fenômeno de prozona). A cardiolipina é um importante lipídeo do *T pallidum*.

Os níveis de anticorpos desse lipídeo tendem a aumentar e a diminuir de acordo com a carga de *T pallidum* no corpo.

Os períodos de incubação (período de tempo após a infecção até quando o teste se torna positivo) para testes treponêmicos e não treponêmicos são os seguintes.

Testes treponêmicos

- EIE: 3 semanas
- TPPA: 4 a 6 semanas
- TPHA: 4 a 6 semanas.

Testes não treponêmicos

- RPR: 4 semanas
- VDRL: 4 semanas.

O uso do teste da reação em cadeia da polimerase do *T pallidum* (amostra coletada diretamente da lesão) para o diagnóstico de sífilis recente provavelmente aumentará; ele parece ser sensível e específico em pacientes que apresentam lesões ulcerativas de infecção primária e secundária.

Na sífilis secundária, todos os pacientes irão apresentar testes sorológicos para sífilis altamente positivos. Um teste RPR ou VDRL falso-negativo pode ocasionalmente ocorrer em um espécime não diluído (o fenômeno de prozona). Sororreatividade atrasada ou sorologia não treponêmica falso-negativa ocorre se existir uma coinfeção por HIV.[28] [47] [48]

Sífilis latente tardia e sífilis latente recente assintomáticas podem ser detectadas em exames de sangue de rastreamento (por exemplo, antes de doação de sangue). O EIE para sífilis será positivo. Na sífilis latente tardia, os testes treponêmicos são todos positivos. Na sífilis terciária, a sorologia positiva sugere um diagnóstico já suspeitado a partir da história e de sinais clínicos.

O teste à beira do leito com anticorpo treponêmico ou combinação de anticorpo treponêmico e não treponêmico tem sido avaliado para casos em regiões de alto risco, onde o diagnóstico rápido e precoce pode ser mais importante que a precisão. Diversos ensaios clínicos demonstraram ser promissores[49] e o teste à beira do leito tem sido recomendado como parte da estratégia desenvolvida pela Organização Pan-Americana da Saúde para diagnosticar e tratar sífilis.[50] Um resultado positivo para anticorpos treponêmicos isolado não distingue entre infecção atual, passada ou tratada.

O CDC dos EUA continua a recomendar que testes não treponêmicos sejam usados no rastreamento de sífilis, pois eles sempre são positivos na doença ativa ou não tratada (exceto nas primeiras semanas após infecção). Os testes treponêmicos são positivos em pacientes com doença tratada e, desse modo, muitas vezes causam ansiedade ou confusão tanto para médicos quanto para pacientes quando eles são "positivos" para sífilis devido a uma história de infecção tratada adequadamente que não requer investigação adicional. Além disso, há maior frequência de testes falso-positivos ao usar essa abordagem. O uso de testes treponêmicos como rastreamento de primeira linha (chamado de "rastreamento de sequência reversa") foi instituído em muitos laboratórios puramente como um exercício de economia de tempo e custo.[31] [51] [52] É importante que o médico reconheça que, diferentemente dos testes de rastreamento anteriores de sífilis usando RPR ou VDRL, os testes de rastreamento atuais de sífilis não sugerem automaticamente uma infecção ativa por sífilis.

Investigações adicionais para a sífilis adquirida

Punção lombar e exame do LCR devem ser realizados em qualquer paciente com evidências clínicas de neurosífilis (por exemplo, cefaleia, meningismo, sintomas oftalmológicos e auditivos, paralisia do nervo craniano, déficits motores ou sensoriais, convulsões ou disfunções cognitivas).^[3] O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis e pode variar de um acometimento assintomático das meninges até demência e neuropatia sensorial. Uma tomografia computadorizada (TC) ou uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica deve ser realizada primeiro, se houver preocupação com relação ao aumento da pressão intracraniana. Uma punção lombar também é indicada se a sífilis for diagnosticada na presença de coinfeção por HIV. A neurosífilis é sugerida por:^[27]

- Contagem de leucócitos no LCR >10 células/mm³ (10×10^6 células/L)
- Proteína do LCR >50 mg/dL (0.50 g/L)
- Resultado positivo no teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) em líquido cefalorraquidiano (LCR).

O LCR também irá demonstrar como positivos os testes treponêmicos TPHA, TPPA ou FTA-ABS.^[27] ^[53] ^[54] ^[55] Um resultado do teste TPHA do LCR não reativo geralmente exclui a neurosífilis. O envolvimento neurológico é improvável nas titulações $<1:320$ para os testes TPHA ou TPPA do LCR. O exame do LCR deve ser repetido a cada 6 meses até que a contagem de leucócitos esteja normal, caso ela estivesse elevada na amostra inicial.

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]

Uma radiografia torácica deve ser realizada em pessoas com sífilis de duração desconhecida ou em pessoas que tiveram sífilis por mais de 2 anos, independente de terem tido ou não sintomas cardíacos. Isso pode detectar um possível aneurisma ou calcificação da aorta. Qualquer paciente com suspeita de regurgitação aórtica, insuficiência cardíaca ou aneurisma na aorta precisará tanto de uma radiografia torácica quanto de um ecocardiograma. Todos os pacientes com sífilis devem ser examinados quanto ao HIV. Em áreas geográficas nas quais a prevalência de HIV é alta, os pacientes que apresentarem sífilis primária devem ser testados novamente para HIV após 3 meses, mesmo se o primeiro resultado do teste de HIV for negativo.^[3] Dessa forma, é recomendável um limiar baixo para o teste e tratamento da sífilis em pacientes com HIV.

Investigações iniciais para a sífilis congênita

O CDC dos EUA publicou recomendações referentes aos testes sorológicos necessários para o diagnóstico da sífilis congênita.^[3] ^[31] A sorologia para sífilis deve ser realizada em todas as gestantes na primeira consulta do pré-natal.^[62] A sorologia deve ser repetida no início do terceiro trimestre e no parto se a sorologia foi positiva, ou se houver alto risco materno de contrair sífilis. O status sorológico da mãe para sífilis deve ser determinado durante a gestação e antes da alta hospitalar do lactente.^[3] Qualquer mulher que der à luz um bebê natimorto deve ser examinada quanto a sífilis. Todas as gestantes com sífilis também devem ser examinadas quanto ao HIV. Todos os lactentes nascidos de mães com sorologia positiva precisam fazer um teste não treponêmico (VDRL ou RPR), que deve ser realizado com o soro do lactente, e não com o sangue do cordão umbilical.

Investigações adicionais para a sífilis congênita

Gestantes com suspeita de sífilis precisam realizar um exame de ultrassonografia fetal. A presença de sífilis fetal ou placentária (por exemplo, hepatomegalia, ascite e hidropisia) indica maior risco de falha no tratamento fetal.[63]

Após o nascimento, a punção lombar com análise do LCR para a contagem de leucócitos, de proteínas e para o VDRL, o hemograma completo e outros testes clinicamente indicados (como radiografia torácica, ultrassonografia craniana, raio-X de ossos longos, testes da função hepática, resposta auditiva evocada de tronco encefálico) são recomendados pelo CDC dos EUA nos seguintes casos:[3]

- Lactentes (<1 mês de idade) com a doença confirmada ou altamente provável e:
 - Um exame físico anormal que é consistente com a sífilis congênita ou
 - Um título sorológico quantitativo não treponêmico do soro que seja 4 vezes maior que o título da mãe ou
 - Um teste positivo de campo escuro ou de anticorpo fluorescente do fluido corporal.
- Lactentes (<1 mês de idade) que apresentam um exame físico normal e um título sorológico quantitativo não treponêmico do soro igual ou menor que 4 vezes o título da mãe e:
 - A mãe não foi tratada, foi tratada de modo inadequado ou não possui documentação de ter recebido o tratamento ou
 - A mãe foi tratada com eritromicina ou outro esquema medicamentoso que não seja a penicilina ou
 - A mãe recebeu o tratamento menos de 4 semanas antes do parto.
- Crianças com mais de 1 mês de idade com testes sorológicos reativos e com risco de sífilis congênita. Essas crianças também devem ser testadas para HIV.

Fatores de risco

Fortes

contato sexual com uma pessoa infectada

- O risco de adquirir sífilis após a relação sexual com alguém com sífilis primária ou secundária está entre 30% e 60%.[18] [19]

homens que fazem sexo com homens

- Apresentam maior risco, particularmente se também estiverem coinfectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizarem drogas ilícitas como a metanfetamina ou tiverem múltiplos parceiros sexuais casuais.[20] [21]

uso de substâncias ilícitas

- Associação decorrente da troca de sexo e dinheiro por drogas, particularmente cocaína e crack.[22] [23]

profissionais do sexo

- Associação decorrente da troca de sexo e dinheiro por drogas, particularmente cocaína e crack.[22]
[23]

múltiplos parceiros sexuais

- Associação com todas as outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).
- Importante na epidemiologia da sífilis.[20]

pessoas com HIV e outras DSTs

- Todos os pacientes que têm uma DST devem ser examinados quanto à sífilis, assim como todos os pacientes com alto risco de DSTs, independentemente de onde sejam atendidos.

sífilis durante a gestação (risco de sífilis congênita)

- O feto contrai a infecção da mãe assintomática.
- Isso pode resultar em fetos natimortos, em aborto espontâneo ou na síndrome da sífilis congênita.
- O rastreamento pré-natal visa a identificar e tratar mulheres assintomáticas, prevenindo assim a transmissão transplacentária.[24]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os grupos de risco incluem pessoas que tiveram contato sexual com uma pessoa infectada, homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas ilícitas, profissionais do sexo, pessoas com múltiplos parceiros sexuais e pessoas infectadas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).
- Gestantes com sífilis correm o risco de transmitir a infecção por via transplacentária para o feto.

úlceras genitais (comum)

- Inicialmente uma mácula que evolui para uma pápula e posteriormente sofre ulceração para formar um cancro.

[Fig-2]

[Fig-3]

- Classicamente surge na área anogenital em 14 a 21 dias após a exposição (infecção primária).
- Geralmente, é endurecido, único e indolor.
- De forma atípica, a lesão pode ser múltipla e dolorosa.
- A coinfeção por herpes canroide ou genital também pode causar uma ulceração dolorosa. A infecção por HIV pode estar associada a úlceras múltiplas.
- Erosões nos órgãos genitais também podem ocorrer na sífilis secundária.

[Fig-8]

linfadenopatia (comum)

- Linfadenopatia regional com linfonodos endurecidos e moderadamente aumentados associados com a úlcera sífilítica clássica na infecção primária.
- Pode ocorrer linfadenopatia generalizada na sífilis secundária.

erupção cutânea difusa (comum)

- Exantema macular, papular ou maculopapular simétrico na sífilis secundária.

[Fig-5]

[Fig-7]

- Em geral disseminada, com comprometimento da membrana mucosa.
- Pode haver descamação.
- Geralmente sem prurido, sobre o tronco, palmas das mãos, solas dos pés e couro cabeludo.
- Em pacientes com pele escura pode causar prurido.
- Pode acompanhar uma história de sintomas constitucionais, como febre e mal-estar.
- Início geralmente em 6 a 12 semanas após a exposição.
- Até 25% das pessoas que apresentam sífilis secundária não tratada desenvolvem episódios de erupção cutânea e febre.
- A erupção cutânea também ocorre na sífilis congênita.

sintomas constitucionais (comum)

- Como febre, mal-estar, mialgia e artralgia na sífilis secundária.
- Pode ser confundida com uma infecção primária por HIV ou com outra doença viral intercorrente.
- Até 25% das pessoas que apresentam sífilis secundária não tratada desenvolvem episódios de erupção cutânea e febre.

fadiga (comum)

- Resultado da sífilis cardiovascular (doença terciária), que pode levar à insuficiência cardíaca.
- Também pode ser um sintoma constitucional na sífilis secundária.

rinite (sífilis congênita) (comum)

- Sinal de sífilis congênita.
- A secreção pode ser purulenta e sanguinolenta.

hepatoesplenomegalia (sífilis congênita) (comum)

- Sinal de sífilis congênita.
- Geralmente associada a outros sinais de infecção disseminada (erupção cutânea, ulceração de membrana mucosa).

alopécia em placas (incomum)

- Pode se desenvolver na sífilis secundária.

condiloma lata (incomum)

- Pápulas levemente elevadas ou planas, redondas ou ovais, cobertas por exsudatos acinzentados.
- Sinal na sífilis secundária.
- Pode estar presente em áreas úmidas do períneo.
- Pode ser confundida com verrugas genitais.

comprometimento da memória, alteração de humor, confusão ou demência (incomum)

- Possíveis sinais de neurosífilis.

- O envolvimento do cérebro na sífilis terciária causa uma variedade de síndromes, incluindo deficiências cognitivas e motoras, que algumas vezes são agrupadas sob a nomenclatura ampla de paresia geral.

distúrbio visual (incomum)

- A deficiência visual pode ser uma característica de apresentação de irite ou uveíte sifilíticas, que ocorrem na infecção secundária.

Pupilas de Argyll Robertson (incomum)

- Pupilas bilateralmente pequenas e irregulares, que não se contraem ao serem expostas à luz, mas que se contraem na acomodação.
- Uma característica de tabes dorsalis que ocorre na sífilis terciária.

perda da propriocepção e das percepções de vibração e de posição (incomum)

- A perda da coluna dorsal é uma característica da tabes dorsalis, que ocorre na sífilis terciária.

ataxia (incomum)

- Uma característica de tabes dorsalis que ocorre na sífilis terciária.

perda de controle dos esfíncteres anal e vesical (incomum)

- Uma característica de tabes dorsalis que ocorre na sífilis terciária.

sinal de Romberg positivo (incomum)

- Uma característica de tabes dorsalis que ocorre na sífilis terciária.

sopro diastólico (incomum)

- O sopro diastólico na borda do esterno indica regurgitação aórtica como resultado da sífilis cardiovascular (doença terciária).
- Em geral afeta a raiz aórtica, causando uma aortite.

nódulos endurecidos com um centro necrótico (incomum)

- Um sinal de goma sifilítica (também conhecida como sífilis terciária benigna).
- Afeta a pele e os órgãos viscerais.
- A goma destrutiva pode substituir gradualmente o tecido normal.

aborto espontâneo ou fetos natimortos (sífilis congênita) (incomum)

- Sinais de sífilis congênita.

parto prematuro e retardo de crescimento intrauterino (sífilis congênita) (incomum)

- Sinais de sífilis congênita.

erupção cutânea neonatal (sífilis congênita) (incomum)

- Pode ocorrer na sífilis congênita.
- Essa erupção cutânea pode ser similar à erupção cutânea da sífilis secundária em adultos. Ela também pode ser mais disseminada, bolhosa ou papulonecrótica, ou descamativa.

- Inicialmente, a erupção cutânea pode ser uma erupção vesicular com pequenas bolhas que aparecem na palma das mãos e na planta dos pés. Mais tarde, um exantema maculopapular ou eritematoso, que em geral tem coloração acobreada, pode aparecer na face, nas palmas das mãos e nas superfícies plantares dos pés. A erupção cutânea também pode afetar a boca, os órgãos genitais e o ânus.

[Fig-9]

[Fig-10]

arqueamento da tibia (sífilis congênita) (incomum)

- Decorrente da osteocondrite neonatal na sífilis congênita.

malformação craniofacial (sífilis congênita) (incomum)

- Incluindo bossa frontal, crânio alto e nariz em sela.

anormalidades dentárias (sífilis congênita) (incomum)

- Sinal de sífilis congênita.
- Incisivos de Hutchinson (dentes cônicos afilados e chanfrados no ápice), molares "em amora" em forma de domo com cúspides pequenas no ápice.
- Dentes pouco mineralizados.

funisite necrosante (sífilis congênita) (incomum)

- A funisite (inflamação do cordão umbilical) necrosante é praticamente um diagnóstico de sífilis congênita. Geralmente, é encontrada em prematuros natimortos ou que morrem poucas semanas após o nascimento.
- O cordão umbilical tem uma aparência específica conhecida como "barberpole" (poste de barbeiro) (uma opacidade branca que acompanha a espiral vascular do cordão umbilical geralmente provocada pela infecção por sífilis, que dá origem à funisite necrosante) como resultado da inflamação da matriz do cordão umbilical.[32] [33]

Outros fatores de diagnóstico

úlceras na mucosa oral (comum)

- Pode coexistir com a ulceração genital.
- Ocorre tanto na infecção primária quanto na secundária.
- Na infecção secundária, as úlceras na mucosa oral (úlceras em rastro de lesma) geralmente irão coexistir com outros sinais ou sintomas, como erupções cutâneas e febre.

assintomática (sífilis latente) (comum)

- A sífilis latente é definida pela sorologia positiva na ausência de características clínicas de sífilis.
- As úlceras na sífilis primária podem não ser notadas pelo paciente ou pelo médico.

tremor (incomum)

- O envolvimento do cérebro na sífilis terciária causa uma variedade de síndromes, incluindo deficiências cognitivas e motoras, que algumas vezes são agrupadas sob a nomenclatura ampla de paresia geral.

cefaleia (incomum)

- Pode indicar envolvimento neurológico.
- Pode ocorrer acompanhada de rigidez de nuca.

meningismo (incomum)

- Sugere envolvimento neurológico.

dor ocular (incomum)

- Pode ser uma característica da apresentação de irite ou uveíte sífilíticas, que ocorrem na infecção secundária.

perda auditiva (incomum)

- O 8º nervo craniano é o mais comumente afetado na neurosífilis.
- A perda auditiva pode ser um sintoma e um sinal tanto da neurosífilis recente quanto da tardia.
- Surdez também pode ocorrer como resultado da sífilis congênita tardia.

convulsões (incomum)

- Sugerem envolvimento neurológico.

edema periférico (incomum)

- Ocorre com síndrome nefrótica que pode se desenvolver devido à vasculite decorrente da sífilis secundária.

icterícia (incomum)

- Pode indicar hepatite, devido à vasculite na sífilis secundária.

neuropatia periférica (incomum)

- Sinal de neurosífilis.
- Geralmente afeta os membros inferiores.

arreflexia (incomum)

- Pode ocorrer em todas as formas de neurosífilis.

angina (incomum)

- Resultado da sífilis cardiovascular (doença terciária).

dispneia (incomum)

- Resultado da sífilis cardiovascular (doença terciária), que pode levar à insuficiência cardíaca.
- O aneurisma da aorta causado pela sífilis quase sempre afeta a aorta torácica (geralmente a parte ascendente), resultando em insuficiência cardíaca.

organomegalia (incomum)

- As lesões na goma sífilítica podem causar organomegalia e se tornarem infiltrantes ou destrutivas.

perfuração da pele ou de órgãos viscerais (com possível perda da estrutura) (incomum)

- Pode ocorrer como resultado da goma sífilítica.

anormalidades neurológicas neonatais (sífilis congênita) (incomum)

- Podem incluir uma grande variedade de problemas como convulsões, meningite, hidrocefalia obstrutiva e paralisia de nervos cranianos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
microscopia de campo escuro do swab da lesão <ul style="list-style-type: none"> • Realizada para identificar <i>Treponema pallidum</i>. • Geralmente não disponível em serviços não especializados. • A lesão é limpa e raspada com uma gaze até o aparecimento de um exsudato seroso, o qual é coletado e colocado em uma lâmina. • Um único resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção; idealmente, são necessários 3 resultados negativos com amostras colhidas em dias diferentes. • Sífilis primária: a sensibilidade da microscopia de campo escuro é de 74% a 86%, e a especificidade é de 85% a 100%.^[37] • Sífilis secundária: a microscopia de campo escuro pode ser positiva em lesões anogenitais ulcerativas. 	bactéria espiroqueta em forma de espiral com aparência de saca-rolha e com motilidade
ensaio imunoenzimático (EIE) treponêmico sérico <ul style="list-style-type: none"> • Um teste sorológico específico para treponemas. • Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. • Sífilis primária: a sensibilidade do EIE é de 82% a 100%, e a especificidade é de 97% a 100%.^[64] • Sífilis secundária: a sensibilidade do EIE é de 100%.^[64] • Sífilis latente tardia: a sensibilidade do EIE é de 98% a 100%.^[64] • Resultados positivos para o EIE podem ocorrer em outras infecções treponêmicas não transmitidas por via sexual (por exemplo, boubá, pinta e bejel) e em sífilis previamente tratada. • Resultados EIE falso-negativos podem ocorrer na sífilis primária recente incubada. 	positiva
ensaio de aglutinação de partículas para <i>T pallidum</i> (TPPA) sérica <ul style="list-style-type: none"> • Um teste sorológico específico para treponemas. • Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. • Sífilis primária: a sensibilidade do TPPA é de 85% a 100% e a especificidade é de 98% a 100%.^[65] ^[66] • Sífilis secundária e latente tardia: a sensibilidade do TPPA é de 98% a 100%.^[66] 	positiva
ensaio de hemaglutinação para <i>T pallidum</i> (TPHA) sérica <ul style="list-style-type: none"> • Um teste sorológico específico para treponemas. • Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. 	positiva

Exame	Resultado
testes de absorção do anticorpo fluorescente (FTA-ABS) sérico <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico específico para treponemas. Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. O teste FTA-ABS é usado com menos frequência que o TPPA e o TPHA porque é menos específico. 	positiva
ensaio de imunocaptura (ICA) <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico específico para treponemas. Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. 	positiva
teste INNO-LIA <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico específico para treponemas. Permanece positivo por toda a vida, havendo infecção pregressa ou atual. Usado como teste confirmatório, e alguns estudos sugerem que é mais sensível e específico que os testes FTA-ABS e TPHA.[67] [68] 	positiva
teste de RPR sérica <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico não treponêmico. Está correlacionado à atividade da doença, diminuindo ou se tornando não reativo com um tratamento eficaz. Também usado como um marcador para a eficácia do tratamento. Podem ocorrer resultados falso-positivos devido à presença de várias condições médicas (por exemplo, gestação, doenças autoimunes e infecções). Um teste falso-negativo pode ocasionalmente ocorrer em um espécime não diluído (o fenômeno de prozona). Sífilis primária: a sensibilidade do RPR é de 70% a 73%.[14] [69] Sífilis secundária: a sensibilidade do RPR é de 100%.[69] Teste preferido em relação ao Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) sérico. 	positiva
teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) sérico <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico não treponêmico. O teste deve ser titulado para produzir uma medida quantitativa. Está correlacionado à atividade da doença, diminuindo ou se tornando não reativo com um tratamento eficaz. Usado como um marcador para a eficácia do tratamento. Um título de 32 ou superior raramente é observado em uma infecção tratada de modo adequado. Podem ocorrer resultados falso-positivos devido à presença de várias condições médicas (por exemplo, gestação, doenças autoimunes e infecções). Um teste falso-negativo pode ocasionalmente ocorrer em um espécime não diluído (o fenômeno de prozona). Sífilis primária: a sensibilidade do VDRL é de 44% a 76%.[69] O VDRL é positivo em 77% dos casos de sífilis latente tardia.[14] A sensibilidade do VDRL na sífilis secundária é de 100%.[69] 	positiva
teste baseado em cardiolipina do soro <ul style="list-style-type: none"> Um teste sorológico não treponêmico. A cardiolipina é um importante lipídeo do <i>T pallidum</i>. Os níveis de anticorpos desse lipídeo tendem a aumentar e a diminuir de acordo com a carga de <i>T pallidum</i> no corpo. 	positiva

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>punção lombar, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testes indicados quando houver evidências clínicas de envolvimento neurológico (por exemplo, disfunção cognitiva, déficits motores e sensoriais, sintomas oftalmológicos e auditivos, paralisia do nervo craniano, características de meningite). • Também indicados se a sífilis é de duração desconhecida na presença de coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). • Alguns pacientes com neurosífilis apresentam uma contagem elevada isolada de leucócitos no LCR e RPR/VDRL negativos. • Contagem de leucócitos no LCR elevada e VDRL em LCR positivo são sugestivos de envolvimento neurológico.[27] • A neurosífilis é improvável nos títulos <1:320 para TPHA/TPPA do LCR. • Um resultado do teste TPHA do LCR não reativo geralmente exclui a neurosífilis. • Indicados em qualquer criança com sífilis e sinais ou sintomas neurológicos.[3] <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</p>	<p>contagem de leucócitos >10 células/mm³; proteína do LCR >50 mg/dL (0.50 g/L); VDRL no LCR positivo; LCR TPHA/TPPA/FTA-ABS positivo</p>
<p>radiografia torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode detectar um possível aneurisma ou calcificação da aorta torácica. • Necessária em pessoas com sinais ou sintomas de regurgitação aórtica, insuficiência cardíaca ou aneurisma na aorta. 	<p>possível dilatação da aorta torácica ou calcificação da aorta</p>
<p>ecocardiograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessário se houver forte suspeita de sífilis cardiovascular (por exemplo, o paciente tem sinais ou sintomas de regurgitação ou de insuficiência cardíaca). 	<p>pode exibir evidências de insuficiência cardíaca, regurgitação aórtica ou aneurisma na aorta torácica</p>
<p>TC cranioencefálica</p> <ul style="list-style-type: none"> • A principal razão para realizar uma tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica é excluir a suspeita de hipertensão intracraniana, para assegurar que a realização de uma punção lombar será segura. • A hipertensão intracraniana raramente é causada somente pela sífilis. 	<p>geralmente normais</p>
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</p> <ul style="list-style-type: none"> • A principal razão para realizar uma tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica é excluir a suspeita de hipertensão intracraniana, para assegurar que a realização de uma punção lombar será segura. • A hipertensão intracraniana raramente é causada somente pela sífilis. 	<p>geralmente normais</p>

Exame	Resultado
teste de HIV <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com sífilis devem ser examinados quanto ao HIV. Em áreas geográficas nas quais a prevalência de HIV é alta, os pacientes que apresentarem sífilis primária devem ser testados novamente para HIV após 3 meses, mesmo se o primeiro resultado do teste de HIV for negativo.[3] 	positivos ou negativos
ultrassonografia fetal <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada em todas as mulheres com sífilis. 	pode mostrar hidropisia fetal, retardo de crescimento intrauterino
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Realizado em lactentes com possível sífilis congênita. 	pode mostrar anemia, trombocitopenia, leucopenia, possível neutrofilia
ultrassonografia craniana <ul style="list-style-type: none"> Podem ser indicados em lactentes com suspeita de sífilis congênita.[3] Realizada se anormalidades cranianas forem suspeitas. 	pode demonstrar malformação craniofacial
raio-X de ossos longos <ul style="list-style-type: none"> Podem ser indicados em lactentes com suspeita de sífilis congênita.[3] Realizado se houver suspeita de osteocondrite. 	pode demonstrar osteocondrite
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Podem ser indicados em lactentes com suspeita de sífilis congênita.[3] Realizados se há achados clínicos sugestivos de envolvimento do fígado (por exemplo, hepatomegalia). 	a aspartato transaminase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) podem estar elevadas
potenciais evocados auditivos <ul style="list-style-type: none"> Podem ser indicados em lactentes com suspeita de sífilis congênita.[3] Realizados se clinicamente indicado. 	podem detectar surdez
audiometria <ul style="list-style-type: none"> A neurosífilis pode envolver os nervos cranianos (em particular o 8º nervo craniano). 	pode detectar déficit de audição

Novos exames

Exame	Resultado
teste à beira do leito com anticorpo treponêmico ou combinação de anticorpo treponêmico e não treponêmico <ul style="list-style-type: none"> O teste de sífilis à beira do leito tem sido avaliado para casos em regiões de alto risco, onde o diagnóstico rápido e precoce pode ser mais importante que a precisão. Diversos ensaios clínicos demonstraram ser promissores[49] e o teste à beira do leito tem sido recomendado como parte da estratégia desenvolvida pela Organização Pan-Americana da Saúde para diagnosticar e tratar sífilis.[50] 	positivo; no entanto, um resultado positivo para anticorpos treponêmicos isolado não distingue entre infecção atual, passada ou tratada

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase da T pallidum (amostra coletada diretamente das lesões ulcerativas) <ul style="list-style-type: none"> A amplificação de ácido desoxirribonucleico (por reação em cadeia da polimerase) apresentou sensibilidade de 94.7% e especificidade de 98.6% no diagnóstico de sífilis primária, quando comparado à sorologia, à microscopia de campo escuro e aos diagnósticos clínicos. No futuro, ela pode ser útil na detecção do T pallidum em úlceras genitais.[70] 	positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Herpes genital	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver uma história precedente de febre, bolhas ou feridas genitais e linfadenopatia no primeiro episódio de herpes simples. O paciente pode descrever episódios prévios. No exame físico, tipicamente há múltiplas lesões vesiculares ou ulcerativas dolorosas sobre e em torno dos órgãos genitais ou reto. 	<ul style="list-style-type: none"> O isolamento do vírus da herpes simples (HSV) em cultura confirma o diagnóstico, embora a sensibilidade seja baixa e diminua à medida que a úlcera cicatriza. Os isolados da cultura viral identificam se o HSV-1 ou o HSV-2 é o agente causador.[3] Cada vez mais, a reação em cadeia da polimerase está suplantando a cultura como teste de escolha para o diagnóstico de HSV.
Cancroide	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizado por úlceras genitais dolorosas e linfadenopatia inguinal dolorosa. As lesões da sífilis primária são tipicamente indolores. Geralmente, ocorre em surtos distintos. No exame físico, pode haver uma pápula eritematosa, uma pústula ou uma úlcera dolorosa, bem como linfadenopatia inguinal unilateral dolorosa (formação de bubão), que pode se romper. 	<ul style="list-style-type: none"> O <i>Haemophilus ducreyi</i> é identificado em meio de cultura especializado que não é amplamente comercializado e tem sensibilidade <80%.[71] O teste da reação em cadeia da polimerase apresenta sensibilidade de até 100%, mas não é universalmente aprovado.[71] [72] Portanto, um diagnóstico positivo de cancroide é sugerido pela presença de úlceras genitais dolorosas sem evidências de sífilis ou de HSV.[3]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção primária por vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Não é precedida por ulceração genital. • Entretanto, a ulceração genital pode estar presente concomitantemente à infecção primária por HIV e à erupção cutânea associada à ulceração. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames laboratoriais positivos para HIV, incluindo testes de antígeno (P24).
Outros exantemas virais agudos	<ul style="list-style-type: none"> • Não é precedida por ulceração genital. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames laboratoriais positivos para vírus específicos.
Escabiose	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente pruriginosa. • Distribuição típica: entre os dedos, punhos, mamilos, tornozelos, nádegas. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico geralmente é clínico, mas raspagens e microscopia para o <i>Sarcoptes scabiei</i> podem ser realizadas.
Eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações clínicas típicas. • Geralmente abrangendo as palmas das mãos e os aspectos plantares dos pés. • Não associado a sinais de infecção sistêmica. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. • A biópsia de pele pode ser realizada para confirmar o diagnóstico.
Psoríase	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações clínicas típicas. • Geralmente abrangendo as palmas das mãos e os aspectos plantares dos pés. • Não associado a sinais de infecção sistêmica. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. • A biópsia de pele pode ser realizada para confirmar o diagnóstico.
Líquen plano	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações clínicas típicas. • Geralmente abrangendo as palmas das mãos e os aspectos plantares dos pés. • Não associado a sinais de infecção sistêmica. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. • A biópsia de pele pode ser realizada para confirmar o diagnóstico.
Verrugas genitais	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos avermelhados na pele genital e/ou perianal e nas membranas mucosas. Não está necessariamente confinada a membranas opostas. • Não associada a outros sinais de sífilis secundária (erupção cutânea, sintomas constitucionais, linfadenopatia generalizada). 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. • Sorologia negativa para sífilis.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva. • Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. • Menor probabilidade de ter uma história com possíveis sinais e sintomas de estágios iniciais de infecção. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão da sífilis (sorologia negativa para sífilis).
Demência vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva. • Demência vascular multi-infarto geralmente associada com outras evidências de arteriopatía. • Menor probabilidade de ter uma história com possíveis sinais e sintomas de estágios iniciais de infecção. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão da sífilis (sorologia negativa para sífilis).

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da infecção por sífilis é curativo com antibióticos apropriados. O diagnóstico imediato e a antibioticoterapia é importante por causa da possibilidade de complicação em longo prazo, seja na infecção não tratada ou na infecção prolongada de duração desconhecida. A penicilina G (benzilpenicilina) parenteral é o tratamento medicamentoso de primeira linha para o tratamento em todos os estágios, conforme recomendado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).^[3] A preparação (ou seja, benzatina, procaína, meio aquoso), a dose e a duração do tratamento são determinadas pelo estágio e pelas manifestações clínicas da doença.^{[88] [89] [90]} Os pacientes devem ser alertados sobre possíveis reações ao tratamento, como a reação de Jarisch-Herxheimer. A reação iatrogênica à procaína (psicose e mania por procaína, e síndrome de Hoigné) pode ocorrer se a penicilina G procaína intramuscular for administrada de modo incorreto por via intravenosa, e os pacientes podem desenvolver respostas alérgicas à penicilina, incluindo choque anafilático.^[91] Além disso, é recomendável que os indivíduos tratados para sífilis se abstenham de atividade sexual por pelo 2 semanas depois que as lesões da sífilis primária tenham sido totalmente curadas, e até 2 semanas após a conclusão do tratamento.^[88]

Sem neurosífilis

O tratamento pode seguir os resultados do teste diagnóstico ou pode ser empírico. A terapia empírica pode ser considerada naqueles com suspeita de infecção recente (uma erupção cutânea ou ulceração) antes que os resultados sorológicos estejam disponíveis. Ela é mais apropriada se houver dúvida em relação ao retorno do paciente. Os contatos sexuais dos pacientes com sífilis confirmada devem ser submetidos a rastreamento e tratamento presuntivo deve ser oferecido se houver dificuldades para o acompanhamento. Os benefícios da terapia empírica (terapia imediata) e seus riscos (tratamento potencialmente desnecessário) devem ser discutidos com o paciente.

O tratamento de primeira linha da sífilis primária, secundária e latente inicial (sem neurosífilis) é a penicilina G benzatina intramuscular (benzilpenicilina benzatina) em dose única.^[3] Se o paciente for alérgico à penicilina e não for gestante, doxiciclina oral pode ser oferecida como um tratamento de primeira linha. A adesão e a observância do paciente podem influenciar o desfecho do tratamento, se a terapia oral for administrada. Uma dose única de azitromicina é usada em alguns centros, mas no momento não é recomendada pelo CDC dos EUA devido a preocupações relacionadas à resistência a macrolídeos.^{[92] [93] [94]}

O tratamento da sífilis latente não afeta a transmissão e é destinado a prevenir complicações futuras. O tratamento de primeira linha da sífilis latente tardia, terciária e gomatósa (sem neurosífilis) consiste em penicilina G benzatina intramuscular (benzilpenicilina benzatina), administrada em 3 doses ao longo de 2 semanas (dias 0, 7, 14). Doxiciclina oral pode ser oferecida como tratamento de primeira linha aos pacientes com alergia à penicilina. Os pacientes que apresentam sífilis tardia sintomática devem realizar um exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) antes que o tratamento seja iniciado.

A corticoterapia deve ser considerada para evitar as possíveis consequências da reação de Jarisch-Herxheimer.^[88]

Neurosífilis

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis e pode variar de um acometimento assintomático das meninges até demência e neuropatia sensorial. O tratamento de primeira linha para a neurosífilis consiste em benzilpenicilina aquosa intravenosa.

O tratamento de segunda linha consiste em benzilpenicilina procaína intramuscular associada a probenecida oral. Alguns especialistas também administram benzilpenicilina benzatina por via intramuscular uma vez por semana por até 3 semanas depois que o esquema de tratamento para a neurosífilis foi completado, para assegurar que a duração do tratamento seja comparável à duração do tratamento para sífilis tardia na ausência de neurosífilis.

A dessensibilização à penicilina é recomendável a todos os pacientes com neurosífilis e hipersensibilidade à penicilina. As evidências para o uso de esquemas medicamentosos que não utilizam penicilina são relativamente fracas. Entretanto, a doxiciclina em altas doses é utilizada por alguns médicos nessa situação.[95]

O teste cutâneo de alergia à penicilina identifica os pacientes com alto risco de reações a este antibiótico. Os reagentes cutâneos devem incluir alérgenos maiores e menores.[96] Os pacientes que apresentam teste cutâneo negativo podem receber a terapia com penicilina. Entretanto, alguns médicos realizam a dessensibilização sem o teste cutâneo, particularmente se os reagentes cutâneos dos determinantes maiores e menores da alergia à penicilina não estiverem disponíveis. A dessensibilização aguda pode ser realizada em pacientes que apresentem teste cutâneo positivo para um dos determinantes da penicilina, devendo ser realizada em ambiente hospitalar. Dessensibilização oral ou intravenosa pode ser realizada e geralmente é concluída em 4 horas, período após o qual a primeira dose de penicilina é administrada.[97]

A corticoterapia deve ser considerada para evitar as possíveis consequências da reação de Jarisch-Herxheimer.[88]

Sífilis cardiovascular

A sífilis (latente) cardiovascular não tratada pode ser assintomática ou provocar aneurisma da aorta (principalmente da aorta torácica), regurgitação aórtica, angina e estenose dos óstios coronários. A antibioticoterapia na sífilis cardiovascular não reverte a doença cardiovascular, a qual pode continuar a evoluir após o tratamento. Isso ocorre porque a patologia subjacente da necrose da média da parede da aorta já foi estabelecida.

A corticoterapia deve ser considerada na sífilis cardiovascular para evitar as possíveis consequências da reação de Jarisch-Herxheimer.[88] É aconselhável o acompanhamento com um cardiologista.

Infecção na gestação

A benzilpenicilina parenteral é o único tratamento recomendado na gestação. As pacientes grávidas que são alérgicas à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina. As mulheres devem receber o tratamento baseado em penicilina de acordo com o estágio da sífilis, embora alguns especialistas recomendem que mulheres com sífilis recente no terceiro trimestre devam receber 2 injeções de benzilpenicilina benzatina em vez de uma.

Deve ser realizada a avaliação fetal sonográfica para sífilis congênita. A presença de sífilis fetal ou placentária (por exemplo, hepatomegalia, ascite e hidropisia) indica maior risco de falha no tratamento fetal.[63] As gestantes devem ser alertadas sobre a possibilidade de reação de Jarisch-Herxheimer. Quando isso ocorrer, essa enfermidade febril geralmente inicia após 3 a 12 horas da administração do tratamento para sífilis. Os sintomas incluem artralgia, mialgia e piora temporária das lesões da sífilis recente. Isso pode ser complicado por sofrimento fetal e parto prematuro. É recomendado o acompanhamento de um obstetra especializado.

A corticoterapia deve ser considerada para evitar as possíveis consequências da reação de Jarisch-Herxheimer.[88]

Coinfecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A sífilis é um importante facilitador da transmissão de HIV. A maioria dos médicos trata os pacientes HIV positivos ou negativos com os mesmos esquemas de penicilina, de acordo com o estágio da sífilis, em vez de considerar a sorologia para HIV. O esquema antimicrobiano ideal para o tratamento da sífilis na população infectada por HIV é incerto, com algumas variações nas recomendações das diretrizes.[98] O tratamento de primeira linha para a sífilis primária e secundária em pacientes com infecção por HIV é uma dose única de penicilina G benzatina intramuscular (benzilpenicilina benzatina).[3] Entretanto, a duração da terapia pode ser prolongada quando houver suspeita de sífilis acometendo o SNC.

As pessoas com infecção por HIV devem ser avaliadas clínica e sorologicamente em relação à falha do tratamento em 3, 6, 9, 12 e 24 meses após a terapia. Embora não haja benefícios confirmados, alguns especialistas recomendam a realização de uma análise do LCR 6 meses após a terapia, seja de maneira rotineira ou quando os títulos não treponêmicos não tiverem diminuído em 4 vezes dentro de 6 a 12 meses de terapia. Os pacientes alérgicos à penicilina com sífilis primária ou secundária e com coinfecção por HIV devem receber antibioticoterapia conforme recomendado para pacientes alérgicos à penicilina e HIV negativos.

A corticoterapia deve ser considerada para evitar as possíveis consequências da reação de Jarisch-Herxheimer.[88]

Sífilis congênita

Todos os lactentes nascidos de mães com testes reativos, não treponêmicos e treponêmicos, devem realizar a sorologia não treponêmica (testes Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] ou reagina plasmática rápida [RPR]). Resultados falso-positivos podem ocorrer se a amostra utilizada for de sangue do cordão umbilical, devido à contaminação do sangue do cordão umbilical pelo sangue materno. Quando crianças com mais de 1 mês de idade apresentarem testes positivos para sífilis, é necessário revisar os registros da mãe e os resultados da sorologia para determinar se a infecção delas é congênita ou adquirida.[3]

É importante identificar lactentes de sífilis congênita nascidos de mães com teste positivo para sífilis. Se houver evidências de tratamento efetivo (e ausência de reinfeção) da mãe, exame físico do lactente for normal e o VDRL/RPR do lactente estiver 4 vezes abaixo do da mãe, não será indicado qualquer tratamento. Lactentes com exame físico anormal ou RPR/VDRL igual ou superior a 4 vezes o título da mãe devem ser totalmente avaliados e tratados.

O tratamento de primeira linha para a sífilis congênita consiste em benzilpenicilina aquosa intravenosa ou benzilpenicilina procaína intramuscular. A benzilpenicilina benzatina intramuscular é recomendada se um teste não treponêmico no lactente for não reativo e se houver baixa probabilidade de infectividade.[31] É recomendada uma discussão com um obstetra especializado e com um neonatologista. A benzilpenicilina benzatina intramuscular não é usada com muita frequência em países ricos em recursos. É recomendado um rigoroso acompanhamento clínico e sorológico por um pediatra especialista.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
adultos com suspeita de infecção recente ou de contato sexual com pacientes com infecção confirmada		
	1a	consideração de antibióticos empíricos

Agudo (resumo)		
adultos sem neurosífilis		
■ sem alergia à penicilina	1a	benzilpenicilina benzatina intramuscular
■ com alergia à penicilina: não gestante	1a	doxiciclina oral
■ com alergia à penicilina: gestante	1a	dessensibilização
	mais	benzilpenicilina benzatina intramuscular pós-dessensibilização
adultos com neurosífilis		
■ sem alergia à penicilina	1a	benzilpenicilina aquosa intravenosa
	adjunto	benzilpenicilina benzatina intramuscular subsequente
	2a	benzilpenicilina procaína intramuscular associada a probenecida oral
■ com alergia à penicilina	1a	dessensibilização
	mais	benzilpenicilina pós-dessensibilização
	adjunto	benzilpenicilina benzatina intramuscular subsequente pós-dessensibilização
	2a	doxiciclina oral em altas doses
sífilis congênita		
	1a	benzilpenicilina aquosa intravenosa ou benzilpenicilina procaína intramuscular
	2a	benzilpenicilina benzatina intramuscular

Opções de tratamento

Inicial

adultos com suspeita de infecção recente ou de contato sexual com pacientes com infecção confirmada

1a consideração de antibióticos empíricos

Opções primárias

» **benzilpenicilina benzatina**: 1.8 g por via intramuscular em dose única

Opções secundárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» A terapia empírica pode ser considerada naqueles com suspeita de infecção recente (uma erupção cutânea ou ulceração) antes que os resultados sorológicos estejam disponíveis. A terapia empírica é mais apropriada se houver dúvida em relação ao retorno do paciente. Os benefícios da terapia empírica (terapia imediata) e seus riscos (tratamento potencialmente desnecessário) devem ser discutidos com o paciente.

» Benzilpenicilina benzatina intramuscular em dose única é administrada. Se o paciente for alérgico à penicilina e não for gestante, doxiciclina oral pode ser oferecida.

» Os contatos sexuais dos pacientes com sífilis confirmada devem ser submetidos a rastreamento e tratamento presuntivo deve ser oferecido se houver dificuldades para o acompanhamento.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 14 dias (doxiciclina)

Agudo

adultos sem neurosífilis

Agudo

■ sem alergia à penicilina

1a

benzilpenicilina benzatina intramuscular**Opções primárias**

» **benzilpenicilina benzatina**: sífilis primária/secundária/latente recente (primeiro, segundo e terceiro trimestres): 1.8 g por via intramuscular em dose única; sífilis primária/secundária/latente recente (dosagem alternativa para o terceiro trimestre): 1.8 g por via intramuscular em dose única, repetir em 1 semana; sífilis latente tardia/terciária gomatória/sífilis cardiovascular: 1.8 g por via intramuscular uma vez por semana por 3 semanas

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» O tratamento de primeira linha da sífilis primária, secundária e latente recente (sem neurosífilis) consiste em benzilpenicilina benzatina intramuscular em dose única, geralmente administrada em 2 locais de injeção diferentes.

» O tratamento de primeira linha da sífilis latente tardia, terciária e gomatória (sem neurosífilis) é a benzilpenicilina benzatina intramuscular, administrada em 3 doses ao longo de 2 semanas (dias 0, 7, 14).

» Os pacientes que apresentam sífilis tardia sintomática devem realizar um exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) antes que o tratamento seja iniciado.

» Mulheres que têm sífilis e estão grávidas devem receber o tratamento baseado em penicilina de acordo com o estágio da sífilis.

» Alguns especialistas recomendam que mulheres com sífilis recente no terceiro trimestre recebam 2 injeções de benzilpenicilina benzatina em vez de uma.

» A maioria dos médicos trata os indivíduos positivos ou negativos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) com os mesmos esquemas de penicilina, de acordo com o estágio da sífilis, em vez de considerar a sorologia para HIV.

» A antibioticoterapia na sífilis cardiovascular não reverte a doença cardiovascular, a qual pode continuar a evoluir após o tratamento.

Agudo

■ com alergia à penicilina:
não gestante

1a

É aconselhável o acompanhamento com um cardiologista.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

doxiciclina oral**Opções primárias**

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» Se o(a) paciente for alérgico(a) à penicilina, o tratamento de primeira linha em não gestantes consiste em doxiciclina oral.

» A adesão e a observância do paciente podem influenciar o desfecho do tratamento, se a terapia oral for administrada.

» Os pacientes alérgicos à penicilina com sífilis primária ou secundária e com coinfeção por HIV devem receber antibioticoterapia conforme recomendado para pacientes alérgicos à penicilina e HIV negativos.

» A antibioticoterapia na sífilis cardiovascular não reverte a doença cardiovascular, a qual pode continuar a evoluir após o tratamento. É aconselhável o acompanhamento com um cardiologista.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 14 dias para sífilis primária/secundária/latente recente; 28 dias para sífilis latente tardia/terciária gomataosa/cardiovascular.

■ com alergia à penicilina:
gestante

1a

dessensibilização

» A dessensibilização à penicilina é recomendável para pacientes gestantes e com hipersensibilidade à penicilina. As evidências para o uso de esquemas medicamentosos que não utilizam penicilina são relativamente fracas.

Agudo

» O teste cutâneo de alergia à penicilina identifica os pacientes com alto risco de reações a este antibiótico. Os reagentes cutâneos devem incluir alérgenos maiores e menores.[96] Aquelas que apresentam teste cutâneo negativo podem receber a terapia com penicilina. Entretanto, alguns médicos realizam a dessensibilização sem o teste cutâneo, particularmente se os reagentes cutâneos dos determinantes maiores e menores da alergia à penicilina não estiverem disponíveis.

» A dessensibilização aguda pode ser realizada em pacientes que apresentem teste cutâneo positivo para um dos determinantes da penicilina, devendo ser realizada em ambiente hospitalar. Dessensibilização oral ou intravenosa pode ser realizada e geralmente é concluída em 4 horas, período após o qual a primeira dose de penicilina é administrada.[97]

mais

benzilpenicilina benzatina intramuscular pós-dessensibilização

Opções primárias

» **benzilpenicilina benzatina**: sífilis primária/secundária/latente recente (primeiro, segundo e terceiro trimestres): 1.8 g por via intramuscular em dose única; sífilis primária/secundária/latente recente (dosagem alternativa para o terceiro trimestre): 1.8 g por via intramuscular em dose única, repetir em 1 semana; sífilis latente tardia/terciária gomatosa/sífilis cardiovascular: 1.8 g por via intramuscular uma vez por semana por 3 semanas

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» A dessensibilização geralmente é concluída em 4 horas, período após o qual a primeira dose de penicilina é administrada.[97]

» Alguns especialistas recomendam que mulheres com sífilis recente no terceiro trimestre devam receber 2 injeções de penicilina benzatina em lugar de uma.

» A antibioticoterapia na sífilis cardiovascular não reverte a doença cardiovascular, a qual pode continuar a evoluir após o tratamento. É aconselhável o acompanhamento com um cardiologista.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-

Agudo

Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

adultos com neurosífilis

■ sem alergia à penicilina

1a

benzilpenicilina aquosa intravenosa**Opções primárias**

» **benzilpenicilina sódica**: 10.8 a 14.4 g/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 4 horas

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis e pode variar de um acometimento assintomático das meninges até demência e neuropatia sensorial. O tratamento de primeira linha para a neurosífilis consiste em benzilpenicilina aquosa intravenosa.

» Gestantes devem receber o tratamento baseado em penicilina de acordo com o estágio da sífilis.

» A maioria dos médicos trata os pacientes HIV positivos ou negativos com os mesmos esquemas de penicilina, de acordo com o estágio da sífilis, em vez de considerar a sorologia para HIV.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 10 a 14 dias.

adjunto

benzilpenicilina benzatina intramuscular subsequente**Opções primárias**

» **benzilpenicilina benzatina**: 1.8 g por via intramuscular uma vez por semana

» Alguns especialistas também administram benzilpenicilina benzatina uma vez por semana por até 3 semanas depois que o esquema de benzilpenicilina aquosa intravenosa para a neurosífilis foi completado.

Agudo

2a

» Isso pode ser feito para assegurar que a duração do tratamento seja comparável à duração do tratamento para sífilis tardia na ausência de neurosífilis.

benzilpenicilina procaína intramuscular associada a probenecida oral

Opções primárias

» **benzilpenicilina procaína**: 2.4 g por via intramuscular uma vez ao dia

-e-

» **probenecida**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» O tratamento de segunda linha para a neurosífilis é a administração conjunta de benzilpenicilina procaína intramuscular associada a probenecida oral.

» A maioria dos médicos trata os pacientes HIV positivos ou negativos com os mesmos esquemas de penicilina, de acordo com o estágio da sífilis, em vez de considerar a sorologia para HIV.

» Entretanto, a duração da terapia em pessoas com coinfeção por HIV pode ser prolongada quando houver suspeita de sífilis do SNC.

» Gestantes devem receber o tratamento baseado em penicilina de acordo com o estágio da sífilis.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 10 a 14 dias.

■ **com alergia à penicilina**

1a

dessensibilização

» A dessensibilização à penicilina é recomendável para todos os pacientes com neurosífilis que apresentem hipersensibilidade à penicilina. As evidências para o uso de esquemas que não utilizam penicilina são relativamente fracas.

» O teste cutâneo de alergia à penicilina identifica os pacientes com alto risco de reações a este antibiótico. Os reagentes cutâneos devem incluir alérgenos maiores e

Agudo

menores.[96] Aquelas que apresentam teste cutâneo negativo podem receber a terapia com penicilina. Entretanto, alguns médicos realizam a dessensibilização sem o teste cutâneo, particularmente se os reagente cutâneos dos determinantes maiores e menores da alergia à penicilina não estiverem disponíveis.

» A dessensibilização aguda pode ser realizada em pacientes que apresentem teste cutâneo positivo para um dos determinantes da penicilina, devendo ser realizada em ambiente hospitalar. Dessensibilização oral ou intravenosa pode ser realizada e geralmente é concluída em 4 horas, período após o qual a primeira dose de penicilina é administrada.[97]

mais **benzilpenicilina pós-dessensibilização**

Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: 10.8 a 14.4 g/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 4 horas

Opções secundárias

» **benzilpenicilina procaína**: 2.4 g por via intramuscular uma vez ao dia

-e-

» **probenecida**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» A dessensibilização geralmente é concluída em 4 horas, período após o qual a primeira dose de penicilina é administrada.[97] A duração da terapia em pacientes com coinfeção por HIV pode ser prolongada quando houver suspeita de sífilis do SNC.

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 10 a 14 dias.

adjunto **benzilpenicilina benzatina intramuscular subsequente pós-dessensibilização**

Opções primárias

» **benzilpenicilina benzatina**: 1.8 g por via intramuscular uma vez por semana

Agudo

» Alguns especialistas também administram benzilpenicilina benzatina uma vez por semana por até 3 semanas depois que o esquema de tratamento para a neurosífilis foi completado (apenas se a terapia intravenosa de primeira linha tiver sido escolhida como a terapia inicial). Isso é feito para assegurar que a duração do tratamento seja comparável à duração do tratamento para sífilis tardia na ausência de neurosífilis.

2a doxíciclina oral em altas doses

Opções primárias

» **doxíciclina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias; começar 24 horas antes da penicilina

» As evidências para o uso de esquemas medicamentosos que não utilizam penicilina são relativamente fracas. Entretanto, a doxíciclina em altas doses é utilizada por alguns médicos nessa situação.[95]

» A corticoterapia deve ser considerada para minimizar o risco de reação de Jarisch-Herxheimer.[88] A prednisolona oral deve ser iniciada 24 horas antes do tratamento antitreponêmico e deve ser mantida por 3 dias.

» Ciclo do tratamento: 28 dias.

sífilis congênita

1a benzilpenicilina aquosa intravenosa ou benzilpenicilina procaína intramuscular

Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: consulte um especialista para obter orientação quanto às doses neonatais

OU

» **benzilpenicilina procaína**: consulte um especialista para obter orientação quanto às doses neonatais

» Todos os lactentes nascidos de mães com testes reativos, não treponêmicos e treponêmicos, devem realizar a sorologia não treponêmica (testes Venereal Disease Research Laboratory ou reagina plasmática rápida).

Agudo

» O tratamento de primeira linha para a sífilis congênita consiste em benzilpenicilina aquosa intravenosa ou benzilpenicilina procaína intramuscular. É recomendada uma discussão com um obstetra especializado e com um neonatologista. Subsequentemente, é recomendado um rigoroso acompanhamento clínico e sorológico por um pediatra especialista.

» Ciclo do tratamento: 10 dias.

» Sífilis pós-natal adquirida levanta a suspeita de abuso sexual infantil, o qual deve ser investigado posteriormente.[34]

2a benzilpenicilina benzatina intramuscular

Opções primárias

» **benzilpenicilina benzatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto às doses neonatais

» É recomendada se um teste não treponêmico no lactente for não reativo e se houver baixa probabilidade de infectividade.

» Cobre uma possível sífilis incubada (é necessário rigoroso acompanhamento sorológico).

» É recomendada uma discussão com um obstetra especializado.

» A benzilpenicilina benzatina intramuscular não é usada com muita frequência em países ricos em recursos. É recomendado um rigoroso acompanhamento clínico e sorológico por um pediatra especialista.

» Sífilis pós-natal adquirida levanta a suspeita de abuso sexual infantil, o qual deve ser investigado posteriormente.[34]

Novidades

Azitromicina

A possibilidade de um agente oral de dose única para tratar a sífilis em lugar de uma injeção de penicilina fez com que alguns centros utilizassem a azitromicina. Para pacientes alérgicos à penicilina ou para aqueles em que o desconforto com injeções intramusculares é inaceitável, um agente oral pode ser uma alternativa adequada.[92] Dois estudos na África revelaram que as taxas de cura de sífilis após uma dose única de azitromicina foram equivalentes às taxas de cura após uma dose única de penicilina benzatina intramuscular.[99] 1[A]Evidence Além disso, uma metanálise demonstrou uma taxa de cura mais alta com azitromicina em comparação com a penicilina benzilbenzatina em acompanhamento em longo prazo.[100] Entretanto, outras revisões sistemáticas não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a azitromicina e a penicilina G benzatina.[100] Além disso, a azitromicina não foi universalmente aprovada, já que houve relatos de resistência a macrolídeos e falha no tratamento.[94] [101] As falhas no tratamento com azitromicina resultam de uma mutação A2058G, que confere resistência à azitromicina. Isso foi identificado em pacientes na China, Londres, Portugal, Dublin, Seattle, São Francisco e Baltimore. Entretanto, não foi identificado nenhum caso de resistência à azitromicina em Madagascar e nenhuma falha de tratamento na Tanzânia, sugerindo um padrão geográfico emergente para a resistência a macrolídeos.[101] É provável que a azitromicina tenha uma função limitada no manejo da sífilis fora da África. A azitromicina não deve ser usada em homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou em gestantes.[3]

Ceftriaxona

A ceftriaxona foi usada no tratamento da sífilis latente tardia e da neurosífilis como uma alternativa à penicilina.2[C]Evidence Entretanto, não há um consenso claro em relação à duração ideal do tratamento e, em pacientes com alergia à penicilina, há um risco de reação alérgica à ceftriaxona devido à sensibilidade cruzada.

Recomendações

Monitoramento

Testes não treponêmicos são repetidos para monitorar a condição. Os títulos devem declinar em 4 vezes dentro de 6 meses após o tratamento da sífilis primária ou secundária e dentro de 12 a 24 meses após o tratamento da sífilis tardia ou latente.

Os títulos de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e de reagina plasmática rápida (RPR) devem ser medidos mensalmente após o tratamento de 3 meses e depois a cada 3 meses.

Com um tratamento eficaz, os testes não treponêmicos devem se tornar negativos. Entretanto, alguns pacientes que receberam tratamento adequado apresentam cicatriz imunológica ("serofast"), mantendo um título positivo em baixo nível. Este é o título inicial a partir da qual uma reinfeção é avaliada.

Após o tratamento da neurosífilis, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser repetido a cada 6 meses até que a contagem de leucócitos esteja normal, caso ela estivesse elevada na amostra inicial. A repetição de tratamento deve ser considerada se a contagem de leucócitos não diminuir após 6 meses ou se o exame do LCR permanecer anormal após 2 anos.^[3]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados de que testes futuros irão revelar infecção por sífilis previamente tratada, já que testes específicos para treponemas permanecem reativos por toda a vida (ensaio de imunoadsorção enzimática [ELISA] positivo). Antes de receber o tratamento com antibióticos, todos os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de ocorrência da reação de Jarisch-Herxheimer, em particular os pacientes com sífilis recente. A reação pode ocorrer dentro das primeiras 24 horas após a antibioticoterapia devido à rápida destruição dos treponemas. Ela é caracterizada por febre aguda, cefaleia e mialgia. Em gestantes, isso pode provocar sofrimento fetal e parto prematuro. Pacientes com sífilis primária devem ser orientados a evitar atividades sexuais (incluindo sexo oral) até que as lesões tenham remitido. A duração exata de abstinência necessária não é clara, mas as diretrizes do Reino Unido recomendam até 2 semanas após a conclusão da terapia.^[88]

Ainda há um considerável estigma social com relação à infecção por sífilis e pode haver preocupações da paciente relacionadas a questões de divulgação futura (por exemplo, rastreamento pré-natal). O rastreamento do contato dos parceiros sexuais deve ser realizado para identificar pacientes assintomáticos com risco de sífilis. [\[CDC: syphilis - fact sheet\]](#) Informações ao paciente de websites recomendados podem ser úteis. [\[NHS Choices: syphilis\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reação de Jarisch-Herxheimer	curto prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Ocorre dentro das primeiras 24 horas após a antibioticoterapia devido à rápida destruição dos treponemas.</p> <p>É caracterizada por febre aguda, cefaleia e mialgia, geralmente em pacientes com sífilis recente.</p> <p>A probabilidade da reação é alta na sífilis recente, mas é baixa na sífilis tardia. No entanto, todos os pacientes devem ser alertados sobre uma possível reação antes de receber o tratamento com antibióticos.</p> <p>Em gestantes, isso pode provocar sofrimento fetal e parto prematuro.</p> <p>O tratamento é de suporte com fluidos orais, paracetamol e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).</p> <p>A prednisolona oral pode auxiliar na redução da febre, mas geralmente não é necessária.^[104] O tratamento sistêmico com um bloqueador de fator de necrose tumoral pode ser mais eficaz que o tratamento sistêmico com um corticosteroide.^[105]</p>		
reação alérgica à penicilina	curto prazo	média
<p>Pode surgir em pacientes que não se sabia serem alérgicos.</p> <p>Em pacientes com alergia à penicilina, podem ser oferecidas opções alternativas de tratamento, dependendo do estágio da sífilis.</p> <p>O teste cutâneo de alergia e a dessensibilização à penicilina podem ser necessários (por exemplo, no tratamento de gestantes); deve ser realizado com a supervisão de um alergologista ou imunologista.</p> <p>As respostas alérgicas à penicilina podem incluir urticária, angioedema e anafilaxia.</p> <p>O tratamento da reação alérgica é determinado pela intensidade da reação.</p>		
reação iatrogênica à procaína	curto prazo	baixa
<p>Ocorre quando a benzilpenicilina procaína intramuscular (por exemplo, usada para tratar a neurosífilis) for administrada de modo incorreto por via intravenosa.</p> <p>Os pacientes podem relatar pânico e ansiedade intensa, sensação de morte iminente e colapso circulatório.</p> <p>É conhecida como síndrome de Hoigné.^[106]</p> <p>Os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente em 20 a 30 minutos.</p> <p>Inicialmente, o tratamento é a tranquilização do paciente, mas ansiolíticos, apoio circulatório e ressuscitação podem ser necessários.</p>		
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)	longo prazo	média
<p>A sífilis facilita a infecção por HIV.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
progressão assintomática da doença	variável	média
<p>Podem ocorrer complicações em órgãos específicos na infecção não tratada de duração desconhecida.</p> <p>A opinião de especialistas deve ser buscada dependendo da natureza da complicação (por exemplo, opinião de um oftalmologista especialista para infecção ocular, opinião de um cardiologista especialista para regurgitação aórtica).</p>		

Prognóstico

Evolução natural da infecção

O tratamento é curativo quando a antibioticoterapia tiver sido completada. Entretanto, pode ocorrer reinfeção se houver posterior exposição à sífilis.

A evolução natural do envolvimento de órgãos específicos é determinada pelo estágio da sífilis no diagnóstico e se o tratamento apropriado foi administrado. O acompanhamento de complicações de órgãos específicos requer a opinião de um especialista (por exemplo, avaliação da regurgitação aórtica por um cardiologista; avaliação da tabes dorsalis por um neurologista).

Resultados de testes sorológicos

Os testes específicos para treponemas permanecem reativos por toda a vida (testes treponêmicos de ensaio imunoenzimático/ensaio de aglutinação de partículas para *T pallidum* positivos) e, portanto, não são válidos para avaliar a resposta ao tratamento. Os pacientes devem ser informados de que testes futuros vão revelar infecção por sífilis previamente tratada.

Os testes não treponêmicos mostram um declínio nos títulos ou se tornam não reativos (negativos) com o tratamento eficaz e, portanto, são usados como um marcador quantitativo da resposta ao tratamento. Os títulos devem declinar em 4 vezes dentro de 6 meses após o tratamento da sífilis primária ou secundária, e dentro de 12 a 24 meses após o tratamento da sífilis tardia ou latente.^[103]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

The BASHH CEG 2015 summary guidance on tests for sexually transmitted infections

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) **Última publicação em:** 2015

UK national guidelines on the management of syphilis

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV **Última publicação em:** 2015

2014 European guideline on the management of syphilis

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) **Última publicação em:** 2014

UK national guideline on the management of sexually transmitted infections and related conditions in children and young people

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV **Última publicação em:** 2010

Internacional

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis)

Publicado por: World Health Organization (WHO) **Última publicação em:** 2016

Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis

Publicado por: World Health Organization (WHO); Training in Tropical Diseases **Última publicação em:** 2006

América do Norte

Syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: screening

Publicado por: United States Preventive Services Task Force **Última publicação em:** 2016

Canadian guidelines on sexually transmitted infections

Publicado por: Public Health Agency of Canada **Última publicação em:** 2016

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) **Última publicação em:** 2015

América do Norte

Screening for syphilis infection in pregnancy

Publicado por: United States Preventive Services Task Force

Última publicação em:
2009

Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Última publicação em:
2008

América Latina

Guidance on syphilis testing in Latin America and the Caribbean: improving uptake, interpretation, and quality of testing in different clinical settings

Publicado por: Pan American Health Organization

Última publicação em:
2015

Oceania

Australian STI management guidelines for use in primary care - syphilis

Publicado por: Australian Sexual Health Alliance (ASHA)

Última publicação em:
2016

Management of sexual health conditions - syphilis

Publicado por: New Zealand Sexual Health Society (NZSHS)

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

BASHH CEG 2015 summary guidance on tests for sexually transmitted infections

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV

Última publicação em:
2015

Barrier methods for contraception and STI prevention

Publicado por: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare

Última publicação em:
2015

UK national guidelines on the management of syphilis

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)

Última publicação em:
2015

Europa

2014 European guideline on the management of syphilis

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)

Última publicação em: 2014

UK national guideline on the management of sexually transmitted infections and related conditions in children and young people

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)

Última publicação em: 2010

Internacional

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis)

Publicado por: World Health Organization (WHO)

Última publicação em: 2016

América do Norte

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Última publicação em: 2015

Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Última publicação em: 2008

Recursos online

1. [WHO: baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012](#) (*external link*)
2. [USPSTF: syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: screening](#) (*external link*)
3. [CDC: sexually transmitted disease surveillance, 2014](#) (*external link*)
4. [NSC: the UK NSC recommendation on syphilis screening in pregnancy](#) (*external link*)
5. [British Association for Sexual Health and HIV: update on management of syphilis in pregnancy](#) (*external link*)
6. [British Association for Sexual Health and HIV: correction to neurosyphilis treatment](#) (*external link*)
7. [CDC: syphilis - fact sheet](#) (*external link*)
8. [NHS Choices: syphilis](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Cura sorológica: há evidências de alta qualidade de que uma dose oral única de 2 g de azitromicina em pessoas com sífilis primária ou sífilis latente com alto título atingiu 97.7% de taxa de cura e que uma dose intramuscular de 2.4 milhões de unidades de penicilina G benzatina atingiu taxas de cura de 95%.[\[93\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Melhora no título de reagina plasmática rápida (RPR) sérica e nas medidas do líquido cefalorraquidiano (LCR) na sífilis: há evidências de baixa qualidade de que, em pessoas com neurosífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV), o tratamento com ceftriaxona intravenosa está associado a um declínio significativamente maior nos títulos de RPR sérica em comparação com a terapia com penicilina G (benzilpenicilina), mas sem diferença nas medidas do LCR entre os grupos.[\[102\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- World Health Organization. Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016. <http://www.who.int> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64:1-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2014. November 2015. <http://www.cdc.gov> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
- Syphilis. In: Kimberlin DW, Brady MT, eds. Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:755-768.
- US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:705-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- United States Preventive Services Task Force. Syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: screening. July 2016. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). UK national guidelines on the management of syphilis. December 2015. <http://www.bashh.org/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
- Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis. 2007;44(suppl 3):S130-S146. [Resumo](#)
- Parkes R, Renton A, Meheus A, et al. Review of current evidence and comparison for effective syphilis treatment in Europe. Int J STD AIDS. 2004;15:73-88. [Resumo](#)
- Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. Curr Opin Infect Dis. 2008;21:83-91. [Resumo](#)

Referências

1. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev. 2005;18:205-216. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. World Health Organization. Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016. <http://www.who.int> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)

3. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64:1-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, et al. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. Genitourin Med. 1989;65:1-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2014. November 2015. <http://www.cdc.gov> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
6. Centers for Disease Control and Prevention. National plan to eliminate syphilis from the United States. 2006. <http://www.cdc.gov> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
7. Renton AM, Borisenko KK, Meheus A, et al. Epidemics of syphilis in the newly independent states of the former Soviet Union. Sex Transm Infect. 1998;74:165-166. [Resumo](#)
8. Simms I, Fenton KA, Ashton M, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. Sex Transm Dis. 2005;32:220-226. [Resumo](#)
9. Borisenko KK, Trichonova LI, Renton AM. Syphilis and other sexually transmitted infections in the Russian Federation. Int J STD AIDS. 1999;10:665-668. [Resumo](#)
10. Salavastu C, Rusinoiu A, Parvu A, et al. Epidemiological surveillance of syphilis patients in Colentina Hospital (Bucharest, Romania). Roum Arch Microbiol Immunol. 2007;66:80-84. [Resumo](#)
11. Tucker JD, Cohen MS. China's syphilis epidemic: epidemiology, proximate determinants of spread, and control responses. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:50-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Tucker JD, Yin YP, Wang B, et al. An expanding syphilis epidemic in China: epidemiology, behavioural risk and control strategies with a focus on low-tier female sex workers and men who have sex with men. Sex Transm Infect. 2011;87(suppl 2):ii16-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Izard J, Renken C, Hsieh CE, et al. Cryo-electron tomography elucidates the molecular architecture of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. J Bacteriol. 2009;191:7566-7580. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Goh BT. Syphilis in adults. Sex Transm Infect. 2005;81:448-452. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex - Chicago, Illinois, 1998-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:966-968. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Edwards S, Carne C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. Sex Transm Infect. 1998;74:95-100. [Resumo](#)
17. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. Med Clin North Am. 1964;48:613-621.
18. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, et al. Therapy for incubating syphilis. Effectiveness of gonorrhea treatment. JAMA. 1971;218:711-713. [Resumo](#)

19. Schober PC, Gabriel G, White P, et al. How infectious is syphilis? Br J Vener Dis. 1983;59:217-219. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, et al. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis. 2005;32(10 suppl):S4-S10. [Resumo](#)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of syphilis among men who have sex with men - Southern California, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:117-120. [Resumo](#)
22. Rolfs RT, Nakashima AK. Epidemiology of primary and secondary syphilis in the United States, 1981 through 1989. JAMA. 1990;264:1432-1437. [Resumo](#)
23. Rolfs RT, Goldberg M, Sharrar RG. Risk factors for syphilis: cocaine use and prostitution. Am J Public Health. 1990;80:853-857. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, et al. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. Bull World Health Organ. 2004;82:424-430. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. Bull World Health Organ. 2004;82:454-461. [Resumo](#)
26. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N Engl J Med. 2009;360:1298-1309. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. Am Fam Physician. 2003;68:283-290. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. Sex Trans Infect. 2011;87:4-8. [Resumo](#)
29. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much is really known? Sex Transm Dis. 2001;28:579-597. [Resumo](#)
30. French P. Syphilis. BMJ. 2007;334:143-147. [Resumo](#)
31. Syphilis. In: Kimberlin DW, Brady MT, eds. Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:755-768.
32. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev. 1999;12:187-209. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Fojaco RM, Hensley GT, Moskowitz L. Congenital syphilis and necrotizing funisitis. JAMA. 1989;261:1788-1790. [Resumo](#)
34. Hammerschlag MR, Guillén CD. Medical and legal implications of testing for sexually transmitted infections in children. Clin Microbiol Rev. 2010;23:493-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)

35. Cummings MC, Lukehart SA, Marra C, et al. Comparison of methods for the detection of *Treponema pallidum* in lesions of early syphilis. *Sex Transm Dis*. 1996;23:366-369. [Resumo](#)
36. Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Missouri: WB Saunders, Elsevier; 2014: chapter 239.
37. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect*. 2004;80:411-414. [Resumo](#)
38. Romanowski B, Forsey E, Prasad E, et al. Detection of *Treponema pallidum* by a fluorescent monoclonal antibody test. *Sex Transm Dis*. 1987;14:156-159. [Resumo](#)
39. Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, et al. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: Diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med*. 1989;65:239-243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Luger AF. Serological diagnosis of syphilis: current methods. In: Young H, McMillan A, eds. *Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases*. New York, NY: Dekker; 1988:249-274.
41. Fischbach FT. Syphilis detection tests. In: *A manual of laboratory & diagnostic tests*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000:581-583.
42. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 2004;82:439-446. [Resumo](#)
43. Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1279-1282. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Lefevre JC, Bertrand MA, Bauriaud R. Evaluation of the Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in syphilis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1704-1707. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Alessi E, Scioccati L. TPHA test. Experience at the Clinic of Dermatology, University of Milan. *Br J Vener Dis*. 1978;54:151-154. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Deacon WE, Lucas JB, Price EV. Fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) test for syphilis. *JAMA*. 1966;198:624-628. [Resumo](#)
47. Spangler AS, Jackson JH, Fiumara NJ, et al. Syphilis with a negative blood test reaction. *JAMA*. 1964;189:87-90. [Resumo](#)
48. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J*. 2004;97:379-382. [Resumo](#)
49. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, et al. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010385. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. Pan American Health Organization (PAHO). Guidance on syphilis testing in Latin America and the Caribbean: improving uptake, interpretation, and quality of testing in different clinical settings. 2015. <http://www.paho.org> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis - CDC Fact Sheet (Detailed). <http://www.cdc.gov/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:133-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD AIDS. 2000;11:224-234. [Resumo](#)
54. van Voorst Vader PC. Syphilis management and treatment. Dermatol Clin. 1998;16:699-711. [Resumo](#)
55. Perdrup A, Jorgensen BB, Pedersen NS. The profile of neurosyphilis in Denmark. A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971-1979 incl. by Wassermann reaction (CWRM) in the cerebrospinal fluid. Acta Derma Venereol Suppl (Stockh). 1981;96:1-14. [Resumo](#)
56. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. Neurology. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
57. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? Neurologist. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
58. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
59. Rochwerg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. BMJ. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:705-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. Obstet Gynecol. 2001;97:947-953. [Resumo](#)
64. Cole M, Perry K. MHRA 04109: ten syphilis EIAs. UK: HSMO; 2004.

65. Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, et al. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponema Pallidum particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. Sex Transm Dis. 2007;34:1016-1108. [Resumo](#)
66. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. Int J STD AIDS. 2006;17:768-771. [Resumo](#)
67. Lam TK, Lau HY, Lee YP, et al. Comparative evaluation of the INNO-LIA syphilis score and the MarDx Treponema pallidum immunoglobulin G Marblot test assays for the serological diagnosis of syphilis. Int J STD AIDS. 2010;21:110-113. [Resumo](#)
68. Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, de Bosschere K, et al. Evaluation of INNO-LIA syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. J Clin Microbiol. 2002;40:973-978. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Van Dyck E, Meheus AZ, Piot P. Syphilis. In: Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases. Geneva: World Health Organization; 1999:36-49.
70. Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Dis. 2003;79:479-483. [Resumo](#)
71. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect. 2003 Feb;79(1):68-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Patterson K, Olsen B, Thomas C, et al. Development of a rapid immunodiagnostic test for Haemophilus ducreyi. J Clin Microbiol. 2002 Oct;40(10):3694-702. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. Sex Transm Infect. 2000;76:403-405. [Resumo](#)
74. United States Preventive Services Task Force. Syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: screening. July 2016. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
75. Pope V. Use of treponemal tests to screen for syphilis. Infect Med. 2004;21:399-402.
76. Tucker JD, Bu J, Brown LB, et al. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10:381-386. [Resumo](#)
77. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) Clinical Effectiveness Group. 2015 BASHH CEG guidance on tests for sexually transmitted infections. April 2015. <http://www.bashh.org/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
78. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, et al. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2009;9(suppl 1):S4. [Texto completo](#) [Resumo](#)

80. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e56713. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Wolff T, Shelton E, Sessions C, et al. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:710-716. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, et al. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. BMC Public Health. 2011;11(suppl 3):S9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Chen XS, Peeling RW, Yin YP, Mabey D. Improving antenatal care to prevent adverse pregnancy outcomes caused by syphilis. Future Microbiol. 2011;6:1131-1134. [Resumo](#)
84. Hawkes S, Matin N, Broutet N, et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011;11:684-691. [Resumo](#)
85. Munkhuu B, Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V, et al. One-stop service for antenatal syphilis screening and prevention of congenital syphilis in Ulaanbaatar, Mongolia: a cluster randomized trial. Sex Transm Dis. 2009;36:714-720. [Resumo](#)
86. US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:705-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Chow EP, Wilson DP, Zhang L. HIV and syphilis co-infection increasing among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6:e22768. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). UK national guidelines on the management of syphilis. December 2015. <http://www.bashh.org/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
89. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis. 2007;44(suppl 3):S130-S146. [Resumo](#)
90. Parkes R, Renton A, Meheus A, et al. Review of current evidence and comparison for effective syphilis treatment in Europe. Int J STD AIDS. 2004;15:73-88. [Resumo](#)
91. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1581-1593. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. Sex Transm Dis. 2002;29:486-490. [Resumo](#)
93. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med. 2005;353:1236-1244. [Texto completo](#) [Resumo](#)

94. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*. 2004;351:154-158. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28:347-348. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, et al. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med*. 1987;107:204-215. [Resumo](#)
97. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;312:1229-1232. [Resumo](#)
98. Blank LJ, Rompalo AM, Erbeling EJ, et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011;87:9-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*. 2010;201:1729-1735. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Bai ZG, Yang KH, Liu YL, et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*. 2008;19:217-221. [Resumo](#)
101. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:83-91. [Resumo](#)
102. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2000;30:540-544. [Resumo](#)
103. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991;114:1005-1009. [Resumo](#)
104. Gudjonsson H, Skog E. The effect of prednisolone on the Jarisch-Herxheimer reaction. *Acta Derm Venereol*. 1968;48:15-18. [Resumo](#)
105. Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 1996;335:311-315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Kryst L, Wanyura H. Hoigne's syndrome - its course and symptomatology. *J Maxillofac Surg*. 1979;7:320-326. [Resumo](#)
107. Ng BE, Butler LM, Horvath T, et al. Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001220. [Texto completo](#) [Resumo](#)

108. de Walque D, Dow WH, Nathan R, et al. Incentivising safe sex: a randomised trial of conditional cash transfers for HIV and sexually transmitted infection prevention in rural Tanzania. *BMJ Open*. 2012;2:e000747. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom national guideline on the management of sexually transmitted infections and related conditions in children and young people - 2010. <http://www.bashh.org> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)

Imagens

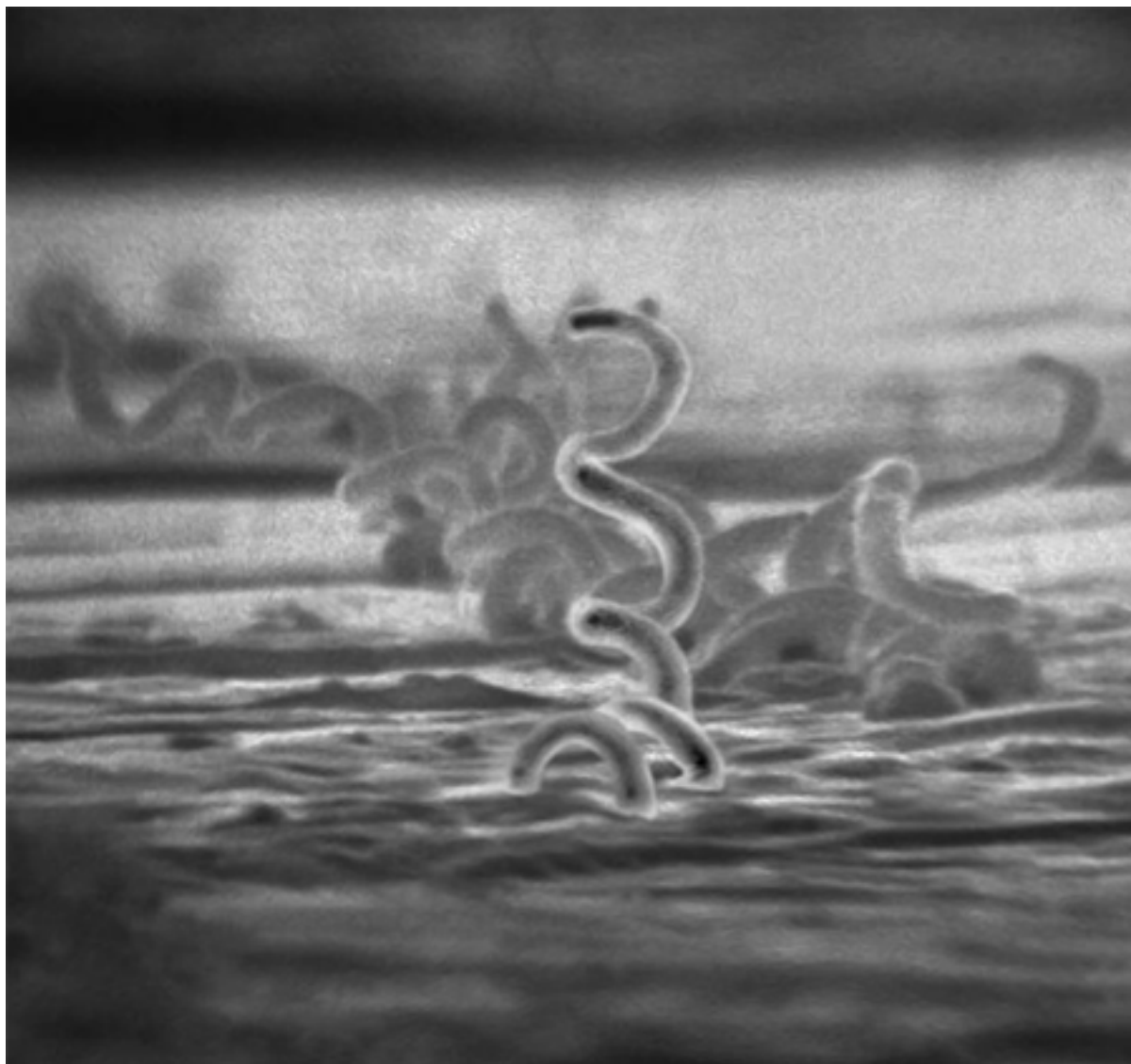
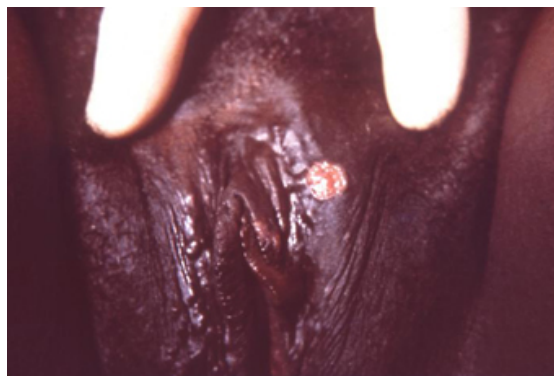


Figura 1: Eletromicrografia de Treponema pallidum em culturas de células epiteliais do coelho-de-cauda-de-algodão

CDC/Dr David Cox



*Figura 2: Cancro sífilítico primário vulvar decorrente da bactéria *Treponema pallidum**

CDC: PHIL image ID 5340

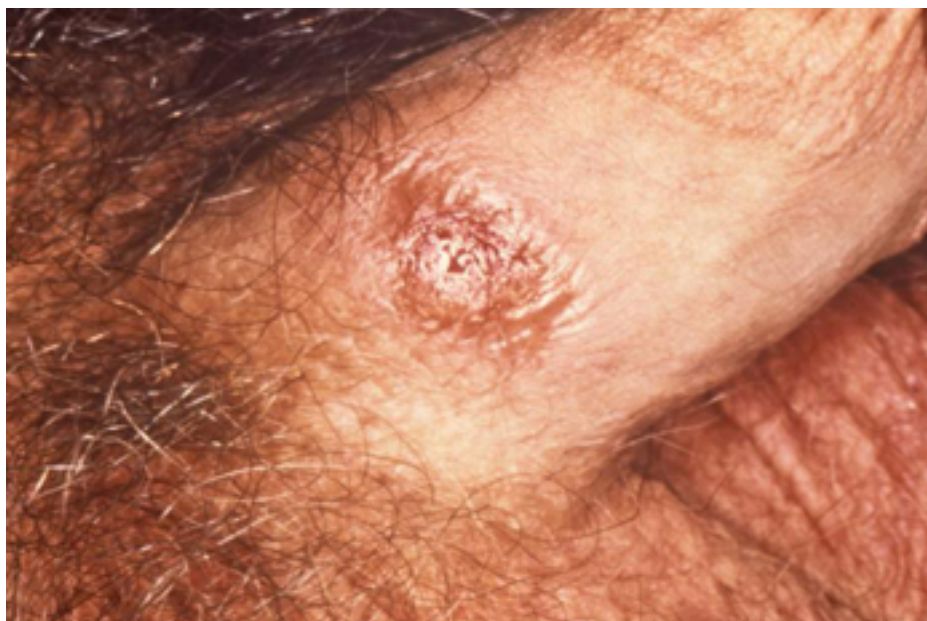


Figura 3: Cancro peniano localizado na haste peniana proximal: infecção sífilítica primária

CDC/ Dr. Gavin Hart; Dr. NJ Fiumara



Figura 4: Lesões gomatosas na superfície dorsal da mão esquerda

CDC/Susan Lindsley



Figura 5: Erupção cutânea papuloescamosa de sífilis secundária no tronco e porção superior do corpo

CDC/Susan Lindsley



Figura 6: Lesões de sífilis secundária na face

CDC: PHIL image ID 3500



Figura 7: Sífilis secundária apresentando máculas e pápulas pigmentadas na pele

CDC/Susan Lindsley



Figura 8: Lesões de sífilis secundárias na vagina

CDC/J. Pledger



Figura 9: Este foi um caso de sífilis congênita que resultou na morte de um bebê recém-nascido

CDC: PHIL image ID 3510



Figura 10: Neonato com sintomas de sífilis congênita que incluíam lesões nas solas de ambos os pés

CDC: PHIL image ID 4148

<i>Sífilis congênita precoce</i>	<i>Sífilis congênita tardia</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação antes dos 2 anos de idade • Prematuridade e retardo no crescimento intrauterino • Hepatosplenomegalia • Condrite nasal ("nariz entupido") • Erupção cutânea • Osteocondrite • Sintomas e sinais neurológicos, incluindo paralisia do nervo craniano e hidrocefalia 	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação após os 2 anos de idade • Malformação craniofacial • Anormalidades dentárias • Ceratite intersticial • Surdez • Neurosífilis • Hemoglobinúria paroxística ao frio

Figura 11: Manifestações clínicas na sífilis congênita

Adaptado de: French P. Syphilis. BMJ 2007;334:143-147



Figura 12: Incisivos chanfrados centrais em forma de pino (dentes de Hutchinson)

CDC/Robert E. Sumpter



Figura 13: Osteoperiostite da tíbia ("canelas em sabre")

CDC/Robert E. Sumpter



Figura 14: Articulações de Clutton

CDC/Richard Deitrick

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 31, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Juan C. Salazar, MD, MPH, FAAP

Professor and Chair

Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Hartford, CT

DIVULGAÇÕES: JCS is the author of references cited in this monograph.

Nicholas Bennett, MA (Cantab), MBBChir, PhD

Assistant Professor of Pediatrics

Adjunct Assistant Professor of Pharmacy, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Hartford, CT

DIVULGAÇÕES: NB declares that he has no competing interests.

Adriana R. Cruz, MD

Research Associate

CIDEIM, Cali, Columbia

DIVULGAÇÕES: AC declares that she has no conflicting interests.

// Reconhecimentos:

Dr Juan C. Salazar, Dr Nicholas Bennett, and Dr Adriana Cruz would like to gratefully acknowledge Patrick French and Nooshin Barmania, previous contributors to this monograph. PF is an author of a reference cited in this monograph. NB declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Robert A. Larsen, MD

Associate Professor of Medicine

University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: RAL declares that he has no competing interests.

William Rodriguez, MD

Assistant Professor of Medicine

Harvard Medical School, Director of Research, Global Health Delivery Project, Harvard School of Public Health, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: WR declares that he has no competing interests.

Jennifer Handforth, MB ChB, MRCPCH, DTM&H

Consultant Paediatrician

Croydon University Hospital, Croydon, UK

DIVULGAÇÕES: JH declares that she has no competing interests.