



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTIMATIVAS DE SOROPREVALÊNCIA E RISCO DA COINFECÇÃO
HIV-SÍFIS NO IDOSO

DULCINO PIROVANI LIMA

RIO DE JANEIRO

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

**ESTIMATIVAS DE SOROPREVALÊNCIA E RISCO DA COINFECÇÃO
HIV-SÍFILIS NO IDOSO**

DULCINO PIROVANI LIMA

*Sob a orientação do professor
Luiz Claudio Pereira Ribeiro*

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças infecciosas e parasitárias.

RIO DE JANEIRO

2016

L732 Lima, Dulcino Pirovani.
Estimativas de soroprevalência e risco da coinfeção HIV-Sífilis no idoso /
Dulcino Pirovani Lima, 2016.
xv, 69 f.; 30 cm

Orientador: Luiz Claudio Pereira Ribeiro.
Dissertação (Mestrado Profissional em Infecção HIV/AIDS e Hepatites
Virais) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, 2016.

1. Sífilis. 2. Sorologia. 3. Prevalência. 4. Coinfeção. 5. HIV
(Vírus). 6. Doenças sexualmente transmissíveis. 7. Idosos. I. Ribeiro, Luiz
Claudio Pereira. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Profissional em
Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais. III. Título.

CDD – 610.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

DULCINO PIROVANI LIMA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre **em Infecção HIV / AIDS e Hepatites virais** na Área de **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 14 / 10 / 2016.

Prof. Luiz Claudio Pereira Ribeiro
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Jorge Francisco da Cunha Pinto
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. José Eduardo Brandão Campos
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prof. Dr. Dario Jose Hart Ponte Signorini
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Cássia Cristina Alves Gonçalves
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho a toda minha família em especial, minha esposa Aline Borges de Siqueira Pirovani Lima.

Mesmo em noites totalmente sem estrelas podem anunciar a aurora de uma grande realização.

Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e pela sua imensa graça que me permitiu chegar até este momento.

Agradeço a minha mãe e meu pai, que me ensinaram sobre dignidade, lealdade, por me encorajarem e incentivarem a continuar na jornada e que nunca pouparam esforços para investir nos meus estudos.

Ao meu orientador Luiz Claudio Pereira Ribeiro pela confiança, pelo exemplo que desde o início de nosso trabalho foram determinantes para sua construção e por contribuir para tornar real um sonho acalentado de há muito. Minha gratidão.

Ao professor doutor Dario Jose Hart Pontes Signorini, pelo carinho, estímulo e a valiosa dedicação na condução deste trabalho. Também pela análise estatística. Sua contribuição foi essencial e de grande importância.

A professora Cássia Cristina Alves Gonçalves pela sua ajuda em todas as horas em que precisei. Sua contribuição foi de grande relevância.

Aos professores, funcionários, colaboradores do Programa de Pós-Graduação em HIV/AIDS e Hepatites Virais pela cooperação e empenho em proporcionar o melhor.

Aos colegas do mestrado, em especial a Andrea Cony, Vânia e Luciane Cardoso pelo companheirismo durante as aulas e estudos. Minha gratidão.

Esta dissertação é fruto da valiosa contribuição de muitas pessoas e aqui cabe o justo registro da colaboração de cada um de vocês. A todos minha gratidão.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a.C - Anos antes de Cristo

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CV - Carga Viral

DFA-TP - Teste de Fluorescência Direta - Anticorpo para *Treponema pallidum*

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DST - Doenças Sexualmente Transmissíveis

EIA - Enzima Imunoensaio

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

FTA - Anticorpo Treponêmico Fluorescente

FTA-ABS - Teste de Absorção de Anticorpos Treponêmico Fluorescente

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH - Homens que Fazem Sexo com Homens

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MHA-Tp - Microhemaglutinação *Treponema pallidum*

OMS - Organização Mundial de Saúde

ORF - Quadro de Leitura Aberta

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

RNA - Ácido Ribonucleico

RPR - Plasma Rápido Reagente

TARV - Terapia Antirretroviral

TCD4 - Linfócitos T Auxiliares

TCD8 - Linfócitos T Citotóxicos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPHA - Hemaglutinação de Anticorpos para *Treponema pallidum*

TPI - Prova de Imobilização dos Treponemas

USA - Estados Unidos da América

VDRL - *Veneral Disease Research Laboratory*

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: <i>Treponema pallidum pallidum</i>	21
Figura 2: Historia natural da sífilis não tratada em pacientes imunocompetentes	26
Figura 3: Sífilis primária - cancro duro	27
Figura 4: Sífilis secundária - lesão palmares	29
Figura 5: Sífilis maligna precoce	30
Figura 6: Sífilis terciária	31
Figura 7: Curso clínico da sífilis não tratada e perfil sorológico	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Sensibilidade dos testes sorológicos	42
Tabela 2 Relação entre idade e linfócito TCD4	45
Tabela 3 Concordância moderada do teste treponêmico	45
Tabela 4 Probabilidade de coinfeção HIV-sífilis.....	49
Tabela 4 Probabilidade de coinfeção HIV-sífilis "continuação"	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Probabilidade de sífilis de acordo com sexo e linfócitos TCD4	46
Gráfico 2 Probabilidade de sífilis x idade.....	47
Gráfico 3 Sensibilidade e Especificidade.....	48

RESUMO

Introdução: O aumento da incidência de coinfeção HIV-sífilis em pacientes idosos cresce como em nenhuma outra faixa etária, emergindo como desafio para o Brasil no sentido do estabelecimento de políticas públicas e estratégias que garantam o alcance das medidas preventivas e a melhoria da qualidade de vida nessa população. Existem poucos estudos em amostras populacionais sobre a estimativa de soroprevalência e risco de coinfeção HIV-sífilis em idosos no Brasil. **Objetivos:** Estimar a soroprevalência e o risco de coinfeção HIV-sífilis nos idosos, correlacionar a idade e a contagem de linfócitos TCD4 com o risco de coinfeção HIV-sífilis, explicar a importância de cada teste utilizado no diagnóstico da sífilis, detalhando a sensibilidade e especificidade de cada um deles e esclarecer a necessidade de se realizar teste treponêmicos e não treponêmicos para sífilis. **Métodos:** Um estudo retrospectivo de uma subcoorte de pacientes infectados com HIV em acompanhamento no ambulatório de imunologia do HUGG. Foram analisados prontuários médicos de 97 pacientes idosos infectados pelo HIV, os dados coletados foram sexo, idade, estado civil, vulnerabilidade, escolaridade, contagem de linfócitos TCD4, teste não treponêmico e teste treponêmico para sífilis. **Resultados:** Dos 97 prontuários analisados, 47 eram de pacientes do sexo feminino (48,5%), e 50 do sexo masculino (51,5%), com idade média de $70 \pm 6,2$ anos. Do total de pacientes, 70% não eram casados, 73% eram heterossexuais, 68% apresentavam 8 ou mais anos de estudo e 94% deles estavam em uso de terapia antirretroviral. Do total de prontuários examinados, 98% apresentavam o teste não treponêmico não reator, enquanto 42,3% apresentam reatividade para o teste treponêmico. **Conclusão:** Foi observado que quanto maior a idade, maior o risco de coinfeção HIV-sífilis. Houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres quando comparados com o teste treponêmico, homens apresentaram um risco aproximadamente 3 vezes e meio maior que as mulheres. Foi verificado que cada ano adicional de vida a partir dos 60 anos aumenta em 10% o risco de o indivíduo apresentar teste treponêmico reativo. Já em relação à contagem de linfócitos TCD4, a cada aumento de 100 linfócitos TCD4, foi notado um acréscimo de 20% no risco do indivíduo apresentar reatividade no teste treponêmico.

Palavras-chave: Sífilis; Sorologia; Prevalência; coinfeção HIV-sífilis; DST; HIV.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of HIV - syphilis coinfection has increased at a faster rate among elderly patients than any other age group, emerging as a challenge for Brazil to establish public policies and strategies which ensure that preventive measures are taken and that the quality of life for this part of the population is improved. There are few studies of population samples on the prevalence of HIV - syphilis coinfection among the elderly in Brazil. This study aims to evaluate the prevalence of coinfection among the elderly, show the importance of conducting the treponemal test for syphilis in patients with the Human Immunodeficiency Virus, since co-infected patients with HIV can develop responses that raise doubts with regard to the interpretation of the results, which may be false negative or false positive, and correlate the number of CD4 T lymphocytes with an increased likelihood of syphilis. **Methods:** a retrospective study was conducted by analyzing the medical records of 97 HIV-infected elderly patients being monitored at the Immunology Clinic at Gaffrée and Guinle University Hospital. Data was collected on the patients' gender, age, marital status, vulnerability, education, CD4 lymphocyte count, non-treponemal test and treponemal test for syphilis. **Results:** Of the 97 patients whose records were analyzed, 47 were female (48.5%) and 50 male (51.5%), with a mean age of 70 ± 6.2 years. Of all the patients, 70% were married, 73% were heterosexual, 68% had eight or more years of education, and 94% were on antiretroviral therapy. Of the total number of patient records examined, 98% presented the non-treponemal non-reactive test, while 42.3% had reactivity to the treponemal test. **Conclusion:** this study found that the higher the age, the higher the risk of HIV / syphilis coinfection. There was a statistically significant difference between men and women when comparing the treponemal test: men were 3 and a half times more at risk than women. This study found that with each additional year of life after the age of 60, the risk of the individual presenting reactive treponemal test increases by 10%. Regarding the CD4 lymphocyte count, this study noted that with every increase of 100 CD4 T lymphocytes, the individual's risk of presenting reactivity in the treponemal increased by 20%.

Keywords: Syphilis; Serology; Prevalence; HIV-syphilis coinfection; DST; HIV.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Histórico	18
2.2 O Agente etiológico.....	20
2.3 Transmissão	21
2.4 Epidemiologia	22
2.4.1 Coinfecção HIV/sífilis	23
2.4.2 Quadro clínico	25
2.4.3 Sífilis adquirida	27
2.4.4 Sífilis primária.....	27
2.4.5 Sífilis secundária	28
2.4.6 Sífilis latente (recente e tardia).....	29
2.4.7 Sífilis terciária	30
2.5 Sífilis e HIV	33
2.6 Sífilis cardiovascular	33
2.7 Neurosífilis	34
3. DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS	34
3.1 Provas diretas.....	35
3.2 Exame de campo escuro.....	35
3.3 Pesquisa direta com material corado	35
3.4 Imunofluorescência direta	36
3.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	36
3.6 Provas sorológicas	36
3.7 Testes não treponêmicos	36
3.8 Testes treponêmicos	37
4. OBJETIVO GERAL.....	43
5. OBJETIVO ESPECÍFICO	43
6. MATERIAL E MÉTODOS	43

7. RESULTADO.....	44
8. DISCUSSÃO	51
9. CONCLUSÃO.....	57
10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	58

1. INTRODUÇÃO

A sífilis, também chamada de lues, palavra latina que significa praga, pestilência, é uma doença infecciosa que remonta ao século XV e, apesar de seu agente etiológico ter sido descrito há mais de 100 anos, continua sendo um desafio e grande problema global de saúde pública. A sífilis é uma doença sexualmente transmissível (DST), causada por uma espiroqueta chamada *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum*, que, de acordo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge anualmente, mais de 12 milhões de pessoas no mundo¹. A transmissão se dá por via sexual, soluções de continuidade, contato com lesões sifilíticas, via transplacentária e hematogênica².

No início dos anos 90, houve diminuição da incidência das DST, provavelmente pelas medidas de prevenção que provocaram mudanças nas práticas sexuais, estimuladas pela elevada taxa de morte entre os portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)². Todavia, na última década, o número de casos de sífilis vem crescendo em todo o mundo^{3,4} e esse ressurgimento parece ser decorrente de fatores que incluem, vulnerabilidade, o aumento do uso de drogas “recreativas”, como a metanfetamina e as que tratam a disfunção erétil, a internet como meio para encontrar parceiros sexuais e a falsa sensação de segurança associada à melhora clínica dos portadores do HIV em uso do coquetel de drogas antirretrovirais⁴. Alguns estudos mostraram que a sífilis é a DST mais associada à infecção pelo HIV^{4,5,6} e que tem incidência 90 vezes maior nessa população⁵.

O HIV e a sífilis afetam grupos de pacientes similares e a coinfeção está presente em 40% a 50% dos casos⁶. A sífilis provavelmente aumenta o risco de transmissão do HIV, devido às úlceras genitais⁷. A apresentação da sífilis em infectados pelo HIV geralmente é mais agressiva e com manifestações clínicas atípicas^{7,8}. Pacientes portadores do HIV geralmente apresentam títulos mais altos nos resultados de *veneral disease research laboratory* (VDRL), mas em estágios mais avançados da doença, eles podem apresentar resposta sorológica negativa (falso negativo), devido à disfunção dos linfócitos B⁹.

No Brasil considera-se idoso o indivíduo que possui idade igual ou superior a 60 anos. (Estatuto do idoso – lei nº 10.741 de 1º de outubro de 2003). De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), esta faixa etária representa 8,6% da população brasileira. Esta proporção chegará a 14% no ano de 2025 com cerca de 32 milhões de indivíduos¹⁰.

Idosos infectados pelo HIV apresentam taxas mais altas de infecção por outras DST, isso pode ocorrer devido a fatores comportamentais ou biológicos. A prevalência de coinfeção HIV-sífilis no Brasil é estimada em 1 milhão de casos e a associação da vulnerabilidade na transmissão do HIV tem sugerido a importância da obtenção de dados epidemiológicos a fim de orientar medidas de saúde pública a serem tomadas de forma mais apropriada^{10,11}.

Uma maior eficácia no controle e prevenção das doenças na população idosa brasileira levou a maior expectativa e qualidade de vida, prolongando o período sexualmente ativo dos idosos¹¹. O advento de pílulas para o tratamento da disfunção erétil, próteses penianas, reposição hormonal em ambos os sexos, melhor controle medicamentoso das doenças comuns em idosos, entre outros, aumentaram a atividade sexual, tanto dos homens quanto das mulheres na terceira idade, elevando assim o risco de disseminação das DST, dentre elas, a sífilis e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹². Observou-se também que a geração que tem hoje mais de 60 anos não possui a cultura do uso sistemático de preservativos, já que há quarenta anos não se conhecia o risco de adquirir HIV. Outro fator é que nessa faixa etária a flacidez peniana dificulta o uso de preservativo, interferindo na dinâmica do ato sexual¹³. Outro achado importante foi que as mulheres idosas se preocupam menos com o uso de preservativos por conta de não correrem o risco de gravidez¹⁴.

Assim como outras coinfeções, a sífilis pode cursar com alterações imunoviológicas representados por queda de Linfócitos T Auxiliares (TCD4) e elevação da Carga Viral (CV) do HIV¹⁵. No entanto, essas alterações tendem a ser transitórias e parece não afetar a progressão para a AIDS¹⁶.

A infecção por sífilis aumenta significativamente o risco de infecção pelo HIV e o tratamento da sífilis em pacientes coinfetados pelo HIV pode se tornar complicado, pois depende da integridade do sistema imunológico do coinfetado¹⁷. Quando há coinfecção pelo HIV, estes pacientes podem abreviar o tempo entre o aparecimento da sífilis primária e secundária, e em alguns casos é possível encontrar pacientes com estes quadros superpostos. A infecção pelo HIV, também pode fazer com que o paciente evolua mais rapidamente para a sífilis terciária, com surgimento de gomas, acometimentos oftalmológico e auditivo, neurosífilis e sífilis cardiovascular¹⁸. Os testes não treponêmicos serão negativos em 30% dos casos nesta fase¹⁹.

A carência de estudos voltados para o paciente idoso dificulta traçar estratégias e executar programas de promoção da saúde de forma eficaz, com vistas a contemplar as necessidades de saúde desse grupo. Dessa forma este estudo poderá contribuir para identificar características que auxiliem na análise deste público.

Pelos motivos descritos anteriormente tem sido recomendado um rastreamento regular para sífilis em idosos infectados pelo HIV em acompanhamento clínico. Em função da sífilis e do HIV compartilharem os mesmos fatores de risco, a avaliação do perfil epidemiológico da coinfecção HIV-sífilis é necessária para orientar estratégias de intervenção mais adequadas.

2. REVISÃO DA LITERATURA.

2.1 Histórico

Os estudos sobre a origem da sífilis são controversos. Existem diferentes hipóteses para explicá-la. Duas dessas estão relacionadas a questões europeias: se a sífilis era uma doença do Novo Mundo, e trazida para a Europa por Colombo (teoria Colombiana), ou se tratava de uma mutação de outra treponematose já existente no continente antes de 1492 (teoria pré-colombiana). Uma terceira hipótese sugere que a sífilis fora transportada do Velho para o Novo Mundo^{19,20}.

A origem da sífilis não é conhecida, entretanto a doença pode ter sido documentada por Hipócrates na Grécia antiga em sua forma terciária. Seria conhecida na cidade grega de Metaponto aproximadamente 600 anos antes de cristo (a.C)., e em Pompeia foram encontradas evidências arqueológicas nos sulcos dos dentes de crianças cujas mães estavam contaminadas^{21,22}.

Outros historiadores acreditam que o *Treponema pallidum* teria causado doenças cutâneas como a pinta e a framboesia em medievais na Europa, afecções as quais eram classificadas erroneamente como lepra. E que a bactéria teria, durante o século XVI, sofrido mutações convertendo-se no patógeno que causa a sífilis. De fato a sífilis surgiu repentinamente no século XVI, e os europeus não apresentavam resistência contra ela, morrendo em números consideráveis e apresentando sintomas abruptos e completamente diferentes dos observados hoje²². Com a endemicidade da doença, ambos a bactéria e ser humano teriam se adaptado um ao outro, dando surgimento gradual à sífilis da atualidade, moderada em relação aos séculos anteriores²³.

Sua transmissão entre soldados de vários exércitos, cursando com lesões de pele, fez com que surgissem os diversos nomes como "mal espanhol", "mal italiano", "mal polonês"²⁴.

Em 1906 surgiu o primeiro teste efetivo para a sífilis, o teste de Wassermann²⁵. Embora tivesse baixa especificidade, foi considerado um grande avanço para o diagnóstico da sífilis²⁶. Com esta prova o diagnóstico era possível mesmo antes do aparecimento dos sintomas, permitindo a prevenção da transmissão da doença²⁷.

A partir do melhor entendimento sobre o curso da doença, um tratamento efetivo tornou-se uma necessidade. Primeiramente, na década de 1910, foi escolhido o uso de drogas contendo arsênico chamado de Salvarsan²⁸. Outra hipótese seria a malária; esperava-se que a intensa febre produzida pela malária fosse suficiente para destruir a espiroqueta. Além disso, considerava-se preferível arcar com a contaminação por malária do que se submeter aos efeitos em longo prazo da sífilis²⁹.

Originalmente, não havia nenhum tratamento efetivo para sífilis. O comum era tratar com arsênio, bismuto, iodeto e mercúrio. Somente no século XX, mais precisamente em 1928 que ocorreu a descoberta da penicilina, desde então surgiu efetivamente o tratamento efetivo para a sífilis³⁰.

Somente a partir da descoberta da penicilina, com a sua difusão depois da Segunda Guerra Mundial, os outros tratamentos passaram a ser obsoletos, e foi possível então um tratamento mais efetivo para sífilis³⁰.

2.2 O Agente etiológico

O agente etiológico da sífilis é uma bactéria, espiroqueta, denominada *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum*, gênero *Treponema*, da família dos *Treponemataceae*, que inclui ainda dois outros gêneros: *Leptospira* e *Borrelia*³¹. É chamado de *Treponema* em virtude de sua semelhança a um fio torcido, e *pallidum* devido a sua reduzida afinidade pelos corantes, tomando coloração mais pálida do que outras bactérias³².

O gênero *Treponema* possui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. Uma das espécies patogênicas é o *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, causador da sífilis³³. Existe ainda o *Treponema carateum*, responsável pela pinta, e o *Treponema pertenue*, agente da boubá ou framboesia. A espécie variante *Treponema pallidum*, subespécie *endemicum*, causa o bejel ou sífilis endêmica³⁴. O *Treponema pallidum* tem forma de espiral (10 a 20 voltas), com cerca de 5-20 mm de comprimento e apenas 0,1 a 0,2 mm de espessura. Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetil murâmico e N-acetil glucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal³⁴.

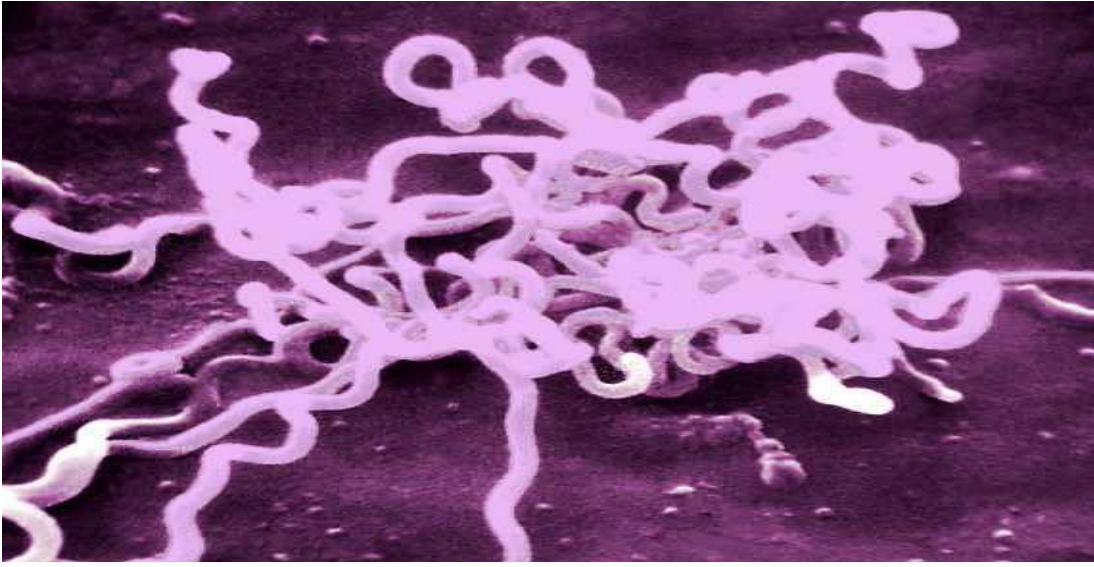


Figura 1: *Treponema pallidum*

Fonte: Trabulsi. Microbiologia

O *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* é patógeno exclusivo do homem, não possui reservatório animal, microaerófilo, ainda não cultivado *in vitro*, com tempo de geração lenta, dividindo-se transversalmente a cada 30 horas³⁵. Possui um genoma relativamente pequeno que consiste de um cromossoma circular de 1.138.006 pares de base com 1041 *Open Reading Frame* (ORF), sugerindo capacidade limitada de biossíntese e dependência do hospedeiro para completar algumas de suas necessidades metabólicas³⁶.

2.3 Transmissão

A sífilis é uma doença infectocontagiosa, sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum*. Pode também ser transmitida verticalmente, ou seja, da mãe para o feto, por contato com lesões sífilíticas, por transfusão de sangue “sífilis decapitada” ou por contato direto com sangue contaminado. Se não for tratada precocemente, pode comprometer vários órgãos como olhos, pele, ossos, coração, cérebro e sistema nervoso³⁷.

Diferentemente de outras DST, o *Treponema pallidum da subespécie pallidum* é facilmente transmitido pelo sexo oral, beijo e contato próximo com a lesão infectada^{38,39}. Não obstante todos serem susceptíveis à sífilis, a probabilidade de um indivíduo exposto desenvolver a doença é de, aproximadamente, 30% a 50%⁴⁰.

2.4 Epidemiologia

Estimativas globais sobre a frequência de DST são afetadas pela quantidade e qualidade dos dados produzidos em diferentes regiões e pelas limitações na compreensão da dinâmica desses agravos em populações vivendo em contextos sociais e econômicos bastante diferentes. O sistema de vigilância para doenças sexualmente transmissíveis varia em abrangência e qualidade em diferentes países. Além disso, as estimativas de DST podem ser influenciadas pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde, as limitações das estratégias de diagnóstico etiológico e a qualidade do processo de notificação⁴¹.

As melhores fontes de informação sobre prevalência e incidência de doenças são as notificações e os estudos epidemiológicos. As DST geralmente são assintomáticas ou possuem sintomas inespecíficos. Desta forma, os sistemas de vigilância tendem a subestimar o número total de casos. Para o Brasil, as estimativas da OMS de transmissão de sífilis na população sexualmente ativa são de 937.000 casos a cada ano⁴².

O aumento de infecções chegou a 603% no estado de São Paulo, onde os casos passaram de 2.694 para 18.951 entre 2007 e 2013. A maior parte dos estados, porém, não tem registros tão antigos. Na comparação entre 2013 e 2014, os estados que registraram aumento foram: Acre (96,1%), Pernambuco (94,4%), Paraná (63,1%), Tocantins (60%), Bahia (47%), Santa Catarina (34,1%), Distrito Federal (22%), Mato Grosso do Sul (6%), Mato Grosso (4,1%) e Sergipe (3,8%). No Espírito Santo e no Rio Grande do Norte, que têm dados disponíveis só até 2013, o aumento registrado entre 2012 e 2013 foi de,

respectivamente, 31% e 31,5%. O estado do Amazonas foi o único que registrou queda do número de casos. Entre 2013 e 2014, as ocorrências diminuíram 20,2%⁴³.

Observa-se que, em 2013, houve aumento de 68,2% nas notificações em relação ao ano anterior, com aumento de 55,7 % nos casos entre os homens e 97,7% entre as mulheres. Apesar do aumento do diagnóstico entre as mulheres, é claramente observada a maior ocorrência de sífilis em homens, em todos os anos avaliados, diferente do observado nos dados estaduais. É possível que os serviços de saúde da capital estejam ofertando mais testes aos homens. Entretanto, se considerarmos que os homens costumam buscar menos os serviços de saúde que as mulheres, estes números são muito alarmantes, pois é bem provável que ainda estejam criticamente subestimados⁴⁴.

2.4.1 Coinfecção HIV-sífilis

Estudos epidemiológicos têm mostrado a associação entre DST e a infecção pelo HIV, e que a presença de uma DST não tratada pode aumentar o risco de adquirir e transmitir a infecção por esses vírus^{43,44}. Nesse contexto, não é surpreendente que a sífilis e o HIV, que compartilham a mesma forma de transmissão e fatores de risco para sua aquisição, possam coinfecar a mesma pessoa⁴⁴.

Com a emergência do HIV, a importância da sífilis como problema de saúde pública foi amplificada. A interação entre a infecção pelo HIV e a sífilis tem sido bem estudada, não apenas pelo seu impacto na evolução clínica, diagnóstico e resposta terapêutica, mas, especialmente, pela influência que exerce sobre a epidemiologia dessa DST⁴⁵.

Existem evidências que demonstram que a sífilis pode aumentar a transmissão do HIV. O rompimento da barreira natural do epitélio da mucosa, ocasionado pela úlcera genital, provavelmente permite uma transmissão mais efetiva do HIV, além do fato de o vírus ser abundante no cancro sífilítico⁴⁶. Através de um modelo matemático foi sugerido que,

aproximadamente, 1000 casos adicionais de transmissão heterossexual de HIV ocorrem anualmente nos Estados Unidos da América (USA) como resultado da sífilis⁴⁷.

A frequência da coinfeção HIV-sífilis varia dependendo da prevalência dessas infecções na população e do grupo de pacientes que está sendo estudado, juntamente com os fatores de risco individuais⁴⁸.

Em uma revisão de estudos que analisou a frequência de HIV em pessoas com sífilis nos USA⁴⁹ encontram uma prevalência média geral de 15,7%, com taxas muito mais elevadas detectadas em grupos específicos: usuários de drogas injetáveis (22,5 - 70,6%) e homens que fazem sexo com homens (HSH) (68 - 90%). Estimativas apontam que em algumas grandes cidades como, Nova York, Chicago e Los Angeles, 20 a 73% de HSH com sífilis têm infecção simultânea pelo HIV⁵⁰.

Em outras regiões, como no oeste europeu, estudos também têm encontrado elevada frequência da coinfeção entre o grupo de HSH. Nessa região, 14 a 59%, com média de 42% dos HSH soropositivos para HIV eram coinfectados por sífilis⁵¹.

As razões para a detecção dessas elevadas prevalências entre HSH são complexas. Estudos sugerem que a diminuição de práticas sexuais seguras, o uso da internet para encontro de parceiros sexuais, o uso de drogas e, adicionalmente, a ideia de que a prática do sexo oral é mais segura, e raramente associada à transmissão do HIV, mas com importante papel na transmissão da sífilis, podem provavelmente, ter contribuído para as elevadas frequências de coinfeção entre os HSH⁵².

No Brasil, alguns estudos de prevalência de sífilis em indivíduos soropositivos para o HIV encontram taxas entre 2,7 a 26,7%, estudando a prevalência de DST em 399 pacientes com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, encontraram prevalência de 8,8%, sendo a sífilis a doença mais associada ao HIV⁵³. No Paraná, entre 784 pacientes soropositivos para HIV, 24,4% também apresentavam sífilis⁵⁴. Outros estudos brasileiros que incluíram apenas mulheres vivendo com HIV, um no Rio de Janeiro e

outro em Mato Grosso do Sul, encontraram prevalência de 13,8% e 9,2%, respectivamente⁵⁵.

2.4.2 Quadro clínico

A sífilis é uma doença crônica que possui uma apresentação clínica amplamente diversa, mimetizando várias doenças e processos autoimunes e, por essa razão, era conhecida como “grande imitadora”⁵⁶. Em sua história natural evolui em diferentes estágios clínicos com características distintas que alterna períodos sintomáticos (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de silêncio clínico denominado de sífilis latente. Este último estágio é ainda classificado em latente recente, que compreende o período entre o desaparecimento dos sintomas do estágio secundário até o primeiro ano da doença, e a infecção latente tardia corresponde à doença com mais de um ano de evolução⁵⁶.

A transmissão da sífilis ocorre, predominantemente, por contato sexual e por via transplacentária para o feto ou pela contaminação deste no canal de parto, na presença de lesões genitais maternas. A transmissão por transfusão de sangue ou por acidente ocupacional é rara e representa, atualmente, uma pequena parcela dos casos notificados⁵⁷.

A maioria dos casos de transmissão sexual ocorre devido à penetração do treponema por pequenos ferimentos decorrentes da relação sexual. Logo após, o treponema atinge o sistema linfático e, por disseminação hematogênica, outras partes do corpo. A resposta da defesa local resulta em ulceração no local de inoculação, enquanto a disseminação sistêmica resulta na produção de complexos imunes circulantes que podem depositar-se em qualquer órgão. Entretanto, a imunidade humoral não é protetora^{57,58}. A imunidade celular é mais tardia, permitindo ao *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* multiplicar-se e sobreviver por longos períodos⁵⁸. A figura 2 apresenta a história natural da sífilis não tratada.

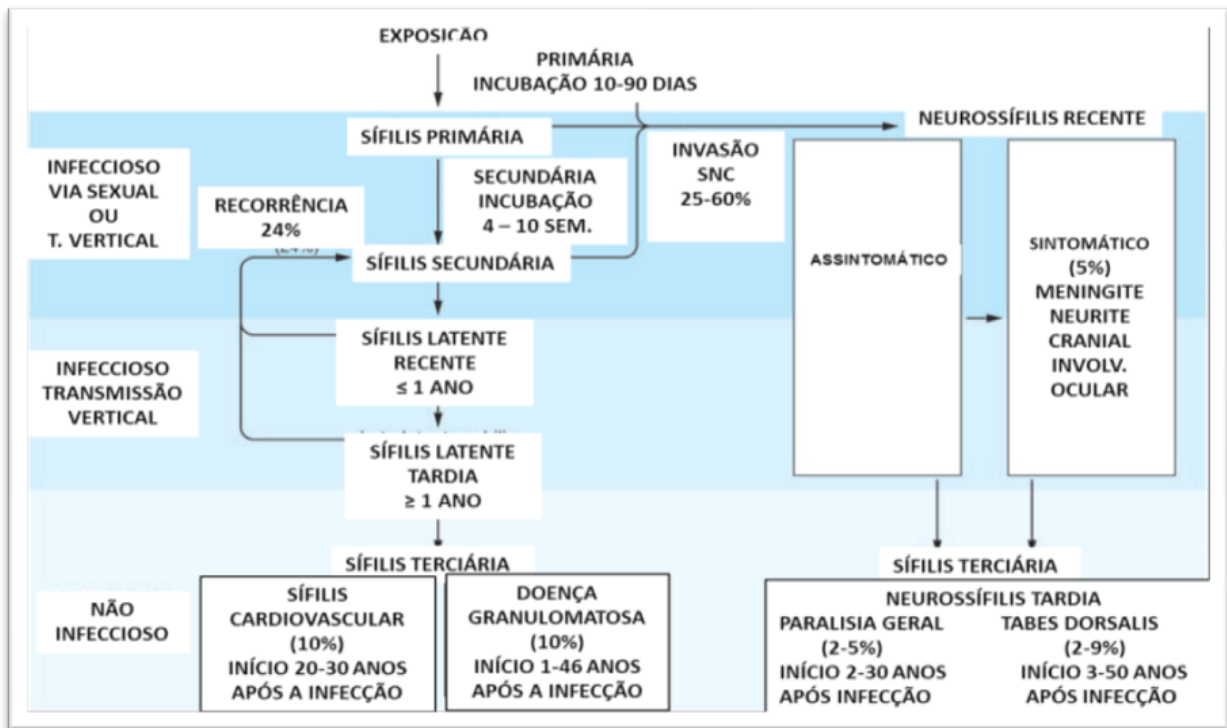


Figura 2: História natural da sífilis não tratada em pacientes imunocompetentes

Fonte: Adaptado de: Ho & LUKEHART, 2011

Alguns dos sintomas e danos teciduais encontrados na sífilis estão relacionados às respostas inflamatória e imunitária do hospedeiro⁵⁹. Os achados patológicos de todos os estágios da sífilis são caracterizados pelo envolvimento vascular com endarterite e periarterite, com infiltrado rico em plasmócitos e inflamação granulomatosa⁶⁰.

Após a inoculação e penetração na mucosa, o *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* atinge as células do hospedeiro, onde inicia sua multiplicação, invade o sistema linfático e, por disseminação hematogênica, outras partes do corpo. Dessa forma, qualquer órgão ou sistema, incluindo o sistema nervoso central, pode ser afetado⁶¹. Após um período de incubação que varia de 10 a 90 dias, com média de 21 dias, surge no sítio de inoculação a lesão inicial da sífilis, o cancro duro ou sífilis primária⁶².

2.4.3 Sífilis adquirida

A sífilis adquirida é uma doença de transmissão predominantemente sexual. Credita-se a Philippe Ricord, o mérito de ter estabelecido, na segunda metade do século XIX, a classificação da sífilis, até hoje adotada, em sífilis primária, secundária, latente (recente e tardia) e terciária⁶³. Estima-se que a maioria dos indivíduos infectados seja assintomática em áreas onde não há programas de triagem implantados⁶⁴.

2.4.4 Sífilis primária

O período de incubação da sífilis pode variar de 10 a 90 dias após o contato inicial, dentro do qual se sucede a disseminação hematogênica, ocorrendo multiplicação bacteriana principalmente no local de entrada do microrganismo. Esta proliferação promove uma infiltração celular, produzindo uma lesão inicial, indolor, denominada cancro primário ou protosifiloma. Localiza-se na região genital em 90% a 95% dos casos. As localizações extragenitais mais comuns são a região anal, boca, língua e amígdalas, região mamária e dedos das mãos. O cancro regride espontaneamente sem deixar cicatriz. Após este período, quando o paciente não recebe tratamento adequado, ocorre a evolução para a sífilis secundária⁶⁵.



Figura 3: Sífilis primária - cancro duro

Fonte: An Bras Dermatol, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

2.4.5 Sífilis secundária

Não existe nenhuma delimitação temporal bem estabelecida entre a sífilis primária e secundária. O cancro inicial pode estar presente em um terço dos pacientes com sífilis secundária. Do mesmo modo, a lesão inicial pode ter cicatrizado oito semanas antes que os sinais cutâneos apareçam. Em média, após um período de latência de seis a oito semanas a infecção entrará novamente em atividade⁶⁶.

A sífilis secundária é uma doença sutil, as lesões de pele podem ser facilmente negligenciadas, podendo ser confundida com outras doenças dermatológicas. As lesões cutâneas tendem a ser simétrica, ocorrer em surtos, geralmente sob a forma de máculas ou pápulas eritematosas e pouco pruriginosas. A presença de exantema nas palmas das mãos e solas dos pés é bastante frequente e muito sugestiva de sífilis secundária. Pode ocorrer perda de pelo facial e corporal, resultando em alopecia. Nos pacientes não tratados as lesões cutâneas tendem a desaparecer após algumas semanas, na maioria das vezes sem deixar cicatrizes⁶⁷.

A disseminação do *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* pode ocasionar manifestações clínicas variadas nessa fase da doença⁶⁸. Além das lesões cutâneas, são exemplos de sintomas da sífilis secundária: febre, dores de garganta, mialgia e perda de peso. Linfadenopatia generalizada é evento bastante comum, sendo descrita em até 85% dos casos⁶⁹.



Figura 4: Sífilis secundária - lesão palmares

Fonte: An Bras Dermatol, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

2.4.6 Sífilis latente (recente e tardia)

A sífilis latente ou assintomática é definida pelo desaparecimento das manifestações clínicas e se divide em recente e tardia. A fase latente recente se estende do desaparecimento dos sintomas da fase secundária até o final do primeiro ano da doença. Cerca de 25% dos indivíduos infectados podem apresentar recidiva das manifestações secundárias. A doença assintomática com mais de um ano de duração recebe o nome de sífilis latente tardia^{70,71}.

Apesar dos testes sorológicos serem positivos para a sífilis durante o estágio latente tardio ainda não está comprovado que ocorra transmissão sexual neste período. O *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* pode permanecer na corrente sanguínea durante a sífilis latente e infectar o feto em desenvolvimento durante a gravidez⁷¹.



Figura 5: Sífilis maligna precoce

Fonte: An Bras Dermatol, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

2.4.7 Sífilis terciária

As lesões da sífilis terciária são raramente vistas hoje, mas foram amplamente divulgadas com as descrições de estudos da história natural da doença. No estudo retrospectivo conduzido na era pré-antibiótica, um terço dos indivíduos com infecção latente da sífilis desenvolveu manifestações clínicas da sífilis terciária. Essas manifestações geralmente não apareceram até 20 a 40 anos após o início da infecção. Em 15% dos pacientes com sífilis não tratada, ocorreu inflamação progressiva nos tecidos (sífilis benigna tardia) e destruição óssea. Também foram demonstradas alterações cardiovasculares, como insuficiência cardíaca ou aneurisma aórtico, em 10% de pacientes não tratados. A neurosífilis tardia sintomática afetou 6,5% de pacientes não tratados⁷¹.

Na sífilis terciária os pacientes podem desenvolver lesões na pele e mucosas, sistema cardiovascular e nervoso, ossos, músculos e fígado. Nesta fase há ausência quase total de treponemas e a formação de granulomas destrutivos (gomas). As lesões são únicas

ou em pequeno número, assimétricas, endurecidas apresentando pequena inflamação, bordas delimitadas, e tem propensão à cura no centro da lesão com extensão periférica, formando cicatrizes e hiperpigmentação nas bordas. Pode acometer a língua, mas é indolor, com espessamento e endurecimento do órgão. O palato pode ser invadido por lesões gomosas e destruída a base óssea do septo nasal. A neurosífilis ocorre quando há invasão das meninges pelo treponema precocemente. Pode ser sintomática ou assintomática⁷².

Com pequenas diferenças, a sífilis geralmente tem apresentação clínica similar, tanto em pacientes infectados pelo HIV como nos pacientes soronegativos⁷³. Em contraste, estudos retrospectivos e relatos de casos sugerem que a infecção pelo HIV pode alterar a história natural e apresentação clínica da sífilis. Foram descritos, persistência dos cancrs, lesões ulcerativas na pele de evolução rápida, maior frequência de envolvimento ocular, neurosífilis, alteração no desempenho de testes sorológicos, com a ocorrência de reações falso positivo no VDRL⁷⁴.



Figura 6: Sífilis terciária

Fonte: An Bras Dermatol, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

O Estudo da sífilis não tratada de Tuskegee foi um experimento médico realizado pelo serviço público de saúde dos USA em Tuskegee, Alabama, entre 1932 e 1972. O experimento é usado como exemplo de má conduta científica⁷⁴.

Foram usados 600 homens sífilíticos como cobaias em um experimento científico: 399 para observar a progressão natural da sífilis sem o uso de medicamentos e outros 201 indivíduos saudáveis, que serviram como base de comparação em relação aos infectados⁷⁵.

Os doentes envolvidos não foram informados sobre seu diagnóstico e jamais deram seu consentimento de modo a participar da experiência. Eles receberam a informação que eram portadores de "sangue ruim", e que se participassem do programa receberiam tratamento médico gratuito, transporte para a clínica, refeições gratuitas e a cobertura das despesas de funeral. Ao final do experimento de Tuskegee, apenas 74 pacientes ainda estavam vivos; outros 25 tinham morrido diretamente de sífilis; 100 morreram de complicações relacionadas com a doença. Adicionalmente, 40 das esposas das cobaias humanas haviam sido infectadas pela doença, e 19 de suas crianças haviam nascido com sífilis congênita⁷⁵.

A denúncia do caso à imprensa por um membro da equipe ditou o fim do estudo. Com a repercussão deste caso, vários institutos de ética médica e humana foram criados. Na época do estudo, o início da década de 1950, o Código de Nuremberg já determinava algumas das primeiras diretrizes éticas internacionais para a pesquisa com seres humanos. O Código de Nuremberg foi escrito por norte-americanos e é parte da sentença do Tribunal de Nuremberg, uma corte militar composta apenas por juízes estadunidenses. Também a Associação Médica Americana já tinha publicado algumas normas visando proteger as pessoas envolvidas em pesquisas⁷⁵.

Os resultados parciais do estudo foram aceitos para apresentação em congressos científicos e não mereceram qualquer restrição por parte da comunidade científica. Porém a divulgação dos monstruosos experimentos gerou indenizações para os

descendentes e alguns sobreviventes da experiência, e o governo americano se comprometeram em criar programas para atender as vítimas da tragédia. Em 1997 ainda existiam 8 pessoas vivas que participaram do estudo e o governo norte-americano decidiu fazer um pedido de desculpas formais a todos os que foram enganados durante o experimento de Tuskegee⁷⁵.

2.5 Sífilis e HIV

As interações entre a sífilis e o HIV iniciam-se pelo fato de que ambas as doenças são transmitidas principalmente pela via sexual e aumentam sua importância porque lesões genitais ulceradas aumentam o risco de contrair e transmitir o HIV⁷⁶. Nos USA, análises de estudos sobre a soroprevalência da sífilis em pacientes portadores do HIV encontraram positividade de 27,5% no sexo masculino e de 12,4% no feminino⁷⁷. A sífilis nos pacientes infectados pelo HIV, não apresenta comportamento oportunista, mas possui características clínicas menos usuais e acometimento do sistema nervoso mais frequente e precoce. Na sífilis primária a presença de múltiplos cancros é mais comum, bem como a permanência da lesão de inoculação que pode ser encontrada em conjunto com lesões da sífilis secundária^{78,79}.

Lesões ostráceas e ulceradas da sífilis maligna precoce foram descritas mais frequentemente e também acometimento ocular e oral⁸⁰. Na maioria dos pacientes infectados com o HIV os testes sorológicos apresentam-se dentro dos padrões encontrados nos pacientes não infectados. Entretanto, resultados atípicos podem ocorrer. A titulação do VDRL poderá ser muito alta ou muito baixa; flutuações no resultado de exames consecutivos e falsa-negatividade poderão dificultar o diagnóstico laboratorial^{80,81}.

2.6 Sífilis cardiovascular

Os sintomas geralmente se desenvolvem entre 10 a 30 anos após a infecção inicial. O acometimento cardiovascular mais comum é a aortite (70%), principalmente aorta

ascendente, e na maioria dos casos é assintomática. As principais complicações da aortite são o aneurisma, a insuficiência da válvula aórtica e a estenose do óstio da coronária. O diagnóstico pode ser suspeitado pela radiografia de tórax evidenciando calcificações lineares na parede da aorta ascendente e dilatação da aorta⁸¹.

2.7 Neurosífilis

A invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparecem 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, estabelece o quadro de neurosífilis, que pode ser assintomática ou sintomática. A neurosífilis assintomática é definida como a presença de anormalidades do líquido cefalorraquidiano (LCR) na ausência de sinais ou sintomas neurológicos. Poderá nunca se manifestar ou evoluir para uma das complicações neurológicas mais tardias do período terciário. As complicações mais precoces são as meningéias agudas, que podem acontecer no período secundário, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, com a sintomatologia meningéia clássica. Nos quadros meningovasculares, a neurosífilis se apresenta como encefalite difusa com sinais focais, parecendo acidente vascular cerebral. Mais tardia é a neurosífilis parenquimatosa, caracterizada pela destruição de tecido nervoso, principalmente do córtex cerebral, onde há, além da endarterite obliterante, a invasão tecidual pelo *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* que pode apresentar-se como uma paralisia geral progressiva. E por último, um quadro de neurosífilis gomosa com sintomatologia localizada e semelhante à dos tumores cerebrais ou medulares^{81,82}.

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da sífilis é efetuado de acordo com o estágio da infecção⁸³. As tentativas de cultivo do *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum* “*in vitro*”, até o presente, não foram bem sucedidas e as técnicas de inoculação em animais de laboratório são caras, demoradas e inadequadas para o uso na prática clínica. Existe na literatura apenas um relato de cultura de *Treponema pallidum* da subespécie bem

sucedida em meio artificial. Então, outros métodos foram desenvolvidos e classificados, como se segue⁸⁴:

3.1 Provas diretas

Demonstram a presença do *Treponema pallidum* e são consideradas definitivas, pois não estão sujeitas à interferência de mecanismos cruzados, isto é, falso positivo. Têm indicação na fase inicial da enfermidade, quando os microorganismos são muito numerosos. Encontram sua indicação na sífilis primária e secundária em lesões bolhosas, placas mucosas e condilomas. O emprego de material procedente da mucosa oral deverá considerar a possibilidade de dificuldade na distinção entre o treponema e outras espiroquetas saprófitas da boca, exceto no caso do teste de imunofluorescência direta⁸⁵.

3.2 Exame de campo escuro.

O teste consiste no exame direto da linfa da lesão. O material é levado ao microscópio com condensador de campo escuro, em que é possível, com luz indireta, a visualização do *Treponema pallidum* vivo e móvel. É considerado um teste rápido, de baixo custo e definitivo. A sensibilidade varia de 74 a 86%, podendo a especificidade alcançar 97% dependendo da experiência do avaliador⁸⁶.

3.3 Pesquisa direta com material corado

Podem ser utilizados métodos como Fontana Tribondeau, método de Burri, Giemsa e Levaditi. Pelo método de Fontana Tribondeau é realizada coleta de linfa e feito um esfregaço na lamina com adição da prata. A prata por impregnação na parede do treponema torna-o visível. O método de Burri utiliza a tinta da China (nanquim). Já na coloração pelo Giemsa o *Treponema pallidum* é corado palidamente, tornando difícil a visualização da espiroqueta. O método de Levaditi usa a prata em cortes histológicos. Todos esses métodos de coloração citados são inferiores ao de campo escuro⁸⁷.

3.4 Imunofluorescência direta

Exame altamente específico e com sensibilidade maior que 90%. Praticamente elimina a possibilidade de erros de interpretação com treponemas saprófitas. É chamado de *direct fluorescent-antibody testing for Treponema pallidum (DFA-TP)*⁸⁸.

3.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

No início dos anos 90 a PCR passou a ser empregada para detecção de ácidos nucleicos treponêmicos, possuindo altas sensibilidade e especificidade. Utilizando-se *primers* para o gene codificador de uma proteína com 47kda, é possível detectar o ácido desoxirribonucleico (DNA) do *Treponema pallidum*. A amplificação do ácido ribonucleico (RNA) do *Treponema pallidum* demonstra a viabilidade do treponema⁸⁸. Em um estudo realizado em 2007 foram comparadas as técnicas de imunohistoquímica e de PCR para a detecção específica do *Treponema pallidum* em lesões de pele de pacientes com sífilis secundária, onde foi demonstrada uma sensibilidade de 91% em imunohistoquímica e de 75% no PCR⁸⁸.

3.6 Provas sorológicas

O *Treponema pallidum* no organismo promove o desenvolvimento de dois tipos de anticorpos: as reaginas que são anticorpos inespecíficos de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) contra cardiolipina, dando origem aos testes não treponêmicos, e anticorpos específicos contra o *Treponema pallidum*, que originaram os testes treponêmicos. Os testes não treponêmicos são úteis para triagem em grupos populacionais e monitorização do tratamento, enquanto os treponêmicos são utilizados para confirmação do diagnóstico⁸⁹.

3.7 Testes não treponêmicos

São testes que detectam anticorpos não treponêmicos, anteriormente denominados anticardiolipínicos, reagínicos ou lipoídicos. Esses anticorpos não são específicos para

Treponema pallidum, porém estão presentes na sífilis. Os testes não treponêmicos podem ser qualitativos, rotineiramente utilizados como testes de triagem para determinar se uma amostra é reagente ou não ou quantitativos, utilizados para determinar o título dos anticorpos presentes nas amostras que tiveram resultado reagente no teste qualitativo e para o monitoramento da resposta ao tratamento. O título é indicado pela última diluição da amostra que ainda apresenta reatividade ou floculação visível⁹⁰.

A diferença principal é que os testes não treponêmicos detectam anticorpos que não são específicos contra *Treponema pallidum*, e os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos para antígenos de *Treponema pallidum*. Podem ocorrer resultados falso-positivos em diferentes situações, tendendo a apresentar títulos baixos nos testes não treponêmicos⁹¹.

3.8 Testes treponêmicos

Os testes treponêmicos utilizam o *Treponema pallidum* como antígeno e são usados para confirmar a reatividade de testes não treponêmicos e nos casos em que os testes não treponêmicos têm pouca sensibilidade, como na sífilis tardia. Positiva-se um pouco mais cedo que os testes não treponêmicos. Em 85% das pessoas tratadas com sucesso, os resultados permanecem reativos por anos ou até mesmo por toda a vida⁹⁰. A prova de imobilização dos treponemas (TPI) foi o primeiro teste treponêmico desenvolvido. Utiliza como antígeno treponemas virulentos vivos obtidos de sifilomas testiculares do coelho. A reação, apesar de específica, é de difícil execução e dispendiosa, com utilização restrita a laboratórios de pesquisa⁹².

O teste com anticorpo treponêmico fluorescente (FTA) veio sofrendo modificações na diluição e melhorando sensibilidade e especificidade até chegar ao *Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed* (FTA-ABS). Apresenta rápida execução e baixo custo, mas necessita de um microscópio fluorescente. Em doenças autoimunes e outras treponematoses pode apresentar resultados falso-positivos⁹². A hemaglutinação de

anticorpos para *Treponema pallidum* (TPHA) e a *microhemagglutination Treponema pallidum* (MHA-TP) são testes de hemoaglutinação. O MHA-TP é baseado na hemoaglutinação passiva de eritrócitos sensibilizados de ovelhas^{91,92}. Na sífilis não tratada tem sensibilidade igual à do FTA-ABS, exceto na sífilis primária inicial, em que este último é mais sensível⁹³.

Os testes imunoensaio enzimático treponêmico (EIA) e *Western-blot* são confirmatórios. O EIA é um teste alternativo que combina o VDRL com TPHA. O processo laboratorial é automatizado e apresenta leitura objetiva dos resultados. O *Western-blot* identifica anticorpos contra imunodeterminantes IgM e IgG de massas moleculares (15kDa, 17kDa, 44kDa e 47kDa). Por enquanto, esses testes vêm demonstrando alta sensibilidade e especificidade em todas as fases da sífilis, mas estão sendo mais utilizados em projetos de pesquisa⁹⁴.

No início dos anos 90 duas técnicas de PCR foram descritas e passaram a ser empregadas, principalmente para detecção de antígenos treponêmicos na sífilis primária, com alta sensibilidade e especificidade. O PCR é também extremamente útil no diagnóstico da sífilis congênita e neurosífilis. O DNA do *Treponema pallidum* é detectado com uso de *primers* para o gene codificador de proteína com peso molecular de 47kD. A ampliação do RNA do *Treponema pallidum* é mais sensível por demonstrar a viabilidade do treponema, e utilizam os *primers* que ampliam uma região com 366bp do gene 16S r RNA⁹⁵.

Os testes rápidos treponêmicos são de grande importância no auxílio do diagnóstico devido à leitura imediata, foram desenvolvidos a partir dos testes de aglutinação. O ensaio imunocromatográfico é o mais eficaz⁹⁵. O teste imunocromatográfico promove a detecção visual e qualitativa de anticorpos (IgG, IgM) e Imunoglobulina A (IgA) contra um antígeno recombinado de 47-kDa do *Treponema pallidum* em sangue total, soro e plasma humano. A leitura do teste é feita entre cinco e vinte minutos após sua realização. A sensibilidade e a especificidade do teste são de 93,7% e 95,2%,

respectivamente, e mostraram-se superiores às do *Rapid Plasma Reagin* (RPR) nos estudos preliminares^{94-95, 96}.

Entretanto, o teste não deve ser usado como critério exclusivo no diagnóstico da infecção pelo *Treponema pallidum*. Esses testes poderão substituir os testes rápidos não treponêmicos, principalmente como testes de triagem⁹⁶.

Resultados falsos positivo com títulos baixos nos testes não treponêmicos podem ser:

Permanentes:

- Em portadores de lúpus eritematoso sistêmico.
- Na síndrome antifosfolipídica e em outras colagenoses.
- Na hepatite crônica.
- Em usuários de drogas ilícitas injetáveis.
- Na hanseníase.
- Na malária.

Transitoriamente:

- Em algumas infecções.
- Após vacinação.
- No uso concomitante de medicamentos.
- Após transfusão de hemoderivados.
- Na gravidez.
- Em idosos.

Testes não treponêmicos apresentam mais resultados falso-positivos que os testes treponêmicos⁹⁷. Cerca de 1% da população apresenta reatividade nos testes treponêmicos sem ter a infecção. No exame FTA-ABS, as reações falso-positivas habitualmente apresentam os treponemas com um padrão atípico de fluorescência em forma de contas (como de rosário). Isso ocorre, por exemplo, na borreliose de Lyme.

Neste caso, o FTA-ABS é reagente e o VDRL geralmente é não reagente⁹⁸. A figura 7 apresenta a reatividade dos testes laboratoriais em função do estágio clínico da doença.

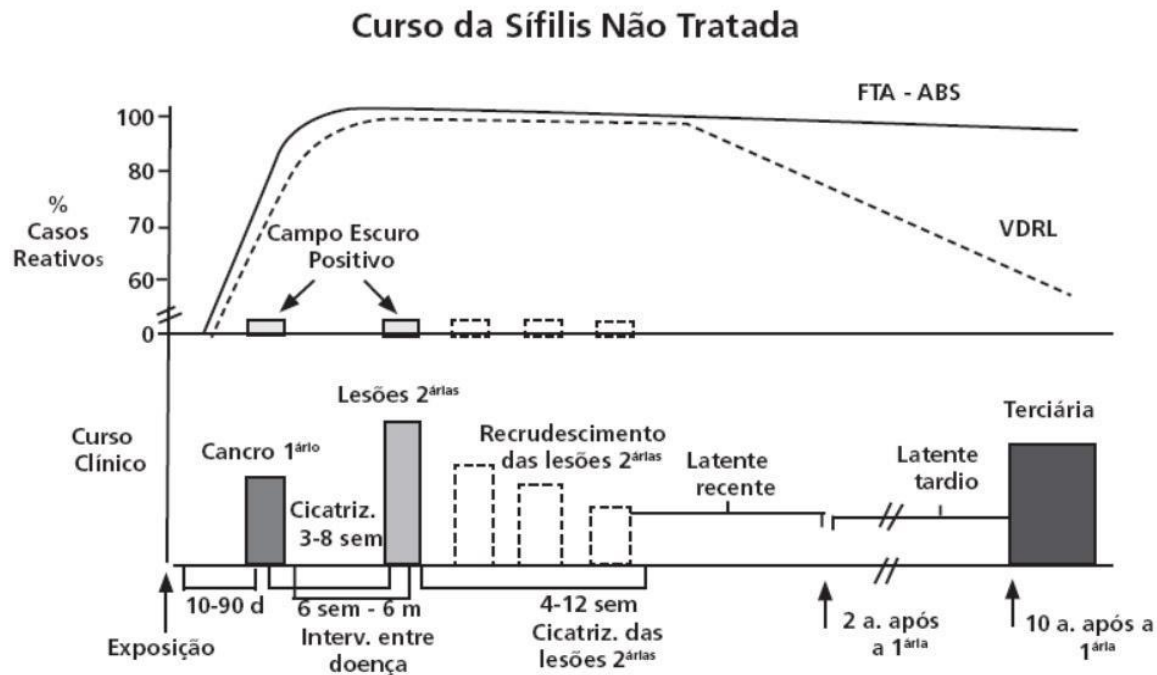


Figura 7: Curso clínico da sífilis não tratada e perfil sorológico

Fonte: Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis (BRASIL, 2006).

O fenômeno de prozona trata-se da ausência de reatividade em uma amostra que, embora contenha anticorpos não treponêmicos, apresenta resultado não reagente quando é testada sem diluir ou mesmo em baixas diluições. Esse fenômeno decorre da relação desproporcional entre as quantidades de antígenos e anticorpos presentes na reação não treponêmica, gerando resultados falso-negativos^{98,99}. Ocorre nas amostras de pessoas com sífilis, em virtude da elevada quantidade de anticorpos presentes. Não é observado nos testes treponêmicos. É observada principalmente na sífilis secundária, fase em que há produção de grande quantidade de anticorpos. Além disso, o fenômeno é facilmente identificado fazendo-se o teste qualitativo com a amostra pura e diluída a 1:8 ou a 1:16⁹⁹.

Os primeiros testes para diagnóstico da sífilis foram reações de fixação de complemento. As reações de Wassermann e Khan utilizavam material extraído de tecidos de difícil estandardização e acabaram cedendo lugar aos antígenos mais purificados, como o VDRL que utiliza um antígeno constituído de lecitina, colesterol e cardiolipina purificada. A cardiolipina é um componente da membrana plasmática das células dos mamíferos liberado após dano celular e encontra-se presente também na parede do *Treponema pallidum* da subespécie *pallidum*¹⁰⁰.

A prova do VDRL positiva-se entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro. Portanto, pode estar negativa na sífilis primária. Na sífilis secundária apresenta sensibilidade alta, e nas formas tardias a sensibilidade diminui¹⁰¹.

A reação não é específica, podendo estar positiva em outras treponematoses e em várias outras situações. Essas reações falso-positivas podem ser divididas em transitórias e persistentes. As transitórias negativam em seis meses (malária, gravidez, mononucleose infecciosa, viroses, tuberculose e outras). As reações persistentes permanecem positivas além de seis meses (hanseníase virchowiana e doenças autoimunes, como lúpus). Os títulos em geral são altos nas treponematoses (acima de 1/16), podendo ser superiores a 1/512¹⁰¹.

Os casos de falso-negativos na sífilis secundária (1% a 2%) decorrem do excesso de anticorpos (efeito prozona). Esses casos poderão ser evitados utilizando-se maiores diluições do soro¹⁰².

Os testes rápidos não treponêmicos têm um importante significado no controle da sífilis. Entre eles encontramos o teste de RPR, o mais usado e realizado por punctura no quirodáctilo. Foi o primeiro teste sorológico de *screening* que dispensou equipamentos convencionais de laboratório e dá o resultado em 60 minutos. Também é quantificável, mas não comparável com os títulos obtidos no VDRL¹⁰³.

Os testes não treponêmicos podem ser titulados e por isso são importantes no controle da cura. A persistência de baixos títulos em pacientes tratados corretamente é denominada cicatriz sorológica e pode permanecer por muitos anos¹⁰⁴. A tabela 1 mostra a sensibilidade dos testes sorológicos em diferentes estágios.

	ESTÁGIO	ESTÁGIO	ESTÁGIO	ESTÁGIO
Teste	Primário	Secundário	Latente	Tardio
VDRL	78(74-87)%	100%	95(88-100)%	71(37-94)%
RPR	86(77-100)%	100%	98(95-100)%	73%
FTA-Abs	84(70-100)%	100%	100%	96%
MHA-TP	76(69-90)%	100%	97(97-100)%	94%

Tabela 1: Sensibilidade dos testes sorológicos

Adaptado de Henry: Clinical diagnosis and management by laboratory methods, v. 20, p. 1134, 2001.

Segundo o protocolo do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, para o diagnóstico da sífilis, devem ser utilizados¹⁰⁵:

1. Um dos testes treponêmicos (ex: teste rápido ou FTA-ABS ou TPHA ou EQL ou ELISA)

MAIS

2. Um dos testes não treponêmicos (ex: VDRL ou RPR ou TRUST).

Os testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis devem ser feitos em duas etapas, uma de triagem e outra confirmatória. Independentemente da sistemática de trabalho adotada em seu serviço para a triagem das amostras é fundamental que toda amostra reagente seja submetida a um teste não treponêmico quantitativo e a um teste treponêmico¹⁰⁵.

4. OBJETIVO GERAL

Estimar a soroprevalência e o risco de coinfeção HIV-sífilis nos pacientes idosos tratados no Ambulatório de Imunologia do Serviço de Clínica Médica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), destacando a sua importância como indicador de qualidade da assistência dos idosos.

5. OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Conhecer de forma sistematizada o perfil do paciente idoso e determinar a soro prevalência da coinfeção HIV-sífilis.
2. Relacionar a coinfeção HIV-sífilis com contagem de linfócitos TCD4.
3. Relacionar coinfeção HIV-sífilis com a idade e com o sexo do paciente.
4. Mostrar a importância do resultado do teste treponêmico e não treponêmico para sífilis.
5. Identificar a importância da implantação do diagnóstico precoce em idosos.

6. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo com base na análise de prontuários de 97 pacientes idosos infectados pelo HIV em acompanhamento no Ambulatório de Alergia e Imunologia do Serviço de Clínica Médica do HUGG, centro de referência para pacientes com AIDS. O termo de consentimento não foi necessário, visto que o trabalho se baseou em dados laboratoriais e dados clínicos obtidos em prontuário dos pacientes atendidos no ambulatório de imunologia e AIDS do HUGG. Todas as informações obtidas foram tratadas como confidenciais e sigilosas.

Os dados observados nos prontuários foram: sexo, idade, escolaridade, estado civil, uso de drogas, vulnerabilidade, resultado de linfócitos TCD4, teste não treponêmico e teste treponêmico para sífilis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número 45571615.2.000.5258.

Revisão de artigos de literatura médica, usando palavras chaves da língua inglesa como “*Lues maligna, Neurosyphilis in elderly patients, HIV infected*”. As bases de dados utilizadas para pesquisa incluíram *Pubmed/Medline, Lilacs, Cochrane Library* e periódicos CAPES.

A análise estatística de dados foi feita pelo software R. Utilizou-se o teste de t de Student para comparar médias das variáveis contínuas, e o teste de Qui-quadrado, ou teste exato de Fischer para comparar proporções das variáveis dicotômicas, para um nível de significância de 5%. O modelo de regressão logística foi usado para estudar os fatores determinantes da reatividade dos exames treponêmicos dos pacientes da amostra. As variáveis independentes utilizadas foram características sócio-demográficas (sexo, idade, escolaridade), laboratoriais (linfócitos TCD4) e terapêuticas em uso de terapia antirretroviral (TARV). À exceção das variáveis de linfócitos TCD4 que são contínuas, todas as variáveis são dicotômicas. A regressão logística univariada e múltipla foi realizada utilizando as variáveis dependentes citadas anteriormente. Todas as variáveis prognósticas com valor de $p < 0,20$ através da estatística de verossimilhança no modelo univariado foram incluídas a análise múltipla. O Teste Hosmer-Lemeshow foi realizado para avaliar o goodness-of-fit de cada modelo de regressão logístico.

7. RESULTADO

Dos 97 pacientes 47 eram do sexo feminino (48,5%), e 50 do sexo masculino (51,5%), com idade média de $70 \pm 6,2$ anos. Do total de pacientes, 70% eram solteiros, 73% eram heterossexuais, 68% apresentaram 8 ou mais anos de estudo e 94% estavam em uso de TARV. Estes pacientes apresentavam média de contagem de linfócitos TCD4 484 ± 268 .

Em relação ao linfócito TCD4, a cada incremento de 100 linfócitos TCD4, notamos um acréscimo de 0,02% no risco do paciente ter tido contato com o *treponema pallidum* em

algum momento de sua vida e em relação à idade, a cada ano adicional de vida aumenta 10% no risco de coinfeção HIV-sífilis, como mostra a tabela 2.

Variáveis	OR Univariada	OR Ajustada	P (T.Wald)	Valor P (RV)
Idade (Var.I contínua)	1,1 (1 - 1,15)	1,1 (1,01 - 1,2)	0,03	<0,03
CD4+	1,002 (1,0003 - 004)	1,003 (1,001 - 1,004)	0,01	0, 01

Tabela 2 Relação entre idade e linfócitos TCD4.

Do total de pacientes examinados, 98% apresentavam o teste não treponêmico não reativo, ou seja, apenas 2% com reatividade de 1/4, enquanto 42,3% apresentavam reatividade para o teste treponêmico. A tabela 3 mostra o índice de concordância utilizado para analisar os dados, Como regra, valores de kappa 0,40-0,59 são considerados moderados. Do total de 52 amostras positivas, 31 amostras apresentaram reatividade, representando 60% de confiabilidade, diferente da idade que quando analisados apresentaram 78% de confiabilidade. Do total de 45 amostras 35 confirmaram como não reagente.

Teste Treponêmico				
		Reagente	Não reagente	Total
Modelo	Reagente	31	21	52
Idade+(TCD4)	Não reagente	10	35	45
Total		41	56	97

Kappa;(intervalo de confiança 95%)=0,40;(0,27-0,47)

Tabela 3 Concordância moderada do teste treponêmico.

Não observamos diferenças estatísticas entre os participantes do estudo no que diz respeito ao sexo quando comparado com a idade. A diferença encontrada entre os sexos na verdade está relacionada ao fato de que homossexuais masculinos foram à categoria de exposição mais frequentemente acometida pela sífilis, como observamos na análise multivariada que corrobora com os resultados dos trabalhos descritos anteriormente. O gráfico 1 mostra que quanto maior o número de Linfócitos TCD4, maior é a chance do paciente ter tido contato com o *treponema pallidum*. Tanto homens como mulheres tiveram aumento significativo.

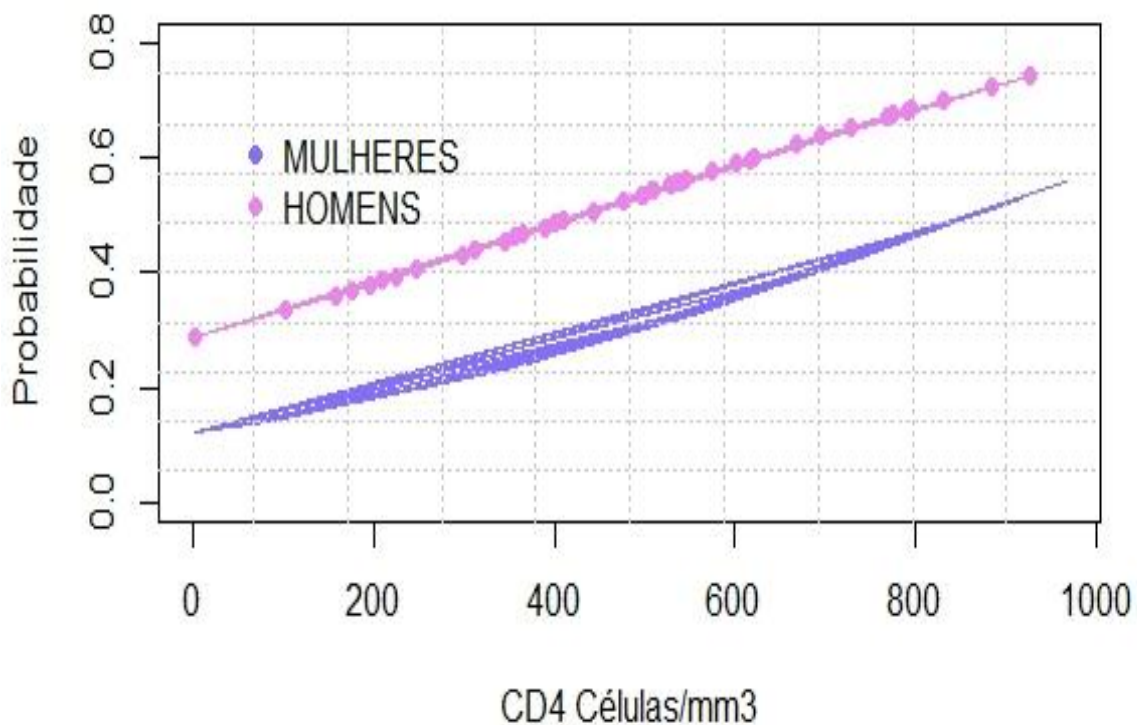


Gráfico 1 Probabilidade de sífilis de acordo com sexo e linfócitos TCD4

Na variável de escolaridade, notou-se que pessoas do sexo feminino possuíam menor escolaridade em relação às do sexo masculino, (menos que oito anos de estudo). Não foram observadas diferenças estatísticas quando comparadas a variável sexo com a CV, com o uso de TARV e com os resultados do teste treponêmico. À exceção, da variável grupo vulnerabilidade, onde não há mulheres que mantenham relações homossexuais que sejam portadoras ou do HIV ou da sífilis.

A análise entre os fatores determinantes e o teste treponêmico reativo, e comparando-o com grupo de referência, onde o resultado do teste treponêmico estava não reativo, através da análise de regressão logística, foi observado que pessoas de sexo masculino apresentam um risco aproximadamente três vezes e meia maior que as pessoas do sexo feminino. O gráfico 2 mostra que cada ano adicional de vida a partir dos 60 anos aumenta em 10% o risco de o indivíduo apresentar teste treponêmico reativo.

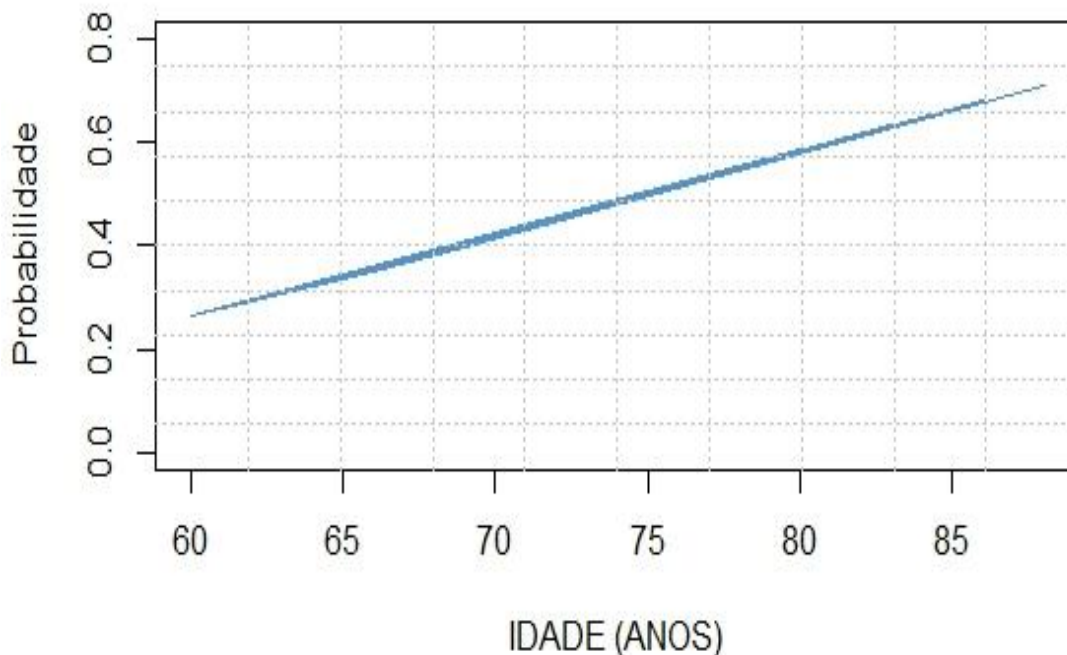


Gráfico 2 Probabilidade de sífilis x a idade

Os resultados dos exames têm valores medidos numa escala numérica, e assim a sensibilidade e a especificidade foram medidas. O gráfico 3 é a forma mais eficiente de mostrar a relação entre a sensibilidade e especificidade. A sensibilidade representa a frequência com que o teste detectará o que está sendo testado. A especificidade representa a frequência com que o resultado negativo está correto; ou seja, a frequência com que quem não tem a doença ou condição recebe o resultado de teste correto.

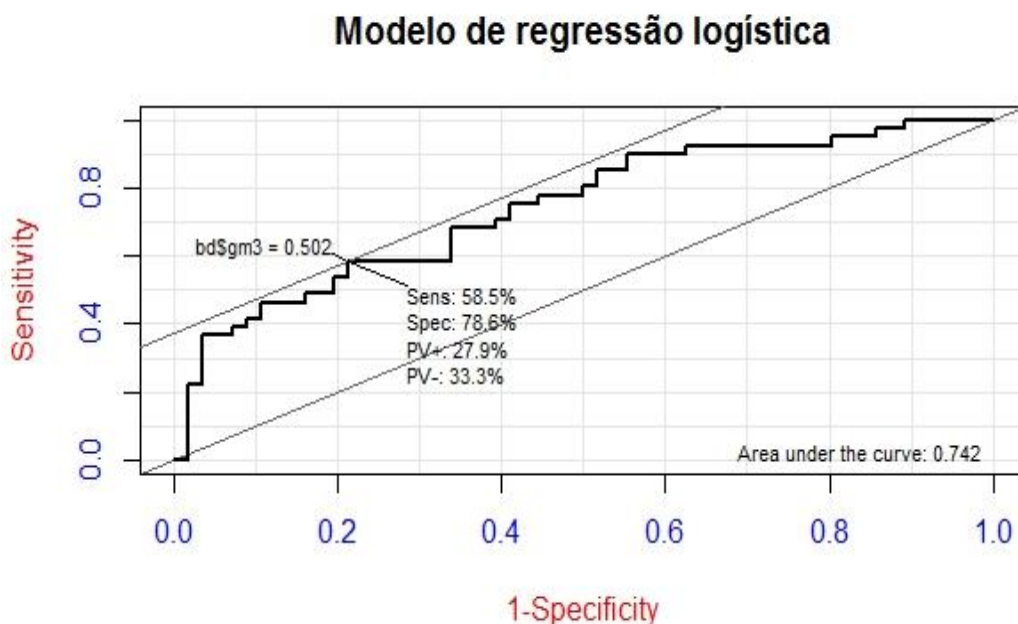


Gráfico 3 sensibilidade e especificidade.

A prevalência e o risco de coinfeção HIV-sífilis nos idosos pode ser medida através dos parâmetros: idade e Linfócitos TCD4. Em relação à idade, quanto maior a idade, maior é o risco e em relação ao linfócito TCD4, quanto maior a contagem de linfócitos TCD4, maior é a chance de o paciente ter tido contato com o *treponema pallidum* da subespécie *pallidum* em algum momento de sua vida. Demonstrando que a associação entre a idade e a contagem de linfócitos TCD4 nos permite estabelecer o risco de o paciente estar coinfectado, com mostra a tabela 4.

	Idade	1		2		3		4		
		Intervalo	60 —> 64	65 —> 66	67 —> 68	69 —> 70				
	Intervalo	Média	63		66		68		70	
	CD4+		F	M	F	M	F	M	F	M
1	0 —> 81	9	3,90%	16%	-	19%	-	-	-	-
			(0 - 9%)	-	-	-	-	-	-	-
2	85 —>224	160	-	20%	-	-	-	-	-	-
			-	(19-22%)	-	-	-	-	-	-
3	247 —>345	293	-	28%	-	-	13,00%	-	-	-
			-	(11-44%)	-	-	(9-18%)	-	-	-
4	357 —>408	382	-	-	-	38%	-	-	19,00%	-
			-	-	-	(35-41%)	-	-	-	-
5	411 —>531	484	-	35%	-	-	-	-	-	54%
			-	(23-47%)	-	-	-	-	-	(35-72%)
6	538 —>567	551	-	41%	-	-	-	-	-	56%
			-	-	-	-	-	-	-	-
7	575 —>669	626	21,00%	67%	-	-	30,00%	-	30,00%	60%
			-	-	-	-	-	-	-	-
8	692 —>669	705	25,00%	64%	27,00%		31,00%	-	-	-
			-	(24-30%)	-	-	-	-	-	-
9	731 —>802	772	-	54%	-	-	-	68%	40,00%	69%
			-	-	-	-	-	-	(28-52%)	-
10	824 —>967	879	-	0,58	40,00%	-	-	-	51,00%	-
			-	(37-80%)	-	-	-	-	-	-

Tabela 4 Probabilidade de coinfeção HIV-sífilis

	Idade	Intervalo	5		6		7	
			71 —> 73		74 —> 79		80 —> 88	
	Intervalo	Média	72		76		83	
	CD4+		F	M	F	M	F	M
1	0 —> 81	9	10,10%	30%	15,30%	-	-	-
			-	(3-57%)	(10-20%)	-	-	-
2	85 —>224	160	-	-	-	-	30,00%	73%
			-	-	-	-	(0-83%)	(0-152%)
3	247 —>345	293	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-
4	357 —>408	382	-	-	37,00%	-	53,40%	-
			-	-	(26-48%)	-	-	-
5	411 —>531	484	29,00%	60%	-	-	-	-
			-	(49-70%)	-	-	-	-
6	538 —>567	551	-	61%	41,00%	68%	-	-
			-	-	(36-46%)	-	-	-
7	575 —>669	626	38,00%	72%	-	78%	74,00%	-
			(59-100%)	-	-	(40-100%)	-	-
8	692 —>669	705	-	71%	-	-	-	-
			-	(57-84%)	-	-	-	-
9	731 —>802	772	47,00%	77%	-	-	-	88%
			(30-65%)	-	-	-	-	-
10	824 —>967	879	51,00%	-	63,00%	86%	-	-
			-	-	-	-	-	-

Tabela 4 Probabilidade de coinfeção HIV-sífilis

8. DISCUSSÃO

Os dados deste estudo demonstram uma baixa prevalência de VDRL reagentes no momento da coleta dos dados, com apenas 2% de reatividade para o teste não treponêmico. Pacientes HIV podem cursar de maneira diferente e pode haver reservatório e a infecção reativar em algum momento, esses pacientes necessitam de acompanhamento quanto à recidiva¹⁰⁶. No entanto 42,3% apresentaram reatividade para o teste treponêmico. Isso significa que a maioria dos idosos teve contato com o *treponema pallidum* da subespécie *pallidum* em algum momento de sua vida. Ao que consta este é o primeiro estudo de coinfeção HIV-sífilis em idosos. Na maior parte das vezes, os estudos referem-se à população mais jovem e não abordam teste treponêmicos e não treponêmicos para sífilis, o que dificulta fazer qualquer tipo de comparação.

Em pacientes infectados pelo HIV, é mais frequente a presença de altos títulos de marcadores sorológicos ao diagnóstico, assim como de resultados falso-negativos¹⁰⁶. Portanto, na suspeita de sífilis e presença de testes sorológicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o efeito prozona ou formas alternativas de diagnóstico, como a biópsia de lesão. Por outro lado, coinfectados podem apresentar testes sorológicos não treponêmicos falso-positivos em até 11% casos^{107,108}.

Diante de todos os dados apresentados, torna-se indispensável mencionar que a coinfeção HIV/sífilis são frequentes e que tais patologias afetam essa população mutuamente de diversas maneiras. Assim, deve ser oferecido a todo paciente com HIV o teste sorológico para sífilis e assim possibilitar um rápido diagnóstico e tratamento. De acordo com dados da OMS, há aproximadamente 937.000 novos casos de sífilis anualmente no Brasil, e este fato reitera a necessidade de vigilância¹⁰⁹.

A elevação dos valores de prevalência proporcionalmente à idade é um achado consistente com a história natural da sífilis. Assim, o aumento verificado com idade associa-se às populações onde os mecanismos de transmissão mais importante

envolvem aspectos comportamentais adquiridos ao longo da vida, tais como vulnerabilidade sexual, uso de drogas ilícitas injetáveis, uso de medicamentos para disfunção erétil e outras exposições a sangue e hemoderivados¹⁰⁹. Em outras palavras, a associação reflete um efeito cumulativo de vulnerabilidade¹¹⁰.

No que diz respeito ao sexo, não observamos diferenças estatísticas entre os idosos que participaram do estudo. A diferença encontrada entre os sexos está relacionada ao fato de que HSH foram à categoria de exposição mais frequentemente acometida pela sífilis como observado na análise multivariada. Tal achado corrobora os resultados dos trabalhos descritos anteriormente.

Um aspecto importante que deve ser considerado na determinação da soroprevalência de sífilis é o tipo de teste empregado na investigação. No Brasil é geralmente utilizado na triagem sorológica o teste não treponêmico (VDRL), que apresenta menor sensibilidade nas fases primária e tardia, e elevada na fase secundária¹¹¹. É relevante ainda o ponto de corte utilizado para definição diagnóstica, usualmente 1:8, que consegue discriminar casos de infecção daqueles de cicatriz sorológica, além de melhorar reprodutibilidade do teste que é afetada pela subjetividade de sua interpretação entre diferentes observadores¹¹².

Desse modo, casos de sífilis em seus estágios primário e tardio podem não estar sendo diagnosticados quando se usa o VDRL¹¹³. Entretanto, os testes treponêmicos, que detectam com alta sensibilidade os anticorpos anti-Treponema, permanecem positivos depois da cura da doença, ao contrário do VDRL, cujos títulos caem ou negativam. Portanto, testes treponêmicos positivos podem significar apenas infecção passada¹¹⁴. No entanto, a presença de infecção latente não pode ser descartada como demonstraram alguns autores que confirmaram a infecção após avaliar pacientes assintomáticos nos últimos 12 meses, com teste treponêmico persistentemente positivo, sem relato de tratamento prévio e de exposição com parceiros com sífilis^{114,115}.

Neste estudo, foi demonstrado pelo critério adotado que a prevalência VDRL reativo foi baixa. No entanto, se fosse considerado o teste não treponêmico reativo, a prevalência seria de (2%). Já, se considerando apenas os resultados dos testes treponêmicos, a prevalência de coinfeção HIV-sífilis seria em média, vinte vezes maior (42,3%). Como exposto no parágrafo anterior, os casos reativos nos testes treponêmicos incluem além daqueles com diagnóstico de sífilis (detectados pelo $VDRL \geq 1:8$), os que a têm nas fases tardias e aqueles que tiveram cura da infecção.

Esses dados sugerem que de acordo com o método de triagem empregado pode-se obter uma prevalência subestimada, quando utilizados métodos de baixa sensibilidade nas fases primária e tardia da doença, como o teste não treponêmico, ou superestimada quando é adotado exclusivamente o teste treponêmico, que não consegue discriminar doença de cicatriz sorológica.

Tradicionalmente, após a triagem com teste não treponêmico as amostras reativas são submetidas à reação com o emprego de testes treponêmicos para confirmação do resultado¹¹⁶. Essa abordagem, ainda que apresente vantagem de custo-efetividade, possui a limitação de utilizar na triagem um método de baixa sensibilidade nas fases primária e tardia da sífilis, requer operação manual e pode ser afetado pela subjetividade de interpretação do operador^{117,118}. Por essas razões, alguns laboratórios têm implementado a utilização de testes treponêmicos na triagem sorológica e os casos reativos são, posteriormente, testados com o método não treponêmico. Conhecida como triagem reversa, essa abordagem, em comparação com a triagem tradicional, apresenta diversas vantagens: a) o uso de anticorpos específicos; (b) a possibilidade de automação da rotina de triagem; (c) a eliminação da subjetividade na interpretação dos resultados e (d) melhor sensibilidade e especificidade¹¹⁹.

Contudo, a triagem reversa pode resultar na detecção de pacientes com resultados discordantes (teste treponêmico reativo e não treponêmico não reativo), levando à falta de clareza quanto ao diagnóstico e à conduta a ser adotada¹²⁰. Os resultados discordantes nessa estratégia podem ocorrer devido aos casos de sífilis passada ou

curada após tratamento, nos quais há persistência de anticorpos treponêmicos, mas podem também ser decorrentes da detecção de pacientes com sífilis nas fases primária e tardia nos quais a sensibilidade dos testes não treponêmicos é baixa. Outra possibilidade, ainda que menor, é a existência de reações falso-positivas nos testes treponêmicos¹²¹.

Neste estudo não se obteve uma explicação segura para os resultados discordantes encontrados entre os testes treponêmicos e não treponêmicos. Dos 41 testes positivos no teste treponêmicos, 13 prontuários relataram história progressiva da infecção, com teste não treponêmico não reativo ou reativo em títulos inferiores a 1:8, é possível que existam alguns na fase tardia da doença. A falta de informação nos prontuários nos deixa em dúvidas quanto ao tratamento, ou até mesmo de uma possível evolução da doença.

Dados de estudos recentes confirmam a hipótese de que nos casos com testes treponêmicos reativos com teste não treponêmicos reativos em títulos baixos, ou mesmo não reativos, possa existir infecção latente¹²². Alguns estudos mostraram que após a introdução da triagem reversa em uma província do Canadá houve aumento no diagnóstico de sífilis latente tardia, mas o mesmo não foi observado para os casos de sífilis primária. Essa abordagem na triagem sorológica tem impacto direto sobre os programas de saúde pública no que se refere às ações de controle, prevenção e na provisão de tratamento e acompanhamento adequados para os casos diagnosticados. Quanto à utilização do esquema reverso de triagem, é essencial que se leve em consideração que pacientes podem ser erroneamente diagnosticados devido à incapacidade desses em referir história de infecção ou de tratamento prévio, ou ainda como mostrado em alguns estudos, devido a reações cruzadas com treponemas orais existentes em lesões periodontais¹²³.

Os dados disponíveis até o momento indicam que a triagem reversa pode aumentar o número de casos diagnosticados, mas com risco de detecção de pacientes com infecção passada, induzindo ao tratamento desnecessário¹²⁴. Deve-se, ainda,

considerar que a triagem com testes treponêmicos pode não detectar casos de sífilis primária no período de duas a três semanas após a infecção, quando anticorpos específicos podem estar ausentes ou em baixos níveis, não sendo detectados. Por outro lado, a triagem com testes não treponêmicos, embora possa não identificar alguns casos nas fases inicial e tardia, pode produzir resultados que estão mais estreitamente associados à doença ativa, razão pela qual continua a ser recomendado pelas autoridades de saúde^{125,126}.

Fica evidente que seja qual for a estratégia adotada na triagem, o diagnóstico sorológico da sífilis possui limitações, e que falha na detecção de casos poderá acontecer e que, portanto, informações adicionais sobre a história clínica do paciente, avaliação epidemiológica (fatores de risco associados à infecção) e repetição periódica dos testes são importantes nesse contexto, conduzindo a clínica à decisão mais adequada¹²⁷. Nos bancos de sangue, onde a sensibilidade dos testes é um fator crítico, a triagem com testes treponêmicos é fortemente recomendada¹²⁸.

Neste estudo verificou-se que a sífilis foi predominante entre os indivíduos do sexo masculino, aproximadamente três vezes e meia maior que as do sexo feminino, e que a cada ano adicional de vida a partir dos 60 anos aumenta em 10% o risco de o indivíduo apresentar teste treponêmico reativo. Nos USA, entre 2009 e 2010, foi observado um aumento no número de casos entre os indivíduos do sexo masculino¹²⁹. Além disso, esse resultado é compatível com a tendência verificada de maior frequência de casos de sífilis entre os homens, especialmente em virtude do acometimento do grupo representado pelos HSH¹³⁰.

Embora se demonstre que baixo nível de escolaridade é variável associada com a susceptibilidade para DST, essa associação não foi observada neste estudo. Provavelmente porque na amostra estudada, 68% dos indivíduos tinham oito ou mais anos de estudo.

Os idosos que relataram comportamento homo/bissexual foram os que apresentaram maior risco de infecção. Esse dado está em concordância ao encontrado na literatura onde é descrito que em alguns países, como nos USA, mais de 50% dos casos de sífilis estão associados ao grupo de HSH. Estudos feitos na China observaram prevalências mais elevadas nesse mesmo grupo¹³¹. Estudos brasileiros também encontraram associação entre sífilis e HSH em doadores de sangue em São Paulo, em população de infectados pelo HIV^{132,133}.

A amostra estudada incluiu apenas idosos atendidos no ambulatório do HUGG, o que pode limitar extrapolações para toda a sua população. Além disso, há possibilidade de ocorrência de viés de reposta devido à tendência de prover respostas que são socialmente aceitáveis, e de viés de memória quanto às informações sobre o número de parceiros, uso de preservativo, uso de drogas, história prévia de DST. Contudo, no presente estudo, acreditamos não ter havido viés de seleção na amostra estudada uma vez que foram incluídos, proporcionalmente, idosos de todas as faixas etárias de ambos os sexos atendidos em nossa unidade, com bom tamanho amostral, alta taxa de aceitação que foi importante para representar a situação da sífilis na população estudada.

Este estudo demonstrou a influência dos testes sorológicos sobre o diagnóstico de sífilis adquirida e conseqüentemente seu impacto sobre a determinação de sua prevalência na população idosa atendida no ambulatório de imunologia do HUGG. Assim como demonstrou que a escolha do método de triagem deve levar em consideração suas limitações para que as informações por ele fornecidas possam traduzir a real frequência desse agravo na população, pois esse conhecimento, juntamente com identificação dos fatores associados à infecção são importantes na implementação de políticas públicas de saúde que visem a interrupção da transmissão, impeçam o surgimento de novos casos, de suas complicações e de seu desfecho mais grave.

9. CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que os idosos têm um alto risco de coinfeção HIV-sífilis em virtude do tempo de vida sexual e de forma pouco segura, relacionado ao baixo uso de preservativo e comportamento homo e bissexual. Entretanto foi encontrada uma alta reatividade (42,3%) para o teste treponêmico, enquanto o teste não treponêmico apresentou uma baixa reatividade (2%).

Em relação aos testes laboratoriais, a conduta apontou a importância de se utilizar pelo menos dois testes diagnósticos de triagem (treponêmico e não treponêmico) e realizar exames confirmatórios, tendo em vista as diferentes sensibilidades dos testes, dependendo do estágio da doença e do baixo valor preditivo positivo observado nos testes não treponêmicos utilizados.

Em relação à contagem de linfócitos TCD4, foi verificado que quanto maior o número de linfócitos TCD4, maior foi a reatividade do teste treponêmico, visto que pode ter relação direta com o estado de saúde do paciente. Foi verificado também que a idade foi um dado de grande importância neste estudo, pois quanto maior a idade maior foi a reatividade no teste treponêmico. Um fator importante com relação à coinfeção HIV-sífilis foi o comportamento homo e bissexual.

Foi observado que a presença de coinfeção HIV-sífilis alerta-nos para a necessidade de aconselhamento durante os atendimentos ambulatoriais de adotar práticas sexuais seguras. Atenta-se para o fato de que seria necessário estabelecer estratégias de orientação e educação sexual para prevenir a transmissão de sífilis nos idosos, com vistas à eliminação desse agravo como meta nacional.

10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates, Geneva, *WHO/HIV AIDS/2001*.
2. FONSECA, MG.; SZWARCWALD CL.; Bastos FI. Análise sociodemográfica da epidemia de AIDS no Brasil, 1989-1997. *Rev Saúde Pública*, v. 36, p. 678-685, 2002.
3. ALMEIDA, Neto C. et al. Profile of blood donors with serologic tests reactive for the presence of syphilis in São Paulo, Brazil. *Transfusion*, v. 49, n. 2, p. 330-336, 2009.
4. MARRAZZO, J. Syphilis and other sexually transmitted diseases in HIV infection. *Top HIV Med*, v. 15, p. 11-16, 2007.
5. SKOLNICK, AA. Look behind bars for key to control of STDs. *JAMA*, v. 279, p. 97-99. 1998.
6. GWANZURA, L. et al. Syphilis serology and HIV infection in Harare, Zimbabwe. *Sex Transm Infect*, v. 75, p. 426-430, 1999.
7. LYNN, WA; LIGHTMAN, S; Syphilis and HIV: a dangerous combination. *The Lancet*, v. 4, p. 456-466, 2004.
8. ROGSTAD, KE. et al. Screening, diagnosis and management of early syphilis in genitourinary medicine clinics in the UK. *International Journal of STD & AIDS*, v 16, p. 348- 352, 2005.
9. HICKS, CB. Serologic testing for syphilis. *Periódicos na internet*, v. 101, n. 7, 2007. <<http://www.utdol.com/utd/content>>. Acesso em 01/01/2016.
10. CHESSON, HW. et al. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. *Sex Transm Dis*, v. 32, n. 22, p. 265-269, 2005.
11. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases-United States. Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD prevention. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 47, n. 12, p. 1-24, 1998.

12. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. Recommendations of CDC, the Health Resources and Services Administration, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 52, n. 12, p. 1-24, 2003.
13. FONSECA, MG. et al. AIDS and level of education in Brazil: temporal evolution from 1986 to 1996. Escola Nacional de Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 16, n. 1, p. 77-87, 2000.
14. RODRIGUES, EHG; ABATH, FGC. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 331, n.1, p. 47-52, 2000.
15. BELTRAMI, JF. et al. Rapid screening and treatment for sexually transmitted diseases in arrestees: A feasible control measure. *American Journal of Public Health*, v. 87, n. 3 p.1423-1426, 1997.
16. WELLINGHAUSEN, N.; DIETENBERGER, H. Evaluation of two automated chemiluminescence Immunoassays, the LIAISON Treponema Screen and the ARCHITECT Syphilis TP, and the Treponema pallidum particle agglutination test for laboratory diagnosis of syphilis. *Clin Chem Lab Med*, v. 49, n. 8, p. 1375-1377, 2011.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: *overview and estimates*. WHO: Geneva, WHO/HIV AIDS/2001.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Strategy for Intervention and Control of Sexually Transmitted Infections. *Geneva*, 2007.
19. ROTHSCHILD, B.M. HISTORY OF SYPHILIS. *Clin Infect Dis*, v. 15, n. 10, p. 1454-1463, 2005.
20. FICARRA, G.; CARLOS R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol*, v. 3, n. 3, p. 195-206, 2009.
21. QUETEI, C. History of Syphilis. *Blackwell Scientific Publications*. Oxford, p. 1-17, 1990.

22. SEÑA, A.C.; WHITE, B.L & SPARLING, P.F. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*, v. 15, n. 51, p. 700-708, 2010.
23. NORRIS, S.J; LARSEN, S.A. *Treponema* and other host-associated spirochetes. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, p. 636-651, 1995.
24. HO, EL; LUKEHART, SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*, v. 121, n.12, p. 4584-4592, 2011.
25. SINGH, A.E, ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*, v. 12, n 2, p. 187-209, 1999.
26. FRASER, CM. et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science*, v. 17, n. 281, p. 375-388, 1998.
27. RADOLF, J.D. et al. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. *Analysis using a CAT reporter constructs*. *J Immunol*, v. 15, n. 6, p. 1968-1974, 1991.
28. RAMOS, M.C. et al. Prevalência da infecção pelo HIV e da soropositividade do VDRL em gestantes. *J Bras Doenças Sex Transm*, v. 11, p. 25-30, 1999.
29. RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, v. 16, n. 1, p. 45-51, 2005.
30. REICHE, E.M.V; MORIMOTO, H.K; FARIAS, G.N. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 33, n. 6, p. 519-527, 2000.
31. ROUQUAYROL, M.Z. *Epidemiologia e Saúde*, 5 ed. Rio de Janeiro: MEDS, 1999.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. *DST*. 3 ed. 1999. <<http://sifilisdst.blogspot.com/>>. Acesso em: 20/12/2015.

33. CHEESBROUGH, Monica. District Laboratory Practice in Tropical Countries. *Cambridge University Press*; ISBN, v. 1, n. 139, p. 224, 2006.
34. AVELLEIRA, J.C.R; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An. Bras. Dermatol*, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.
35. RIBEIRO D. et al. Prevalence of and risk factors for syphilis in Brazilian armed forces conscripts. *Sex Transm Infect*, v. 88, n. 1, p. 32-34, 2012.
36. ARITA, I. et al. Role of a sentinel surveillance system in the context of global surveillance of infectious diseases. *Lancet Infect Dis*, v. 4, p. 171-177, 2004.
37. RIVIERE, G.R. et al. Identification of spirochetes related to *Treponema pallidum* in necrotizing ulcerative gingivitis and chronic periodontitis. *N Engl J Med*, v. 22, n. 8, p. 539-543, 1991.
38. ROCKWELL, D.H. et al. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med*, v. 114, p. 792-798, 1964.
39. PASSOS, M.R. et al. Tratamento de sífilis adquirida com azitromicina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 13, p. 27-32, 2001.
40. BUCHALLA, C.M. AIDS: O surgimento e a evolução da doença. *Velhos e Novos Males da Saúde no Brasil*, v. 1, p. 331-345, 1995.
41. SARACENI, V. *A gravidez e a sífilis congênita. "Avaliação da Efetividade das Campanhas para Eliminação da Sífilis Congênita, Tese de Doutorado. Município do Rio de Janeiro, 1999 e 2000"*, apresentada e aprovada na ENSP – FIOCRUZ em 29/03/2005.
42. BRASIL. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2013 <<http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>>. Acesso em: 23/03/2016.
43. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. ed. *Brasília*, 2006. <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicações/manual_sifilis_bolso.pdf>. Acesso em: 22/03/2016.

44. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Atenção à saúde do Homem. Brasília, novembro de 2008. <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicações/politica_nacional_atenção_saude_homem.pdf> Acesso em 23/03/2016.
45. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Diretoria de Vigilância em Saúde. Gerência de Vigilância Epidemiológica. *Boletim epidemiológico* n. 13, set/2014. <http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/05_09_2014_11.29.54.96b5f5d8d33069d22e53d5c914df5cd6.pdf>. Acesso em: 23/03/ 2016.
46. NAKASHIMA AK. et al. Epidemiology of syphilis in the United States, 19. *Sex Transm Dis*, v. 23, n 1, p. 16-23, 1996.
47. CHESSON, H.W. et al. New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model. *AIDS*, v. 30, n. 13, p. 1387-1396, 1999.
48. LIN, C.C. et al. China's syphilis epidemic: a systematic review of seroprevalence studies. *Sex Transm Dis*, v. 33, n. 12, p. 726-736, 2006.
49. BLOCKER, M.E.; LEVINE, W.C & St LOUIS, M.E. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis*, v. 27, n. 1, p. 53-59, 2000.
50. ZETOLA, N.M.; KLAUSNER, J.D. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.*, v. 1, n. 44, p. 1222-1228, 2007.
51. DOUGAN, S.; EVANS, B.G.; ELFORD, J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis.*, v. 34, n. 10, p. 783-790, 2007.
52. MARCUS, U. et al. Understanding recent increases in the incidence of sexually transmitted infections in men having sex with men: changes in risk behavior from risk avoidance to risk reduction. *Sex Transm Dis.*, v. 33, n. 1, p. 11-17, 2006.
53. RODRIGUES, E.H.G.; ABATH G.C. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med.Trop.*, v. 33, n.1, p. 47-52, 2000.
54. MORIMOTO, H.K. Seroprevalence and Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients Attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other Communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 21, n. 4, p. 256-262, 2005.

55. GRINSZTEJN, B. et al. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*, v. 17, n. 7, p. 473-478, 2006.
56. SARACENI, V. et al. Vigilância da sífilis na gravidez. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 16, n. 2, p. 103-111, 2007.
57. NAKASHIMA, A.K. et al. Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1993. *Sex Transm Dis*, v. 23, n. 1, P. 16-23, 1996.
58. NISHIOKA, SDE; GYORKOS, TW. Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int J Infect Dis*, v. 5, n. 1, p. 27-34, 2001.
59. NORRIS, SJ. et al. Treponema and other host-associated spirochetes. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, v. 1, p. 636-651, 1995.
60. ORIEL, JD. The Scars of Venus. A History of Venereology. *J Clin Pathol*, v. 47, n. 8, p. 776, 1994.
61. GILSON, L. et al. Cost-effectiveness of improved treatment services for sexually transmitted diseases in preventing HIV-1 infection in Mwanza Region, Tanzania. *Lancet*, v. 20, n. 27, p. 1805-1809, 1997.
62. GRATRIX J. et al. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. *Sex Transm Dis*, v. 39, n. 7, p. 528-530, 2012.
63. GOH B.T. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect*. V. 81, n. 6, p. 448-452, 2005.
64. GOLDEN M.R.; MARRA CM.; HOLMES KK. Update on syphilis: *resurgence of an old problem*. *JAMA*, v. 17, n. 11, p. 1510-1514, 2003.
65. AVELLEIRA J.C.R, BOTTINO G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *A Bras Dermatol*, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.
66. SINGH A.E, ROMANOWSKI B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*, v. 12, n. 2, p. 187-209, 1999.

67. LAFOND, R.E.; LUKEHART. S.A. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol*, v. 19, n. 1, p. 29-49, 2006.
68. LEE, C.B. et al. Epidemiology of an outbreak of infectious syphilis in Manitoba. *Am J Epidemiol*, v. 125, n. 2, p. 277-283, 1987.
69. LEWIS, D.A.; YOUNG, H. Syphilis. *Sex Transm Infect*, v. 82, n. 4, p. 13-15, 2006.
70. LIN, CC. et al. China's syphilis epidemic: a systematic review of seroprevalence studies. *Sex Transm Dis*, v. 33, n. 12, p. 726-736, 2006.
71. PROENÇA, N.G. et al. Aspectos incomuns da sífilis em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *An Bras Dermatol*, v. 66, p. 5-6, 1991.
72. YOUNG, H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect*, v. 76, n. 5, p. 403-405, 2000.
73. YOUNG, H. Syphilis. *Serology. Dermatol Clin*, v.16, n. 4, p. 691-698, 1998.
74. BARBOSA, MIS. *Racismo e Saúde*. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1998.
75. GALDIM, José Roberto. "O caso Tuskegee: quando a ciência se torna eticamente inadequada". *Núcleo Interinstitucional de Bioética (UFRGS-PUCRS-UNIRITTER-IEC)* acesso em: 27/03/2016.
76. MARINS, J.R. et al. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995-1996. *AIDS (London, England)*, v. 19, p. 27-30, 2005.
77. MINDEL, A. et al. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. *Clinical features. Genitourin Med*, v. 65, n. 1, p. 1-3, 1989.
78. MIRANDA, A.E. et al. Prevalence of syphilis and HIV using rapid tests among parturients attended in public maternity hospitals in Vitoria, State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 42, n. 4, p. 386-391, 2009.
79. NAKASHIMA, A.K. Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1993. *Sex Transm Dis*, v. 23, n. 1, p. 16-23, 1996.

80. ZETOLA, N.M.; KLAUSNER, J.D. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*, 2011.
81. RADOLF, J.D. et al. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. *Analysis using a CAT reporter constructs*. *J Immunol*, v. 15, n. 6, p. 1968-1974, 1991.
82. MITCHELL, S.J. et al. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis*, v. 1, n. 3, p. 337-345, 2006.
83. PIRES, I.C.P.; MIRANDA, A.E.B. Prevalência e Fatores Correlatos de Infecção pelo HIV e Sífilis em Prostitutas Atendidas em Centro de Referência DST/AIDS. *RBGO*, v. 20, n. 3, p. 151- 154, 1998.
84. SINGH, A.E.; ROMANOWSKI B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*, v. 12, p. 187-209, 1999.
85. AZULAY, M.M.; AZULAY, D.R. Treponematoses. Guanabara Koogan. *Dermatologia*, v. 3, p. 240-251, 2004.
86. RIVITTI, E.A. Sífilis Adquirida. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. São Paulo: Atheneu, p. 9-21, 1999.
87. AVELLEIRA, J.C.R.; BOTTINO, G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *An Bras Dermatol*, v. 81, p. 111-126, 2007.
88. LARSEN S.A. et al. A Manual of Tests for Syphilis. *Washington: APHA*, v. 9, p. 361, 1998.
89. LARSEN, S.A.; STEINER, B.M. & RUDOLPH A.H. Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.*, *Washington*, v.8, n.1, p.1-21, 1995.
90. BAZZO, M.L. *Avaliação do uso de teste treponêmico imunoenzimático competitivo na triagem sorológica da sífilis em 23.531 soros de uma população de baixa prevalência*. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 1999.

91. BENZAKEN, A.S. et al. External quality assurance with dried tube specimens (DTS) for point-of-care syphilis and HIV tests: experience in an indigenous populations screening programme in the Brazilian Amazon. *Sexually Transmitted Infections*, p. 1-5, 2013.
92. SMITH, G.; HOLMAN, R.P. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med*, v. 97, p. 379-382, 2004.
93. TALWAR, S.; TUTAKNE, M.A & TIWARI, V.D. VDRL Titres in early syphilis before and after treatment. *Genitourin Med*, v. 68, p. 120-122, 1992.
94. WEBER, J.N. et al. Factors affecting seropositivity to human T cell lymphotropic virus type III (HTLVIII) or lymphadenopathy associated virus (LAV) and progression of disease in sexual partners of patients with AIDS. *Genitourin Med*, v. 62, p. 177-180, 1986.
95. MITCHELL, S.J. et al. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis*, v. 42, p. 337-345, 2006.
96. LUKEHART, S.A. et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*, v. 351, p. 154-158, 2004.
97. RIEDNER, G. et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*, v. 353, p. 1236-1244, 2005.
98. VAUGHAN, C. et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis. *Postgrad Med J*, v. 70, p. 118-121, 1994.
99. GUGGENHEIN, J.N.; HAVERKAMP, A.D. Tick-borne relapsing fever during pregnancy: a case report. *Reprod Med J*, v. 50, p. 727-729, 2005.
100. KLEIN, V.R. et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol*, v. 75, n. 3 p. 375-380, 1990.
101. ROMPALO A.M. Can syphilis be eradicated from the world? *Curr Opin Infect Dis*, v. 14, p. 41-44, 2001.
102. RIEDNER, G. et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *Reprod Med J*, v. 353, p. 1236-1244, 2005.

103. VAUGHAN, C. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis. *Postgrad Med J*, v. 70, p. 118-121, 1994.
104. MALOY, A.L.; BLACK, R.D & SEGUROLA, R.J. Lyme disease complicated by Jarisch-Herxheimer reaction. *J Emerg Med*, v. 16, p. 437-438, 1998.
105. MASCOLA, L.; PELOSI, R & ALEXANDER, C.E. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, v. 150, p. 945-947, 1984.
106. SZWARCOWALD, C. et al. Resultados do estudo sentinela-paturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *DST - J Bras Doenças Sex Transm*, v.19, n.3-4, p.128-133, 2007.
107. HOOK, E.W.; MARRA, C.M. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med*, v. 16, n. 16, p. 1060-1069, 1992.
108. GRATRIX, J. et al. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. *Sex Transm Dis*, v. 39, n. 7, p. 528-530, 2012.
109. HYMAN E.L. Syphilis. *Pediatr Rev*, v. 27, n. 1, p. 37-39, 2006.
110. MAHONEY, J.F.; ARNOLD, R.C.; HARRIS, A. Penicillin Treatment of Early Syphilis-A Preliminary Report. *Am J Public Health Nations Health*, v. 33, n. 12, p. 1387-1391, 1943.
111. FIGUEIREDO, N.C. et al. Serological markers for hepatitis B virus in young women attended by the Family Health Program in Vitória, Espírito Santo, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 41, n. 6, p. 590-595, 2008.
112. DOMINGUES, R.M.S.M. Sífilis congênita: uma doença secular desafiando o terceiro milênio. *Saúde em Foco*, v. 17, p. 30-33, 1998.
113. ROCKWELL, D.H.; YOBBS, A.R.; MOORE, M.B Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med*, v. 114, p. 792-798, 1964.
114. BINNICKER, M.J. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis*, v. 25, n. 1, p. 79-85, 2012.
115. GENÇ, M.; LEDGER, WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect*, v. 76, n. 2, p. 73-79, 2000.

116. ADLER, M. Epidemiology and Public Health Issues in Sexually Transmitted Infection. *Infectious Diseases. Philadelphia*, v. 2, p. 785-792, 2004.
117. NAIDU, N.K. et al. Comparative study of Treponemal and non Treponemal test for screening of blood donated at a blood center. *Asian J Transfus Sci*, v. 6, n. 1, p. 32-35, 2012.
118. ORIEL, J.D. The Scars of Venus. A History of Venereology. *J Clin Pathol*, v. 47, n. 8 p. 776. 1994.
119. PEELING, R.W.; HOOK, E.W. The pathogenesis of syphilis: The Great Mimicker, revisited. *J Pathol*, v. 208, n. 2, p. 224-232, 2006.
120. BIALYNICKI-BIRULA, R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol*, v. 26, p. 79-88, 2008.
121. CATES W, J.r; ROTHENBERG, R.B & BLOUNT, J.H. Syphilis control. The historic context and epidemiologic basis for interrupting sexual transmission of *Treponema pallidum*. *Sex Transm Dis*, v. 23, n. 1, p. 68-75, 1996.
122. ZIMMER, C. Infectious diseases. Isolated tribe gives clues to the origins of syphilis. *Science*, v. 18, n. 319, p. 272, 2008.
123. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Strategy for Intervention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015. *Geneva*, p. 61, 2007.
124. YOUNG, H. et al. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? *J Clin Pathol*, v. 45, n. 1, p. 37-41, 1992.
125. ST LOUIS, ME.; Wasserheit JN. Elimination of syphilis in the United States. *Science*, v. 17, n. 281, p. 353-354, 1998.
126. SCHMID, G.P. et al. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*, v. 34, n. 7, p. 5-10, 2007.
127. ROTHSCHILD, BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis*, v. 15, n. 10, p. 1454-1463, 2005.
128. PALMER, H.M. et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*, v. 79, n. 6, p. 479-483, 2003.

129. PEELING, R.W, HOOK, E.W. The pathogenesis of syphilis: *The Great Mimicker Revisited J Pathol.* v. 208, n. 2, p. 224-232, 2006.
130. MATHEWS, C. et al. A systematic review of strategies for partner notification for sexually transmitted diseases, including HIV/AIDS. *Int J STD AIDS*, v. 13, n. 5, p. 285-300, 2002.
131. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. DST em números. Brasília. <<http://www.aids.gov.br/pagina/sifilis-na-gestacao>>. Acesso em: 25/01/2016.
132. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Division of STD Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2009.* Atlanta, GA, 2010.
133. CHAKRABORTY R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child*, v. 93, n. 2, p. 105-109, 2008.