

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Sífilis e gravidez

Número 9 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- Apesar de ter agente etiológico conhecido, diagnóstico acessível e tratamento de baixo custo, efetivo e de baixa toxicidade fetal, a sífilis congênita continua desafiando os serviços de assistência obstétrica e perinatal.
- As taxas crescentes de sífilis na população geral apresentam repercussões diretas no aumento de casos de sífilis congênita, situação de interesse objetivo para a saúde pública.
- Transformar o registro da sífilis e da sífilis congênita em doenças de notificação compulsória melhorou o registro que possibilita dimensionar a ocorrência desses agravos e criar soluções, mas ainda não teve reflexo na redução da sua frequência.
- Considera-se que a falha no controle da sífilis/sífilis congênita seja multifatorial, associando variáveis que vão desde a deficiência do ensino sobre essas doenças nas escolas, a deficiência no aparelho formador dos vários segmentos profissionais da saúde e a falta de políticas rígidas de controle de qualidade do pré-natal até o seguimento clínico de crianças expostas ao *Treponema pallidum* durante a gravidez.
- Até o momento, a penicilina benzatina é o único antimicrobiano aceito pelas principais autoridades sanitárias do planeta como efetivo para o tratamento da sífilis em gestantes.
- O temor da anafilaxia em resposta ao tratamento da sífilis com penicilina benzatina é um importante fator que prejudica o pronto e correto tratamento da gestante com sífilis, apesar dos esforços das autoridades sanitárias enfrentando esse problema com argumentações sólidas, mas ainda insuficientes para resolver a questão.
- Observa-se com elevada frequência a falha no controle do tratamento da sífilis em gestantes, a despeito da divulgação dos protocolos específicos, indicando e reforçando falha no controle de qualidade desses princípios assistenciais.

Recomendações

- Estabelecer políticas fomentando as reuniões de grupo de gestantes e inclusão da sífilis entre os tópicos para discussão, enfatizando as medidas profiláticas para evitá-la.
- Lembrar que a maioria dos casos de sífilis é diagnosticada nas fases latentes (recente e tardia). Por isso, a iniciativa do pré-natalista na busca sorológica do diagnóstico é de importância fundamental.
- Como o diagnóstico da sífilis é bifásico, dar preferência aos testes treponêmicos para a triagem.
- Antes de se iniciar o tratamento da sífilis em gestantes, é necessário estabelecer a fase evolutiva da sífilis, se recente ou tardia, visto que a dose de penicilina benzatina e a duração do tratamento são diferentes.
- Para o tratamento da sífilis na fase recente (primarismo, secundarismo ou latente recente), a dose de penicilina benzatina é de 2.400.000 UI, intramuscular, em dose única.
- Para o tratamento da sífilis na fase tardia, a dose de penicilina benzatina é de 2.400.000 UI, intramuscular, semanalmente, por três semanas sequenciais.
- Estabelecer protocolos assistenciais locais (hospitalares) para o diagnóstico correto de alergia à penicilina e de dessensibilização nos casos confirmados. Dar preferência aos especialistas em alergia para coordenarem esse serviço. Se isso não for possível no hospital onde trabalha, verificar qual é o fluxo de encaminhamento da gestante que precisa desse recurso.
- O controle de tratamento da sífilis deve ser feito com testes não treponêmicos, e se espera que haja redução de duas diluições em três meses, três diluições em seis meses e negatização ou estabilização em baixas diluições (dois exames sequenciais mensais).
- Estabelecer a melhor estratégia em cada serviço visando incluir o parceiro na assistência pré-natal.

Contexto clínico

A sífilis é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Treponema pallidum*, cuja prevalência vem desafiando a ciência ao longo do tempo, apesar de ter um agente etiológico definido, sensível às medidas higiênicas comuns, diagnóstico acessível, além de tratamento efetivo e de baixo custo.⁽¹⁾ Apresenta-se com evolução sistêmica desde sua fase inicial, após um período de incubação extremamente variável, dependente das defesas inatas e da resposta imune do hospedeiro.^(2,3) Pode evoluir cronicamente com manifestações clínicas discretas ou exuberantes, intercalando períodos de silêncio clínico denominados de fase latente.⁽⁴⁾ O contágio do *Treponema pallidum* por transfusão sanguínea ou por material perfurante contaminado é factível, mas as principais e mais importantes vias de transmissão são a sexual (genital, oral e anal) e a vertical, a qual pode resultar em morte fetal ou sífilis congênita.⁽⁵⁾ Esse fato contribui para responsabilizar a sífilis em gestantes como um problema de saúde pública mundial.^(6,7) Seu controle é um dos objetivos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e prevista na agenda de saúde sustentável também da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).⁽⁸⁻¹⁰⁾

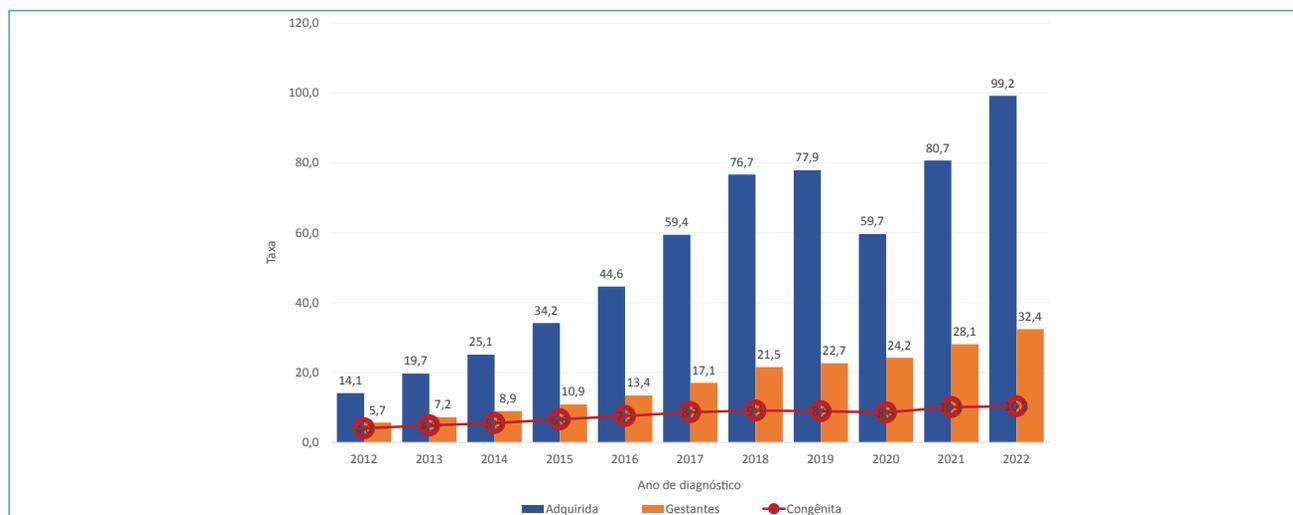
Mesmo que sejam consideradas sob o prisma do mesmo agente etiológico, a abordagem da sífilis adquirida é bem diversa da abordagem da sífilis congênita. Existem diferenças marcantes no processo fisiopatológico, na resposta orgânica e imune dos pacientes, nas manifestações clínicas, no diagnóstico e no tratamento. A sífilis congênita pauta-se na transmissão vertical do agente etiológico, e o escopo deste texto será registrar todas as estratégias e os recursos aos quais o obstetra tem acesso para evitá-la. Hoje, a sífilis congênita é considerada como um claro marcador inverso da qualidade da assistência à saúde no pré-natal, quanto maior a taxa de ocorrência, mais inadequada a qualidade do pré-natal oferecido.⁽¹¹⁾

Qual é a importância de conhecer os detalhes biomoleculares do *Treponema pallidum*?

O *Treponema pallidum* (*subespécie pallidum*) é uma bactéria em forma de espiroqueta, descrito em 1905.⁽¹²⁾ Ele não se cora pela técnica de Gram e nem cresce em meios de cultivo artificiais. Possui dupla membrana fosfolipídica, com a maioria dos componentes lipídicos presentes na superfície interna da membrana.⁽³⁾ O resultado final do sequenciamento genômico do *Treponema pallidum* foi divulgado em 1998,⁽¹³⁾ dando suporte para compreender o perfil de resistência dessa bactéria aos antimicrobianos,⁽¹⁴⁾ determinar linhagens responsáveis por surtos epidêmicos⁽¹⁵⁾ e embasar os estudos sobre as vacinas.⁽¹⁶⁾

Como tem variado a frequência da sífilis na população e em gestantes?

A sífilis é uma doença de distribuição ampla em todo o planeta, não havendo nenhuma nação livre da sua ocorrência.⁽¹⁷⁾ O recrudescimento da sífilis associou-se com inúmeras variáveis sociais e comportamentais, entre elas a maior liberdade sexual, turismo sexual e segurança anticonceptiva. Segundo estimativa da World Health Organization (2021),⁽¹⁸⁾ ocorrem 7,1 milhões de casos novos de sífilis no mundo a cada ano. Sabe-se que aproximadamente 90% desses casos ocorreram em países em desenvolvimento.⁽¹⁹⁾ No entanto, esse é um problema também de países industrializados.⁽²⁰⁾ Considerando a ocorrência de sífilis na população (considerando adultos, gestantes e sífilis congênita), no ano de 2021 foram registrados no Brasil 167.523 casos de sífilis adquirida em adultos (78,5 por 100.000 habitantes), 74.095 casos de sífilis em gestantes (27,1% nascidos vivos), 27.019 casos de sífilis congênita (9,9% nascidos vivos) e 192 óbitos por sífilis congênita (0,07% nascidos vivos).⁽²¹⁾ A evolução anual da prevalência desses parâmetros pode ser avaliada na figura 1.



Fonte: Boletim Epidemiológico – Sífilis (2023).⁽²¹⁾

Figura 1. Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos)

A notificação da sífilis e da sífilis congênita obedece à normativa vigente que define a Lista Nacional e Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional e tem como base a Portaria de Consolidação nº 204, de 17 de fevereiro de 2016.⁽²²⁾

Qual é a importância de conhecer a fisiopatologia e o quadro clínico da sífilis em suas várias fases?

A entrada do *Treponema pallidum* no organismo determina o local onde a primeira lesão da sífilis se desenvolverá. Tem um período de incubação variável (duas a dez semanas), mas, em termos médios de três a quatro semanas, desenvolve-se a lesão primária da sífilis, conhecida por protossifiloma ou cancro duro.⁽²³⁾ Caracteriza-se por ser uma úlcera rasa, indolor, fundo limpo, bordas endurecidas e base eritematosa^(3,24) Na maioria das vezes manifesta-se como lesão única, mas pode apresentar múltiplas lesões, incluindo lesões fora da área genital (boca e ânus, mais frequentemente).^(2,25) O diagnóstico clínico da sífilis nessa fase é mais frequente no homem, no qual a lesão genital é visível, o que pode não ocorrer na mulher quando a lesão primária se localizar na vagina ou no colo uterino.⁽²⁶⁾ Nesse caso, só com o exame utilizando o espéculo ginecológico é possível ver a lesão. Quando a sífilis é tratada nessa fase, a lesão usualmente desaparece em menos de uma semana. No entanto, sem tratamento, a evolução natural dessa lesão é o seu desaparecimento sem cicatrizes, em tempo extremamente variável, de duas a três semanas em média quando acomete pessoas imunologicamente híginas. No entanto, pode perdurar por até oito semanas em pessoas com algum grau de comprometimento imune. Em cerca de 10 dias após o surgimento do protossifiloma, em aproximadamente metade dos casos observa-se adenomegalia satélite, indolor, sem sinais inflamatórios e não fistulizante.⁽²⁷⁾ De forma geral, nessa fase da doença o sistema imune ainda não exhibe resposta que possa ser aferida pelos testes sorológicos com segurança, visto que apenas 15% das provas sorológicas são positivas. No entanto, o maior problema é que pode ser a memória sorológica decorrente de episódio(s) prévio(s) de sífilis.

Considerando a evolução natural da sífilis não tratada, na maioria absoluta das vezes as lesões secundárias surgem após o desaparecimento da lesão primária e início da resposta imune contra o seu agente etiológico. As manifestações clínicas surgem em decorrência da disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* em larga escala,⁽²⁷⁾ justificando o fato de que nessa fase se observa a maior taxa de transmissão vertical desse microrganismo. O momento em que as lesões secundárias aparecem depende basicamente de dois fatores: a virulência do treponema e a resposta sistêmica do hospedeiro ao acúmulo local de treponemas em tecidos suscetíveis. Por essas razões, o tempo de aparecimento das manifestações clínicas do secundarismo

luético é extremamente variável,⁽²⁵⁾ mas, em termos médios, varia entre seis e doze semanas após o evento infeccioso, com média de sete a oito semanas. No sistema tegumentar apresenta-se como lesões multiformes e variadas como exantema, pápulas e roséolas e raramente pustulosas (sifilides). Pode ainda apresentar madarose, alopecia em clareira e paroníquia.^(2,24) Em regiões de atrito ou muito úmidas, podem surgir as lesões chamadas de condiloma plano da sífilis, que são relativamente comuns nas regiões periorificiais (genitais, ânus e boca). As lesões do secundarismo da sífilis são ricas em *Treponema pallidum*. Entre as manifestações sistêmicas do secundarismo da sífilis, as mais comuns são: astenia, anorexia, febrícula, micropoliadenopatia generalizada, mialgia, artralgia, cefaleia, meningite, sífilis meningovascular, iridociclite, hepatite, esplenomegalia, periostite e glomerulonefrite, entre outras.^(2,3)

- Com ou sem tratamento, as manifestações clínicas secundárias da sífilis desaparecem até um ano de evolução, estabelecendo um longo período de silêncio clínico, com raros casos de recrudescência no primeiro ano da latência. Esse período assintomático da sífilis caracteriza-se também pela lacuna do conhecimento científico que representa, questionando-se o que faz os sinais clínicos do secundarismo sifilítico serem controlados sem se evitar o aparecimento tardio das graves lesões do terciarismo da doença.
- O terciarismo da sífilis tem início marcado pela primeira manifestação clínica dessa fase da doença. Acometimento tão amplo tem como resposta uma vasta lista de alterações clínicas dominadas pelas alterações tegumentares, viscerais, ósseas e do sistema nervoso. As alterações tegumentares são dominadas pelas lesões gomosas; as viscerais, pelas alterações oculares e cardiovasculares (insuficiência ostial e aneurisma); e as ósseas, por lesões destrutivas do seu tecido.⁽²⁾ O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) no terciarismo da sífilis se dá por reação inflamatória, acometendo vasos, meninges e o parênquima. O acometimento é variável, provocando sinais e sintomas neurológicos e psiquiátricos, como cefaleia, insônia, ansiedade, obnubilação, alucinação, demência, parestesia e *tabes dorsalis*.⁽²⁸⁾

Como a sífilis é classificada temporal e clinicamente?

A sífilis adquirida é classificada de acordo com sua evolução temporal em sífilis recente e sífilis tardia, divididas por um período de latência (ausência de manifestações clínicas). Portanto, caracteriza-se por fases ou estágios clínicos,^(4,27,29) como a seguir:

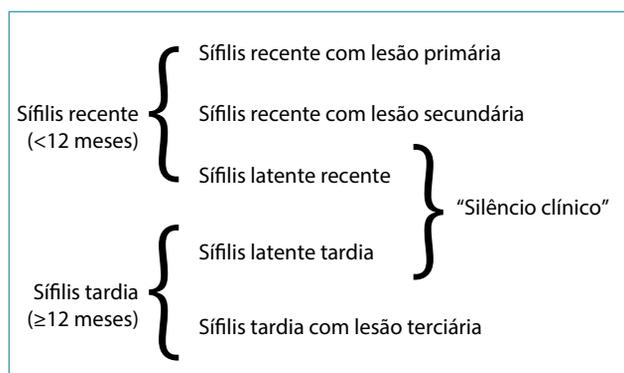
- **Sífilis recente:** A sífilis recente tem duração de até um ano após o evento infeccioso. Ela é caracterizada por duas fases: uma sintomática (lesões primárias e secundárias da sífilis) e outra assintomática (sífilis latente recente). Na fase sintomática as lesões infectantes são transitórias e ricas em *Treponema pallidum*, as quais

desaparecem em até um ano de evolução da doença. A primeira lesão que surge é o cancro duro, que se instala no local de inoculação do *Treponema pallidum*.⁽⁵⁾ O período médio de incubação é de três a quatro semanas e, por ser a primeira lesão da doença, também é chamada de lesão primária da sífilis recente (também chamada de sífilis primária). Em pessoas híginas, em média, essa lesão desaparece entre uma e três semanas, mesmo sem tratamento.

De forma geral, em torno de três a cinco semanas após o aparecimento da lesão primária da sífilis recente, surgem as lesões do secundarismo sífilítico (também chamada de sífilis secundária), caracterizadas por lesões multiformes em sua apresentação clínica, as quais desaparecem dentro de um ano de evolução da doença, contando desde o evento infectivo.

No período entre o desaparecimento das lesões secundárias da sífilis recente até se completar um ano de evolução da infecção, inicia-se o que se conhece como sífilis latente recente, caracterizada por ausência de manifestações clínicas. Os exames sorológicos são positivos no secundarismo da sífilis.

- **Sífilis tardia:** A sífilis tardia tem início um ano após o evento infectivo e tem duração extremamente variável, dependendo da interação e da resposta imune do paciente. Segundo alguns autores, pode durar até mais de 40 anos.^(23,27) Ela divide-se em sífilis latente tardia (silêncio clínico) e sífilis tardia propriamente dita, após o aparecimento das lesões tardias da doença (lesões gomosas, ósseas, cardiovasculares, neurológicas, entre outras). A sífilis latente tardia tem início com um ano de evolução da doença, ao término da fase latente recente. Sua duração é a mais longa da sífilis, havendo registros com mais de 30 anos. Ela tem seu final com o aparecimento da primeira manifestação clínica da fase tardia da sífilis. De forma geral, os exames sorológicos continuam positivos nessa fase da doença. A figura 2 representa uma sinopse da classificação clínica e temporal da sífilis de forma prática.



Fonte: Elaboração do autor

Figura 2. Sinopse da classificação das fases clínicas e temporais da sífilis

Como é feito o diagnóstico clínico?

Para o diagnóstico clínico da sífilis adquirida, é importante lembrar do valor da anamnese e de conhecer a fisiopatologia da doença, a sua classificação clínica e evolutiva, além da história confirmada de eventuais tratamentos no passado.⁽¹⁾ A sífilis recente caracteriza-se por apresentar lesões ricas em *Treponema pallidum*, com raras exceções. A primeira lesão que surge é o cancro duro, cujas características já foram descritas anteriormente. Na sequência, considerando a história natural da doença, as manifestações secundárias mais frequentes são as lesões tegumentares como a roséola, eritema maculopapular, condiloma plano, lesões eriematodescarnativas palmares e plantares, madarose, alopecia em clareira e alterações ungueais. As manifestações sistêmicas são menos frequentes e representam as respostas orgânicas à agressão do *Treponema pallidum*. Considerando a baixa taxa de ocorrência dessas alterações, as mais citadas são: astenia, anorexia, febrícula, micropoliadenopatia generalizada, mialgia, artralgia, cefaleia, meningismo, iridociclite, hepatite, esplenomegalia, periostite e glomerulonefrite.^(2,24,27) Ressalta-se que a neurosífilis não é apanágio do terciarismo sífilítico, podendo surgir também no conjunto das lesões do secundarismo luético em percentuais que não ultrapassam 1%.⁽²⁵⁾

Após período variável de latência tardia, podendo chegar a décadas, surgem as lesões terciárias da sífilis, lesões inflamatórias de gravidade variável de acordo com o local em que se apresentam. No sistema tegumentar, observam-se lesões nódulo-ulcerativas destrutivas, circunscritas e não infectantes, denominadas gomas. Podem ser únicas, múltiplas e de dimensões variadas, podendo acometer também os ossos. No SNC, os quadros clínicos variam de assintomáticos até quadros mais graves de demência, paresias, parestesias, cefaleia, sintomas de acometimento meníngeo, acometimento dos nervos cranianos e até *tabes dorsalis*.⁽³⁰⁾ As alterações orgânicas da sífilis tardia sobre o aparelho cardiovascular também decorrem fundamentalmente da alteração dos fenômenos inflamatórios sobre a aorta, podendo ser assintomática, mas também com o potencial de causar dor torácica, regurgitação aórtica, insuficiência cardíaca, estenose ostial coronária, angina e aneurisma.^(27,28)

Como é feito o diagnóstico laboratorial?

O diagnóstico laboratorial da sífilis tanto para confirmar uma hipótese diagnóstica quanto para a busca de pessoas na fase latente da doença é fundamental, principalmente em gestantes. Com base nas características evolutivas da sífilis, o método a ser utilizado para o seu diagnóstico laboratorial será indicado na dependência da fase clínica em que a paciente se encontrar. Portanto, as manifestações clínicas darão subsídio para a escolha da melhor opção, aquela que determina o melhor desempenho do recurso laboratorial utilizado. Os testes se dividem em duas grandes categorias: os testes diretos, que pesquisam diretamente a presença do *Treponema pallidum* ou de seu DNA, e os que pesquisam a resposta imune contra o microrganismo, por meio de exames séricos.^(27,29)

Os exames diretos incluem a pesquisa de *Treponema pallidum* em amostras coletadas diretamente das lesões, sendo indicados na suspeita do cancro duro (lesão primária da sífilis). Os exames diretos podem sofrer influência na dependência da experiência do observador, da quantidade de treponemas do material colhido, bem como da presença de infecções bacterianas secundárias.⁽³¹⁾ Do ponto de vista prático, nenhum dos testes de observação direta do microrganismo está indicado nas lesões orais e/ou retais, pela presença de espiroquetas não patogênicas, potencialmente, falseando o diagnóstico. Entre essas técnicas, podem ser utilizadas a microscopia de campo escuro (realizada no momento da obtenção da amostra, observando-se o microrganismo vivo e móvel) e as técnicas que utilizam corantes (impregnação pela prata ou imunofluorescência direta).^(26,27) A identificação do DNA do *Treponema pallidum* por meio de técnicas de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase - PCR),⁽³²⁾ é uma possibilidade acessível nos grandes laboratórios privados do país, mas ainda não disponível para pacientes da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Pode ser utilizado para esse diagnóstico também em lesões orais e anais.⁽²⁶⁾

Considerando o diagnóstico sorológico da sífilis, existem dois grandes grupos de testes: os testes treponêmicos (TTs) e os testes não treponêmicos (TNTs). Eles caracterizam-se pela pesquisa de anticorpos contra o *Treponema pallidum* em amostras de sangue total, soro, plasma ou líquido.⁽³¹⁾ Deve ser lembrado que o diagnóstico sorológico da sífilis é bifásico, necessitando de confirmação do teste inicial.⁽²⁶⁾

Os TTs detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos do *Treponema pallidum*. Positivam-se, em média, de uma a três semanas a partir do aparecimento do cancro duro. São excelentes métodos diagnósticos, mas não se prestam para o controle de tratamento. Atualmente, os mais utilizados são o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-Abs), o *Treponema pallidum Haemagglutination test* (TPHA) e o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Elisa), com suas variantes, entre elas a quimioluminescência.⁽³¹⁾ Os testes rápidos também são TTs, normalmente são desenvolvidos em uma plataforma de imunocromatografia e se caracterizam como um poderoso recurso diagnóstico da sífilis.^(29,33)

Os TNTs utilizam a cardiolipina como antígeno reator, evidenciando a formação de anticorpos antilipídicos. Tornam-se positivos, em média, de duas a três semanas após o aparecimento do cancro duro. São provas de floculação e podem ser utilizados tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento terapêutico, visto que seus resultados, além de qualitativos, são expressos quantitativamente por titulações seriadas. Entre uma infinidade de possibilidades, os testes mais utilizados são o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), o *Rapid Plasma Reagin* (RPR) e o *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST). Eles são utilizados tanto para o exame sérico quanto para o exame líquido.^(29,31)

Quais são os diagnósticos diferenciais?

Diante do polimorfismo das manifestações clínicas da sífilis, a possibilidade do comprometimento de praticamente todos os órgãos do corpo e as variações temporais desses eventos clínicos alertam para o grande número de diagnósticos diferenciais dessa doença.^(24,27,34) Na sífilis recente, o cancro duro deverá ser diferenciado de todas as outras doenças causadoras de erosão e/ou ulceração na genitália, cada uma com sua variação clínica, o que pode orientar qual o exame laboratorial a ser eventualmente utilizado para confirmar a hipótese clínica do diagnóstico aventado. Como exemplo, as erosões observadas nos casos de cancro mole, herpes do tipo 2, síndrome de Behçet, farmacodermias, entre outras, apresentam componente doloroso evidente subsidiando outros diagnósticos.⁽¹⁾ Considerando as lesões secundárias da sífilis recente, sabe-se que a roséola sífilítica e as sífilides papulosas devem ser diferenciadas entre as numerosas doenças provocadoras de exantemas, a exemplo da pitíriase rósea, farmacodermias, viroses, hanseníase, colagenose, urticária, entre outras.^(30,34) As manifestações da sífilis tardia também permitem inúmeros diagnósticos diferenciais, por exemplo, das lesões gomosas devem-se afastar tuberculose, leishmaniose, esporotricose, entre outras doenças granulomatosas. A neurosífilis, por suas características especiais, permite vários diagnósticos diferenciais, tais como: aneurisma congênito, meningite tuberculosa, tumor intracraniano e distúrbios psiquiátricos e emocionais.⁽²⁸⁾ Nesses casos o diagnóstico laboratorial tem importância fundamental para estabelecer o diagnóstico e fundamentar o tratamento.

Existe influência do estágio clínico da sífilis sobre as taxas de transmissão vertical?

Sobre a epidemiologia da sífilis congênita, ressalta-se que a taxa de transmissão vertical do *Treponema pallidum* varia de acordo com o tempo da doença e com o momento da gravidez em que ocorreu o evento infeccioso. Sabe-se que é na sífilis recente (primarismo e secundarismo sífilítico) que existe a maior probabilidade de ocorrer a transmissão vertical do *Treponema pallidum*, a qual pode chegar a 80%.⁽³⁵⁾ Isso ocorre porque nessa fase da doença a presença do microrganismo na circulação sanguínea materna é significativamente maior. No entanto, a sífilis latente (precoce e tardia) também apresenta riscos de transmissão transplacentária, embora com taxas menores do que na fase recente da doença com manifestações clínicas. Considerando todas essas particularidades e todas as fases da sífilis, aceita-se que de 62% a 80% dos casos de sífilis materna não tratada poderão apresentar algum tipo de comprometimento do prognóstico gestacional, representados por aborto e morte fetal (21% a 26%), morte neonatal (6% a 11%), sífilis congênita (9% a 25%) e prematuridade/restrrição de crescimento (11% a 18%).⁽³⁶⁻³⁸⁾

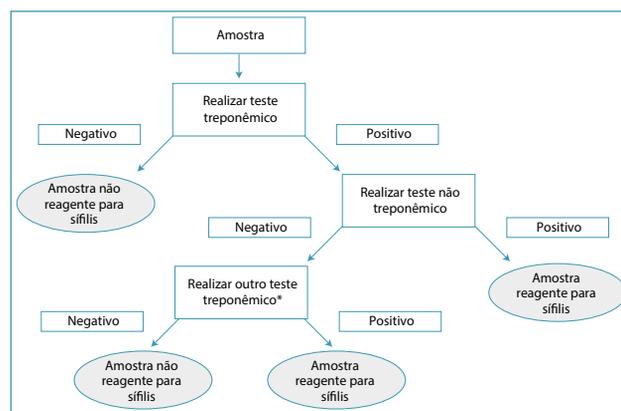
Como e por que fazer a triagem da sífilis em gestantes?

Considerando o diagnóstico da sífilis em gestantes, verifica-se que a grande maioria dos casos é diagnosticada na

fase latente, sem manifestações clínicas. Com essa informação, sem triagem, não será possível evitar a sífilis congênita. Como se sabe, o diagnóstico nessa fase se baseia na reatividade das provas sorológicas dentro de um contexto clínico e epidemiológico para se concluir o diagnóstico definitivo. Apenas o conjunto de todas essas informações permitirá a correta avaliação diagnóstica de cada caso para, então, se indicar o tratamento adequado, evitando os efeitos perversos da sífilis sobre o prognóstico da gravidez.^(1,39) Existem duas estratégias para triagem diagnóstica, dependendo da sequência dos testes sorológicos que será empregada, lembrando que esse diagnóstico é bifásico: triagem seguida de confirmação. Considerando a sensibilidade dos testes, recomenda-se, preferencialmente, iniciar a investigação com TT (também chamado de fluxo invertido), incluindo aqui os testes rápidos. Se a amostra testada não for reagente, aceita-se esse resultado para descartar a soropositividade da amostra para sífilis naquele momento.⁽³¹⁾ De qualquer forma, essa triagem deve ser repetida em torno da 28ª semana de gravidez e no nascimento. Se a amostra for reagente, deverá ser confirmada por um TNT. Nos casos de concordância sobre a reatividade dos dois testes, considera-se que, à luz das informações clínicas e epidemiológicas, o diagnóstico de sífilis para essa gestante se confirma. Se a amostra tem o primeiro teste reagente e o segundo teste não reagente, há necessidade de um terceiro teste, nesse caso um TT cujo princípio seja diferente daquele do TT utilizado previamente. Esse terceiro resultado será considerado como definitivo, arbitrando, dessa forma, o diagnóstico sorológico do caso (Figura 3). Claro que todo resultado deverá considerar as informações documentadas da gestante sobre eventuais tratamentos prévios, que permitem a positividade dessas amostras.⁽³⁹⁾

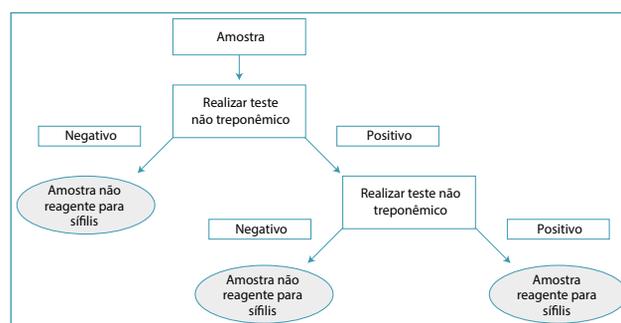
Optando-se por iniciar a triagem com um TNT (fluxo clássico), as amostras não reagentes encerram a pesquisa diagnóstica para esse momento da gravidez.⁽³¹⁾ Como dito anteriormente, nesse fluxograma de triagem, nas gestantes com amostras negativas, a triagem também deverá ser repetida em torno da 28ª semana de gravidez e no nascimento.⁽³⁹⁾ Se o resultado for reagente, precisa ser confirmado por um TT, cujo resultado, à luz das informações clínicas e epidemiológicas, será considerado para o diagnóstico do caso (Figura 4). Com o tempo, a defesa humoral contra a sífilis pode declinar e a defesa celular passa a ter progressivamente maior protagonismo na sífilis tardia. Essa informação é importante, considerando se tratar de gestantes, indicando que títulos baixos de anticorpos não descartam sífilis ativa.⁽²⁷⁾

Gestantes devem ser testadas para sífilis, no mínimo, na primeira consulta de pré-natal, no início do terceiro trimestre e no momento da internação para o parto. Também devem ser imperiosamente testadas as mulheres que apresentarem aborto, perdas fetais ou aquelas submetidas a situações de exposição de risco ou violência sexual.^(1,39) Gestantes que vivem em comunidades de difícil acesso e que realizaram apenas um teste reagente para sífilis, considerando a limitação, devem ser consideradas para o trata-



*Teste treponêmico baseado em tecnologia diferente do anterior. Pode-se utilizar o teste rápido.
Fonte: Ministério da Saúde (2021).⁽³¹⁾

Figura 3. Fluxograma invertido para triagem da sífilis em gestantes iniciando com teste treponêmico



Fonte: Ministério da Saúde (2016).⁽³¹⁾

Figura 4. Fluxograma para triagem da sífilis em gestantes iniciando com teste não treponêmico

mento. Até prova em contrário e na ausência de tratamento adequado e documentado, essas gestantes deverão ser tratadas na ocasião da consulta pré-natal, no parto ou em situação de abortamento. Nessas situações, não é prudente aguardar testes confirmatórios. O retardo do tratamento por causa da espera do resultado de teste complementar faz com que o profissional perca tempo e oportunidade de evitar casos de sífilis congênita.⁽³⁹⁾ Considera-se que a triagem da sífilis entre gestantes seja uma das estratégias de saúde perinatal com maior custo-efetividade, principalmente para países em desenvolvimento.^(40,41) Essa estratégia de triagem possibilita o tratamento precoce, evitando aborto, morte fetal, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e sífilis congênita.⁽⁴²⁾

Como é feito o tratamento da sífilis em gestantes?

O tratamento indicado para a sífilis em gestantes é a benzilpenicilina benzatina, medicamento altamente eficaz contra o *Treponema pallidum*, cujo percentual de sensibilidade à penicilina segue sem questionamento prático no Brasil. A liberação lenta da penicilina benzatina coincide com o ritmo de replicação também lenta do microrganismo, variáveis que reforçam o papel importante desse me-

dicamento no tratamento da sífilis. Também é uma opção segura para ser utilizada em gestantes, sem documentação de efeitos danosos ao embrião ou ao feto (categoria B do *Food and Drug Administration*). Outros medicamentos podem ser utilizados para o tratamento da sífilis fora da gestação (tetraciclina, macrolídeos e ceftriaxona), no entanto, para a gestante, a única opção mundialmente aceita para tratar corretamente a mãe e o feto continua sendo a penicilina benzatina, utilizada até 30 dias antes do nascimento, na dose indicada para a fase da doença.^(43,44) As doses da penicilina benzatina variam de acordo com a fase da doença. Na sífilis recente, até um ano do evento infeccioso (lesões primárias/secundárias e sífilis latente recente), a dose é de 2.400.000 UI intramuscular, em dose única.⁽³⁹⁾ Alguns serviços preconizam uma dose adicional após uma semana da primeira dose.^(4,45) Para tratamento da sífilis tardia, após um ano do evento infeccioso (fase latente tardia e lesões do terciarismo da sífilis), a dose é de 2.400.000 UI administradas semanalmente, por três semanas consecutivas. O intervalo entre as doses não deve ultrapassar nove dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado.⁽⁴⁶⁾ No caso de suspeita de neurosífilis, é importante lembrar que a penicilina benzatina não atravessa a barreira hematoencefálica, devendo-se dar prioridade para o uso da penicilina cristalina por via endovenosa (4.000.000 UI via endovenosa de quatro em quatro horas ou em infusão contínua totalizando 24.000.000 UI/dia), por 10 a 14 dias, em regime hospitalar.⁽²⁹⁾ Nesses casos é importante o seguimento conjunto com infectologista ou neurologista.

Considerando objetivamente a situação de desabastecimento da penicilina benzatina, orienta-se o uso da penicilina procaína ou da ceftriaxona para o tratamento de gestantes com sífilis. A penicilina procaína pode ser utilizada na dose de 600.000 UI/dia, intramuscular, por 10 a 14 dias (sífilis recente ou tardia, respectivamente). Para a ceftriaxona, a dose é de 1 g/dia, intramuscular, também por 10 a 14 dias (sífilis recente ou tardia, respectivamente). Os estudos realizados com a ceftriaxona para o tratamento da sífilis em gestantes ainda não dão segurança total para seu uso visando ao controle indiscutível da sífilis congênita, por isso ela não é a medicação recomendada para o tratamento de sífilis em gestantes.^(4,44) Nos casos de tratamento com ceftriaxona, recomenda-se investigar o recém-nascido como um caso potencial de sífilis congênita. Por sua vez, os macrolídeos/azalídeos (eritromicina/azitromicina) não passam a barreira placentária em concentrações adequadas, além do histórico consistente referido na literatura sobre a resistência do *Treponema pallidum* a esses fármacos.^(47,48)

Quais os procedimentos quando a gestante com sífilis refere alergia à penicilina?

Parece ser consensual que o receio de ocorrência de reações adversas não pode ser impeditivo para a administração de penicilina benzatina nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Básica.⁽⁴⁹⁾ Com essa preocupação, o Ministério da Saúde do Brasil tem investido objetivamente no treina-

mento das equipes de saúde, preparando-as para o atendimento de pacientes que eventualmente apresentem alguma complicação.^(29,50) Sem informação científica, não há como enfrentar o temor da alergia à penicilina, um dos fatores importantes na limitação do tratamento correto da sífilis em gestantes. O primeiro passo é informar sobre o risco populacional dessas complicações e informar a paciente que as complicações graves são raras. Durante a anamnese regular, a alergia à penicilina é relatada por 3% a 5% das gestantes, mas é importante verificar objetivamente a história de “alergia”, uma vez que a paciente pode assumir incorretamente que um efeito colateral não alérgico (por exemplo, náusea ou vômito) seja de origem alérgica. Os principais sintomas preocupantes são as respostas (imediatas) mediadas pela imunoglobulina E (IgE), como urticária, angioedema ou anafilaxia com obstrução das vias aéreas, broncoespasmo ou hipotensão. A anafilaxia, considerada como um evento grave, apresenta frequência baixa, não ultrapassando 0,002% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0%-0,003%) dos casos.⁽⁵¹⁾ Lembra-se ainda que os eventos anafiláticos podem ocorrer por diversos fatores desencadeantes em frequência muito mais elevada, incluindo alimentos (nozes, frutos do mar, corantes alimentares) e medicamentos de uso mais comum que a penicilina, a exemplo dos anti-inflamatórios, anestésicos, bloqueadores neuromusculares e da sulfa.⁽⁵²⁾ A maioria dos casos identificados grosseiramente como suspeitos de serem alérgicos à penicilina carece de anamnese criteriosa para qualificar essa alteração. Em vista disso, é fundamental e imperativo que a anamnese seja objetiva e específica para a obtenção adequada dessas informações. Tal decisão fundamentou-se no elevado número de casos suspeitos de alergia à penicilina encaminhados para dessensibilização, constatando-se que a quase totalidade deles foi descartada somente pela anamnese.⁽⁵³⁾ Portanto, confirmando-se que o histórico clínico seja mesmo sugestivo de alergia à penicilina, a gestante deverá ser encaminhada para serviços de referência. Hoje já existem protocolos que visam à melhor caracterização dos processos alérgicos e que conseguem descartar a alergia à penicilina na maioria absoluta dos casos mais suspeitos.⁽⁵⁴⁾ Confirmando-se a alergia, a melhor opção é a dessensibilização e aplicação da primeira dose de penicilina.^(55,56) Recomenda-se assertivamente que as dessensibilizações sejam realizadas por especialistas em alergia, em regime hospitalar. De acordo com a Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (2020)⁽⁵⁷⁾ e o Resuscitation Council UK (2021),⁽⁵⁸⁾ caso a reação anafilática ocorra em paciente sem nenhuma história prévia de alergia à penicilina, a adrenalina é a droga de escolha para o tratamento imediato, devendo-se instituir rapidamente as primeiras medidas de suporte ventilatório.

O que é a reação de Jarisch-Herxheimer?

A reação de *Jarisch-Herxheimer* é uma resposta orgânica ao tratamento de várias infecções. Apesar da descrição inicial e mais frequente após o tratamento da sífilis, também se associa ao tratamento de outras doenças causadas por espiroquetas

(doença de Lyme, leptospirose),⁽⁵⁹⁾ fungos e protozoários.⁽⁶⁰⁾ O fator comum da reação de *Jarisch-Herxheimer* é o início desencadeado pelo uso de antimicrobianos, destacando-se, pela frequência, a penicilina, mas pode ser deflagrada também após o uso de outros antibacterianos como tetraciclina, cefalosporinas, quinolonas, carbapenêmicos, macrolídeos e azalídios. O mecanismo fisiopatológico sobre o qual a reação de *Jarisch-Herxheimer* se fundamenta não é unanimidade na literatura, sendo descritas várias teorias como reação inflamatória decorrente da fagocitose dos microrganismos envolvidos, endotoxemia e reação às proteínas e lipopolissacarídes decorrente da morte bacteriana, sendo esta a mais aceita.⁽⁶¹⁾ Considerando a reação de *Jarisch-Herxheimer* na sífilis, observa-se que ela é mais frequente na fase exantemática da sífilis recente, após a primeira dose do antibiótico. Caracteriza-se por exacerbação das lesões luéticas vigentes na pele, febre, calafrios, cefaleia, náuseas e artralgias. Deve ficar claro que sua ocorrência não justifica a interrupção do esquema terapêutico.⁽²⁹⁾ Para a abordagem de gestantes com a reação de *Jarisch-Herxheimer*, o uso de analgésicos e antitérmicos comuns consegue a involução espontânea do quadro em 12 a 48 horas. Algumas vezes pode ser necessário o uso de corticosteroides e substâncias anti-inflamatórias não esteroidais, na dependência da gravidade do quadro dérmico e artrálgico. Mesmo não se tratando de uma reação de hipersensibilidade (alérgica) à penicilina, é extremamente importante diferenciá-la de outras farmacodermias. Toda gestante com sífilis deve ser alertada quanto a essa possível reação quando for instituída a terapêutica com penicilina.^(1,39) Em gestantes, deve-se alertar para possibilidade de desencadeamento de trabalho de parto pré-termo.⁽⁶²⁾

Como deve ser realizado o controle do tratamento da sífilis em gestantes?

Um dos pontos mais críticos do tratamento da sífilis em gestantes é o controle do tratamento, apesar de as orientações serem conhecidas e amplamente divulgadas.⁽⁶³⁾ Para esse controle, são utilizados os TNTs, por serem provas tituláveis (VDRL, RPR ou TRUST). O controle é mensal, utilizando preferencialmente sempre o mesmo teste, o que permite uma comparação mais confiável entre os resultados. A quantificação do título de TNT deve ser obtida no início do tratamento (idealmente, antes ou no primeiro dia de tratamento).⁽³⁹⁾ Tradicionalmente, considera-se sucesso de tratamento a redução do título do TNT em duas diluições (por exemplo, 1/64 para 1/16) até três meses, após a última dose de penicilina; na sequência, a redução de três diluições (por exemplo, 1/64 para 1/8) até seis meses, com evolução até a sororreversão (TNT não reagente). A persistência de resultados reagentes com títulos baixos (1/1 a 1/4) durante um ano após o tratamento pode indicar sucesso do tratamento se descartada nova exposição no período analisado (cicatriz ou memória sorológica).^(31,64) A possibilidade de reinfeção ou resposta inadequada ao tratamento deve ser considerada quando uma gestante previamente tratada preencher um dos três critérios da necessidade de retratamento: 1) não apresentar a redução esperada dos títulos

avaliados pelo TNT quantitativo; 2) apresentar aumento do título em duas ou mais diluições em seis meses, quando comparado com os resultados dos testes anteriores; ou 3) exibir recorrência dos sinais e sintomas clínicos da sífilis. Nesses casos, deve ser instituído um novo tratamento como se fosse sífilis tardia (três doses de penicilina benzatina 2.400.000 UI, intramuscular, semanalmente, por três semanas), estendido às parcerias sexuais. Nesses casos, recomenda-se investigação de neurosífilis utilizando a punção líquórica. Em caso de o exame de líquido cefalorraquidiano ser compatível com neurosífilis, deve-se tratar com penicilina cristalina endovenosa, conforme informações na parte referente ao tratamento do terciarismo da sífilis.⁽²⁹⁾

Como conduzir o parceiro da gestante com sífilis?

Um dos capítulos que mais gera dúvidas na abordagem da gestante com sífilis é a conduta farmacológica com o parceiro, o qual também deverá ser tratado. Se ele apresentar manifestações clínicas da sífilis recente ou tempo de infecção presumida menor que um ano, a dose de penicilina benzatina indicada é de 2.400.000 UI, intramuscular, em dose única. Se ele for assintomático e tiver sorologias reagentes, será considerado portador de sífilis latente tardia, e a dose preconizada é 2.400.000 UI de penicilina benzatina, intramuscular, semanalmente, por três semanas. No entanto, se ele for assintomático e tiver sorologias não reagentes, deverá receber 2.400.000 UI de penicilina benzatina, intramuscular, em dose única, considerando a possibilidade de ele estar em uma janela de viragem sérica.⁽³⁹⁾ É importante destacar que no final de 2017 o tratamento do parceiro sexual foi retirado do critério que define o tratamento materno adequado, mas isso não o exime de ser tratado.⁽⁶⁵⁾

Prognóstico gestacional

Tendo em vista que a maioria absoluta dos casos de sífilis em gestantes é diagnosticada nos estágios recente e latente da doença, de forma geral o comprometimento do prognóstico embrionário e perinatal é a preocupação principal. Os resultados adversos se traduzem na maior frequência de abortamentos, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, morte fetal e sífilis congênita. Segundo as informações da literatura, as perdas fetais (precoces e tardias) para essas gestantes ficam em torno de 40%-45%.⁽¹⁷⁾ Nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e sinais clínicos de sífilis congênita respondem por aproximadamente 40% dos casos.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Em decorrência de prognóstico perinatal tão desafiador, preconizam-se a triagem e o tratamento da sífilis em gestantes o mais precocemente possível.⁽⁶⁶⁾ A possibilidade de que a sífilis congênita não se manifeste no nascimento fez com que a triagem da infecção materna no nascimento assumisse no Brasil uma posição de conduta protocolar na assistência periparto.⁽³⁹⁾ Se a mãe confirma o diagnóstico, esse recém-nascido é considerado portador da doença e tratado de acordo com os protocolos específicos de sífilis congênita. Em mães com diagnóstico prévio, mas

sem tratamento ou consideradas como inadequadamente tratadas (esquema inadequado de penicilina benzatina para a fase da sífilis, a primeira dose de penicilina administrada com menos de 30 dias do parto, neonato com manifestações clínicas ou laboratoriais de sífilis), também se indicam tratamento do recém-nascido e seguimento clínico.⁽⁶³⁾

Existem vantagens de incluir o parceiro na assistência pré-natal visando ao controle da sífilis congênita?

Incluir o parceiro mais ativamente no acompanhamento pré-natal facilitará a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento precoce da sífilis em gestantes, consequentemente evitando a sífilis congênita.⁽⁶⁷⁾ Além desse aspecto positivo evitando a sífilis congênita em última análise, existem outros benefícios decorrentes do pré-natal do parceiro, como o diagnóstico de outras doenças (sorologia de hepatite B e C, sífilis e HIV, hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes) e a possibilidade de tratamentos precoces.^(68,69) Além de se oferecerem ao parceiro testes para diagnóstico e condições de tratamento das doenças citadas, há redução da violência doméstica e aumento das taxas de amamentação natural.

Quais seriam as causas das falhas no controle e prevenção da transmissão vertical da sífilis e as eventuais formas de saná-las?

Infelizmente, o desenvolvimento de vacinas contra o *Treponema pallidum* ainda não é uma realidade assistencial, apesar dos esforços nesse sentido.^(70,71) Sem este recurso os profissionais da assistência pré-natal precisariam de atenção e esforço contínuo na aplicação dos recursos já conhecidos, entre eles as medidas comportamentais, sempre em sintonia com as intervenções assistenciais. As ações de educação em saúde sexual e reprodutiva, de forma constante e rotineira, desde a família, escola, serviços médicos e mídias em geral, são oportunidades historicamente perdidas. Seria importante orientar sobre a sífilis em todos esses níveis, bem como sobre as estratégias para não se infectar, com ênfase no uso regular e consistente dos preservativos masculino e feminino.⁽³⁹⁾ Considerando os aspectos assistenciais, tendo em vista que as taxas de transmissão vertical do *Treponema pallidum* não refletem o esforço das intervenções até hoje implementadas visando ao seu controle, torna-se imperativo que, para alterar esse curso desfavorável, é necessário buscar medidas de controle que sejam mais efetivas. Se houvesse o cumprimento de todos os protocolos e orientações divulgados no Brasil, a sífilis congênita já estaria controlada. Portanto, o que falta é uma vigília central que discipline o cumprimento dos protocolos vigentes, criando comitês não punitivos, mas com o poder de promover a reflexão de toda a rede envolvida na assistência no sentido de evitar os casos de transmissão vertical do *Treponema pallidum*.

Outro fator que impacta negativamente sobre o sucesso do tratamento da sífilis em gestantes é o temor da reação anafilática com o uso da penicilina benzatina, apesar

das orientações e esclarecimentos emanados do Conselho Federal de Enfermagem⁽⁴⁹⁾ e do Ministério da Saúde falando de sua raridade.⁽⁵⁰⁾

Considerações finais

Sempre importante considerar que a triagem da sífilis o pré-natal deve ser inegociável, bem como seu tratamento e controle. Para tanto, o Ministério da Saúde preconiza a realização de três exames diagnósticos, na dependência da disponibilidade e de protocolos locais, podendo ser exames séricos (treponêmicos ou não treponêmicos) ou mesmo o teste rápido. Serão realizados dois exames durante o pré-natal (na primeira consulta e na transição entre o segundo e o terceiro trimestres gestacionais) e o terceiro no momento do parto.⁽³⁹⁾ Deve ser lembrado também que a busca da infecção luética também deve ser realizada após casos de abortamentos e de prenhez ectópica. Sempre que algum teste para diagnóstico de sífilis no pré-natal for solicitado, o retorno deve ser o mais rápido possível, para que a gestante possa ser tratada rapidamente. De forma geral, os bons laboratórios já fazem o exame confirmatório na mesma amostra caso o primeiro exame tenha sido reagente. Em regiões de difícil acesso, é lícito tratar a gestante com base apenas no exame de triagem. Longe de ser a situação correta e ideal, mas é a medida com menos agravos para as famílias. Importante lembrar que a triagem não finda durante o pré-natal, e sim no período peripartal. Infecções adquiridas tardiamente e não notificadas poderão ser identificadas no momento do parto, e a preservação dessas crianças dependerá da ação dos profissionais da pediatria, não deixando escapar os casos de sífilis congênita, principalmente os de manifestação tardia. Continua sem questionamento a indicação absoluta da penicilina benzatina para tratamento da sífilis em gestantes na dose de 2.400.000 UI, intramuscular, em dose única, na sífilis recente. Para a sífilis tardia, a prescrição é de 2.400.000 UI, intramuscular, semanalmente, por três semanas. Não esquecer de tratar o parceiro. Para a alergia à penicilina, com risco de anafilaxia, é prudente fazer corretamente o diagnóstico e a dessensibilização em regime hospitalar, preferencialmente por médicos alergistas.

Em caso de violência sexual da gestante por um agressor desconhecido, sem possibilidade de se realizarem exames laboratoriais, deve ser administrada profilaticamente uma dose de penicilina G benzatina (2.400.000 UI, por via intramuscular, em dose única). Resumindo, um dos principais princípios para o sucesso no controle da sífilis congênita é não perder nenhuma oportunidade, em qualquer momento ou situação clínica.^(1,72,73)

Outra medida que poderia reduzir objetivamente os casos novos de sífilis materna (profilaxia) e auxiliar na identificação e tratamento dos casos em evolução seria a inclusão do parceiro na assistência pré-natal, oferecendo em troca a probabilidade de uma paternagem sadia, mãe sem o diagnóstico de sífilis e filho livre do espectro da sífilis congênita. *Considerando que essa infecção é transmitida essencialmente por via sexual, é lógico assumir que o controle não será possível com medidas unilaterais.*^(67,68)

Referências

- Duarte G. Sífilis. In: Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004. p. 147-56.
- Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease. 9th ed. New York: Elsevier; 2019. p. 2865-92.e8.
- Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(12):744-59. doi: 10.1038/nrmicro.2016.141
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
- O'Byrne P, MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019;365:l4159. doi: 10.1136/bmj.l4159
- Gilmour LS, Walls T. Congenital syphilis: a review of global epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(2):e0012622. doi: 10.1128/cmr.00126-22
- Moseley P, Bamford A, Eisen S, Lyall H, Kingston M, Thorne C, et al. Resurgence of congenital syphilis: new strategies against an old foe. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(1):e24-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00314-6
- World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021: towards ending STIs. Geneva: WHO; 2016.
- Seale A, Broutet N, Narasimhan M. Assessing process, content, and politics in developing the global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021: implementation opportunities for policymakers. *PLoS Med*. 2017;14(6):e1002330. doi: 10.1371/journal.pmed.1002330
- Organização Pan-Americana da Saúde. Agenda de saúde sustentável para as Américas 2018-2030. Washington (DC): OPAS; 2019.
- Domingues RM, Leal MC. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascero Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(6):e00082415. doi: 10.1590/0102-311X00082415
- Schaudinn FR, Hoffmann E. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arbeiten Kaiserlichen Gesundheitsamtes (Berlin)*. 1905;22:527-34.
- Weinstock GM, Hardham JM, McLeod MP, Sodergren EJ, Norris SJ. The genome of *Treponema pallidum*: new light on the agent of syphilis. *FEMS Microbiol Rev*. 1998;22(4):323-32. doi: 10.1111/j.1574-6976.1998.tb00373.x
- Wang X, Abliz P, Deng S. Molecular characteristics of macrolide resistance in *Treponema pallidum* from patients with latent syphilis in Xinjiang, China. *Infect Drug Resist*. 2023;16:1231-6. doi: 10.2147/IDR.S400068
- Taouk ML, Taiaroa G, Pasricha S, Herman S, Chow EP, Azzatto F, et al. Characterisation of *Treponema pallidum* lineages within the contemporary syphilis outbreak in Australia: a genomic epidemiological analysis. *Lancet Microbe*. 2022;3(6):e417-26. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00035-0
- Seña AC, Matoga MM, Yang L, Lopez-Medina E, Aghakanian F, Chen JS, et al. Clinical and genomic diversity of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*: a global, multi-center study of early syphilis to inform vaccine research. *medRxiv [Preprint]*. 2023;24:2023.07.19.23291250. doi: 10.1101/2023.07.19.23291250
- Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211720. doi: 10.1371/journal.pone.0211720
- Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact. Geneva: WHO; 2021.
- Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548-62. doi: 10.2471/BLT.18.228486
- Passos M. Congenital syphilis—a public health problem only in Brazil? *BJOG*. 2018;125(10):1215. doi: 10.1111/1471-0528.15318
- Boletim Epidemiológico: Sífilis 2023. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2023; Número Especial.
- Ministério da Saúde. Portaria No. 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. *Diário Oficial da União*. 18 fev 2016;Seq 1:23.
- LaFond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):29-49. doi: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
- Passos MR, Almeida Filho GL, Coêlho IC, Moreira LC, editores. Atlas de DST & diagnóstico diferencial. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015.
- Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):205-16. doi: 10.1128/CMR.18.1.205-216.2005
- Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17073. doi: 10.1038/nrdp.2017.73
- Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4
- Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Suktharaka A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27(6):421-46. doi: 10.1177/0956462415624059
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
- Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.073
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021.
- Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22890. doi: 10.1002/jcla.22890
- World Health Organization. Point-of-care tests for sexually transmitted infections: target product profiles. Geneva: WHO; 2023.
- Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, Erdag G, Chien AL. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol*. 2014;53(12):1434-41. doi: 10.1111/jid.12518
- World Health Organization. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva: World Health Organization; 2007.
- Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001396. doi: 10.1371/journal.pmed.1001396
- Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):217-26. doi: 10.2471/BLT.12.107623
- Milanez H. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis: why can we not yet face this problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(9):425-7. doi: 10.1055/s-0036-1593603
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de hlv, sífilis e hepatites virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
- Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweeney S, Malla P, et al. The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130 Suppl 1:S73-80. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.007
- Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis*. 2008;35(9):775-84. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318176196d
- Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102203. doi: 10.1371/journal.pone.0102203
- Roberts CP, Raich A, Stafylis C, Klausner JD. Alternative treatments for syphilis during pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2019;46(10):637-40. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001050
- World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: WHO; 2016.

45. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Controle de Doenças. 46. Programa estadual de DST/Aids. Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids. Guia de bolso para o manejo de sífilis em gestantes e sífilis congênita. São Paulo: SES; 2016.
46. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Técnica No. 14/2023 - DATA/SVSA/MS, de 26 de junho de 2023. Intervalo entre doses de benzilpenicilina benzatina no tratamento de sífilis em gestantes. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023.
47. Rosana Y, Yasmon A, Indriatmi W, Effendi I, Kusumawati RL, Rowawi R, et al. Detection of A2058G and A2059G on the 23S rRNA Gene by Multiplex Nested PCR to identify *Treponema pallidum* resistance to azithromycin in Indonesia. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(4):355-60. doi: 10.7883/jyken.JIID.2021.738
48. Tantaló LC, Lieberman NA, Pérez-Mañá C, Suárez C, Vall Mayans M, Ubals M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*: an in-vitro study. *Lancet Microbe.* 2023;4(12):e994-e1004. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00219-7
49. Conselho Federal de Enfermagem. Nota técnica Cofen/CTLN No. 03, de 14 de junho de 2017. Importância da administração de penicilina benzatina nas unidades básicas de saúde para conter avanço da sífilis. Brasília (DF): Cofen; 2017.
50. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Caderno de boas práticas : o uso da penicilina na Atenção Básica para a prevenção da sífilis congênita no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.
51. Galvão TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(2):e56463. doi: 10.1371/journal.pone.0056463
52. McCall SJ, Bonnet MP, Áyrás O, Vandenbergh G, Gissler M, Zhang WH, et al. Anaphylaxis in pregnancy: a population-based multinational European study. *Anaesthesia.* 2020;75(11):1469-75. doi: 10.1111/anae.15069
53. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019;321(2):188-99. doi: 10.1001/jama.2018.19283
54. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin skin testing, challenge, and desensitization in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-61.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.11.067
55. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;312(19):1229-32. doi: 10.1056/NEJM198505093121905
56. Dallé J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: a successful program. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(1):43-6. doi: 10.1055/s-0037-1606274
57. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA Guidelines: acute management of anaphylaxis in pregnancy. 2020 [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-in-pregnancy>
58. Resuscitation Council UK. Emergency treatment of anaphylaxis: guidelines for healthcare providers. 2021 [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment>
59. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(1):46-52. doi: 10.4269/ajtmh.16-0434
60. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BS. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(4):231-7. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.04.001
61. Dhakal A, Sbar E. Jarisch Herxheimer reaction. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557820/>
62. Dhaliwal A, Lopez AA, Bullard J, Poliquin V. Local incidence of Jarisch-Herxheimer reaction in pregnancy following penicillin treatment for syphilis: a case series. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2021;6(4):319-24. doi: 10.3138/jammi-2021-0001
63. Domingues CS, Duarte G, Passos MR, Sztajnbock DC, Menezes ML. Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. *Epidemiol Serv Saúde.* 2021;30(spe 1):e2020597. doi: 10.1590/S1679-4974202100005.esp1
64. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA.* 1985;253(9):1296-9.
65. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e Hepatites Virais. Nota Informativa No. 2 - SEI/2017 - DIAHV/SVS/MS. Altera os critérios de definições de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
66. Zhang X, Yu Y, Yang H, Xu H, Vermund SH, Liu K. Surveillance of maternal syphilis in China: pregnancy outcomes and determinants of congenital syphilis. *Med Sci Monit.* 2018;24:7727-35.
67. Fabio SV. Pré-natal do parceiro como estratégia para redução da transmissão vertical das doenças sexualmente transmissíveis e melhora dos indicadores de saúde perinatal [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2016.
68. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(4):171-4. doi: 10.1590/S0100-72032007000400001
69. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. Guia do pré-natal do parceiro para profissionais de saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023.
70. Beale MA, Marks M, Cole MJ, Lee MK, Pitt R, Ruis C, et al. Global phylogeny of *Treponema pallidum* lineages reveals recent expansion and spread of contemporary syphilis. *Nat Microbiol.* 2021;6(12):1549-60. doi: 10.1038/s41564-021-01000-z
71. Li S, Li W, Jin Y, Wu B, Wu Y. Advancements in the development of nucleic acid vaccines for syphilis prevention and control. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2234790. doi: 10.1080/21645515.2023.2234790
72. Kimball A, Torrone E, Miele K, Bachmann L, Thorpe P, Weinstock H, et al. Missed opportunities for prevention of congenital syphilis - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(22):661-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6922a1
73. Miranda AE, Santos PC, Coelho RA, Pascom AR, de Lannoy LH, Ferreira AC, et al. Perspectives and challenges for mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B, and syphilis in Brazil. *Front Public Health.* 2023;11:1182386. doi: 10.3389/fpubh.2023.1182386

Geraldo Duarte 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Patrícia Pereira dos Santos Melli 

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Angélica Espinosa Miranda 

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez 

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Maria Luiza Menezes 

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Ana Gabriela Travassos 

Faculdade de Medicina, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Regis Kreitchmann 

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum a declarar**Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia****Presidente:**

Geraldo Duarte

Membros:

Regis Kreitchmann

Ana Gabriela Alvares Travassos

Andréa da Rocha Tristão

Angélica Espinosa Barbosa Miranda

Evelyn Traina

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

Ivete Cristina Teixeira Canto

Andrezza Vilaça Belo Lopes

Iara Moreno Linhares

Joelma Queiroz Andrade

Marcos Takimura

Maria Luiza Bezerra Menezes

Otto Henrique May Feuerchuette

Patrícia Pereira dos Santos Melli