FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA MATOS LEITE VIANA MONTEIRO

O Regresso da "Grande Imitadora": O aumento da incidência de sífilis nas últimas décadas – causas, consequências e estratégias preventivas

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

JOSÉ CARLOS PEREIRA DA SILVA CARDOSO

OSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

JANEIRO /2021

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS 2
RESUMO/ABSTRACT 3
PALAVRAS-CHAVE 6
INTRODUÇÃO 7
METODOLOGIA 8
DISCUSSÃO 9
Evolução Natural da doença 9
Diagnóstico 10
Tratamento 11
História 12
Sífilis Primária e Secundária 14
1. **Manifestações Clínicas:** 14
..... 17
2. **Epidemiologia:** 17
Sífilis Terciária 27
1. **Sífilis Benigna Tardia:** 27
2. **Sífilis Cardiovascular:** 27
3. **Neurossífilis:** 28
Sífilis Congénita 31
1. **Manifestações Clínicas:** 31
2. **Epidemiologia:** 33
Estratégias de Prevenção 36
CONCLUSÕES 38
AGRADECIMENTOS 40
REFERÊNCIAS: 41

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

DGS – Direção Geral de Saúde

EUA – Estados Unidos da América

FTA-ABS – Fluorescent Treponemal Antibody Absorption

HSH – Homens que fazem Sexo com Homens

HSM - Homens que fazem Sexo com Mulheres

IST – Infeções Sexualmente Transmissíveis

LCR – Líquido Cefalo-Raquidiano

MHA-TP - Microhemagglutination Assay for Treponema pallidum Antibodies

MSM – Men who have Sex with Men

OMS – Organização Mundial de Saúde

PrEP – Profilaxia Pré-Exposição

RPR – Rapid Plasma Reagin

TARV – Terapêutica Antirretroviral

USA – United States of America

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

RESUMO/ABSTRACT

Introdução: A sífilis é uma doença venérea causada pelo microrganismo *Treponema pallidum*. A "Grande Imitadora" cursa com vários estadios e manifestações clínicas e é transmitida tanto por contacto sexual, como por via transplacentária e hematológica. Esta patologia foi identificada no século XV a nível europeu, sendo de enorme relevância na história da medicina. Após a descoberta da penicilina e da sua aplicabilidade no tratamento da infeção por *Treponema pallidum*, em 1943, o controlo desta doença tornou-se muito mais fácil. Apesar da redução da incidência ter atingido um mínimo nos EUA em 1999, têm vindo a ser identificados aumentos importantes desta em várias regiões do globo, em determinados grupos populacionais.

Objetivos: Esta revisão narrativa tem como objetivo a realização duma súmula da epidemiologia da sífilis, nas últimas duas décadas, abordando especificamente a incidência da sífilis primária, secundária, neurossífilis e sífilis congénita, de acordo com os dados disponíveis acerca das várias regiões do globo.

Materiais e métodos: Para a realização desta revisão narrativa, foram tidos em conta artigos publicados e referenciados na MedLine/Pubmed, ClinicalKey e SciELO entre os anos de 2000 e 2020, bem como respetiva pesquisa de referências bibliográficas. Obtiveram-se os resultados essencialmente através da filtragem "Syphilis epidemiology".

Discussão: Com os dados e informações recolhidas, é possível dizer que a incidência da sífilis tem vindo a sofrer grandes alterações, com um importante incremento tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Nos primeiros, como nos EUA e países da Europa Ocidental, verificou-se um aumento da incidência de sífilis primária e secundária em determinados grupos populacionais, como HSH, mulheres transgénero e trabalhadores da área da prostituição. Foi possível também observar uma associação importante entre a sífilis e o VIH, sendo necessários mais estudos relativos às implicações desta coinfecção, verificada com frequência em HSH. Foi objetivado um aumento da incidência nos EUA em mulheres, com concomitante influência nos números de sífilis congénita. Nos países pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento, verificou-se que o problema incorre em toda a população, apesar de alguns destes já terem implementado o rastreio pré-natal. Objetivou-se também escassez de penicilina benzatínica em algumas regiões do globo e resistência aos macrólidos. Acrescenta-se ainda que, poucos são os dados

disponíveis relativamente à real incidência de neurossífilis e da influência do VIH sobre a mesma, pelo que serão necessários mais estudos para mais conclusões neste sentido. Por fim, alguns desenvolvimentos interessantes têm vindo a ser feitos a nível de quimioprofilaxia e vacinação.

Introduction: *Syphilis is a venereal disease caused by the microorganism Treponema pallidum. The Great Imitator has several stages and clinical manifestations, being contracted through sexual contact, transplacentally and hematologically. This disease was first identified in the XV century in Europe, being most relevant in the history of medicine. After the discovery of penicillin and its applicability in the treatment of Treponema pallidum's infection, in 1943, the control of this disease became much easier. Nevertheless after the decline in the incidence of syphilis to a minimum in 1999, significante increases have been identified in several regions of the globe, in certain population groups.*

Objectives: *This narrative review aims to provide a summary of the epidemiology of syphilis in the last two decades, specifically addressing the incidence of primary syphilis, secondary syphilis, neurosyphilis and congenital syphilis, according to the available data regarding several regions of the globe.*

Methods: *In order to write this narrative review, articles published and referenced in MedLine / Pubmed, ClinicalKey and SciELO between the years 2000 and 2020 were taken into account, as well as the respective search of its bibliographic references. The results were obtained essentially through the filtering "Syphilis epidemiology".*

Discussion: *With the data and information collected, it is possible to say that the incidence of syphilis has undergone major changes, with an important increase both in developed and developing countries. Regarding the first ones, including the USA and countries in Western Europe, there has been an increase in primary and secondary syphilis in certain population groups, such as MSM, transgender women and sex workers. It was also possible to observe an important link between syphilis and HIV, requiring further studies on the implications of this coinfection, which is frequently seen in MSM. Increasing incidence has been noticed in women in the USA, with a concomitant influence on the numbers of congenital syphilis. In poorly developed or developing countries, the problem has been found to affect the entire population, although some of these have already implemented prenatal screening. A shortage of benzathine penicillin was also targeted in some regions of the globe as well as macrolide resistance. In addition, there are few data available regarding the actual incidence of neurosyphilis and*

the influence of HIV on it, so more studies will be needed for further conclusions in this regard. Finally, some interesting developments have been made in terms of chemoprophylaxis and vaccination.

PALAVRAS-CHAVE

- Sífilis

- Epidemiologia

- *Treponema pallidum*

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, provocada pelo microrganismo *Treponema pallidum.* É caraterizada por uma vasta gama de manifestações clínicas, pelo que, é comummente denominada de “grande imitadora” pela comunidade científica. (1) Esta pode também ser transmitida por via transplacentária e hematológica. (1)(2)

Esta patologia é intermitentemente ativa, apresentando vários estadios que se intercalam com períodos de latência. (3)

A sífilis é uma patologia de elevada importância na história da medicina. O seu reconhecimento a nível Europeu, ocorreu, pela primeira vez, no Século XV e a sua origem continua a ser alvo de controvérsia marcada, existindo, descritas na literatura, diversas teorias a seu respeito. (3) Por sua vez, o *Treponema pallidum*, terá sido identificado quatro séculos mais tarde.

A sífilis foi, durante vários séculos, um grave problema de saúde pública. Com a descoberta e aprovação da penicilina para o seu tratamento, em 1943, as melhorias nos cuidados de saúde ao longo dos anos e a consciencialização das populações, foi possível reduzir significativamente a sua incidência, nomeadamente a nível dos EUA e da Europa. (2)

Não obstante, apesar de ter sido atingido um mínimo na sua incidência em 1999 nos EUA, ao longo das últimas duas décadas, tem-se verificado uma alteração significativa na sua epidemiologia, com um aumento preocupante desta doença a nível mundial. (2)

As recomendações da OMS geraram um excelente controlo na prevenção, tanto da sífilis congénita, como da sífilis associada à coinfecção com VIH. No entanto, podemos observar um aumento da sua incidência em certos grupos populacionais, com elevada prevalência no sexo masculino, nomeadamente em homens que têm sexo com homens, nos EUA, Europa e também na China. (2)

Assim sendo, torna-se imperativo estudar as razões sociais e comportamentais para estas variações na incidência desta doença, bem como continuar a investir no seu diagnóstico correto e atempado, dadas as implicações graves do curso da doença não tratada. (1)(2)

METODOLOGIA

Na realização deste trabalho, foram utilizados artigos publicados e referenciados na MedLine/Pubmed, ClinicalKey e SciELO entre os anos de 2000 e 2020, tendo sido, da mesma forma, tidas em conta respetivas referências bibliográficas. As pesquisas realizadas foram obtidas, essencialmente, através da filtragem “Syphilis epidemiology”. Além disto, dois livros de dermatologia foram consultados, correspondendo às referências número 3 e 4 da bibliografia.

DISCUSSÃO

Evolução Natural da doença

A sífilis é uma doença contagiosa, crónica e sistémica provocada pelo *Treponema pallidum*. Esta espiroqueta é transmitida sexualmente, nomeadamente, quando uma lesão infeciosa contacta com a superfície cutânea ou mucosa de um indivíduo não infetado, durante a prática de sexo oral, vaginal ou anal. Além disto, pode também ocorrer transmissão hematológica e transplacentária (1). A probabilidade de infeção após contacto sexual é de, aproximadamente, 33% (1).

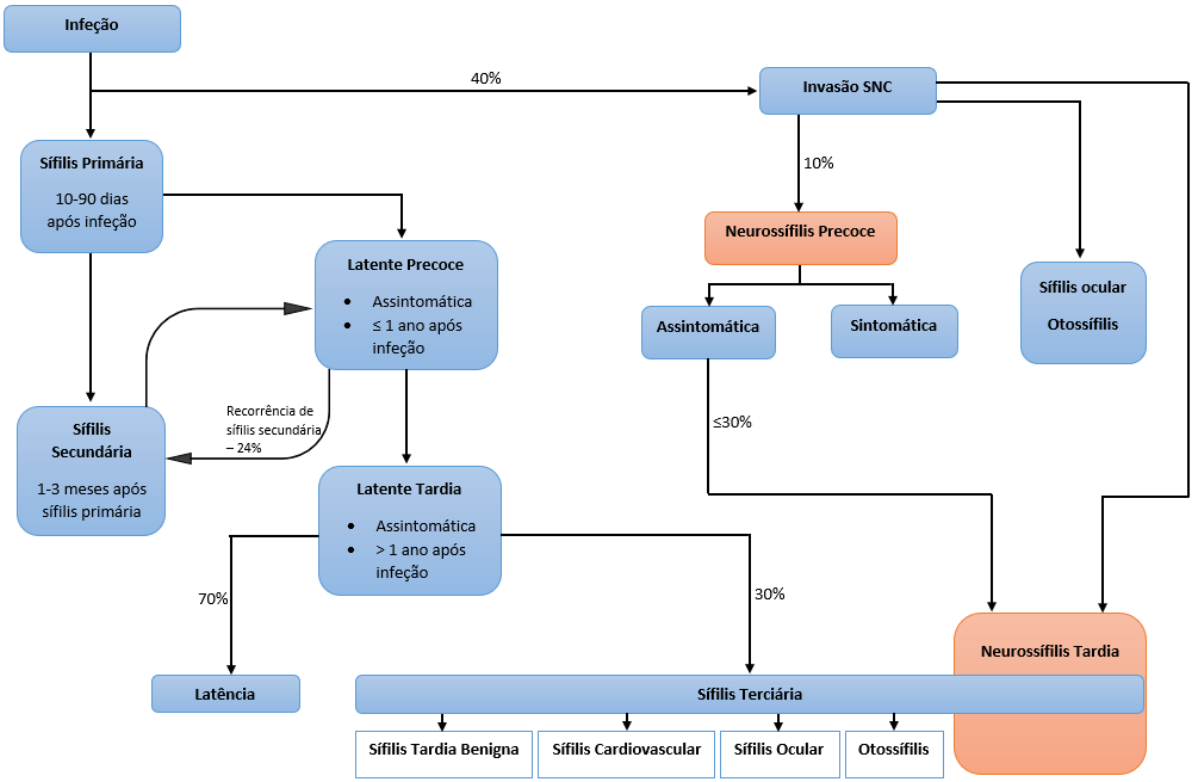

***Figura 1**. **História Natural de Sífilis Não Tratada**. Adaptado (2)*

A sífilis apresenta vários estadios (Fig. 1). Após cerca de 10 a 90 dias do primeiro contacto, surgem as primeiras manifestações da doença – **sífilis primária**. Posteriormente, ocorre um período de 1-3 meses até surgirem as manifestações de **sífilis secundária**. Estas duas fases, primária e secundária, são as fases de transmissão sexual da doença (2). A **fase de latência** pode ser dividida em duas: **latente precoce** (< 1 ano desde a infeção) – fase assintomática que pode ocorrer entre

a sífilis primária e secundária ou apenas após a secundária; **latente tardia** (> 1 ano desde a infeção). Aproximadamente dois terços dos doentes permanecerão num estado de latência sem tratamento e um terço progredirá para sífilis terciária. A **sífilis terciária** pode apresentar-se sob a forma de neurossífilis, sífilis cardiovascular, sífilis ocular, otossífilis e ainda sífilis tardia benigna. Não obstante, é de realçar que o envolvimento do sistema nervoso central, seja este sintomático ou não, pode ocorrer em qualquer estadio da doença.(3)

Diagnóstico

Geralmente, os doentes com suspeita de sífilis, são rastreados com testes não treponémicos, nomeadamente VDRL e RPR. Na tabela 1, encontram-se resumidos os principais testes disponíveis para o diagnóstico desta patologia, bem como algumas considerações, vantagens e limitações. (4)

Teste		**Vantagens**	**Limitações**
Microscopia de Campo Escuro	Visualização direta de espiroquetas em exsudato	Diagnóstico imediato	Não útil para úlceras orais e anais, nas quais podem estar presentes outras espiroquetas comensais, passiveis de ser confundidas com o *T. pallidum*
Serologia: Não Treponémica - VDRL - RPR	Deteção de Anticorpos anticardiolipina na corrente sanguínea	Baixo custo Títulos correlacionam-se com o sucesso ou insucesso do tratamento	Pouca reatividade na sífilis primária precoce
Serologia: Treponémica - FTA-ABS (imunofluorescência) - MHA-TP (micro-hemoaglutinação)	Deteção de anticorpos dirigidos ao *T. pallidum* na corrente sanguínea	Elevada especificidade e baixa taxa de falsos positivos Reatividade mais precoce na sífilis primária, relativamente aos testes não treponémicos	Custo mais elevado Pouca reatividade na sífilis primária precoce Sem utilidade na monitorização terapêutica

***Tabela 1**. **Testes diagnósticos de sífilis** (4)*

Relativamente ao diagnóstico de neurossífilis, deve proceder-se a análise do LCR de qualquer doente que apresente serologia positiva e sinais ou sintomas neurológicos, doentes com sífilis tardia, sífilis latente desde há mais de 1 ano ou com cronologia indeterminada e em doentes com infeção por VIH. (3)(4)

Tratamento

O tratamento de eleição da sífilis é a penicilina G. O insucesso no tratamento é raro, sendo que normalmente se evidencia resposta a um segundo ciclo de penicilina, na mesma dose ou em dose mais elevada. (4) Na tabela 2 encontram-se as principais indicações terapêuticas dos diferentes estadios da doença.

Estadio	**Tratamento de 1ª Linha**	**Alergia confirmada à penicilina**
Sífilis Primária **Sífilis Secundária** **Sífilis Latente Precoce (<1 ano)**	- Penicilina G benzatínica (2,4 milhões de unidades, via IM, dose única)	- Doxiciclina (100mg, 2id, per os,14 dias) - Tetraciclina (500mg, 4id, per os, 14 dias) - Ceftriaxone (1g, via IM ou IV, 10-14 dias) - Azitromicina (2g, dose única)
Sífilis Latente Tardia **Sífilis Terciária** (sem neurossífilis)	- Penicilina G benzatínica (2,4 milhões de unidades, via IM, 1x/semana, durante 3 semanas)	- Doxiciclina (100mg, 2id, per os,14 dias) - Tetraciclina (500mg, 4id, per os, 14 dias)
Neurossífilis	- Penicilina G aquosa (18-24 milhões de unidades diárias, ou 3-4 milhões de unidades a cada 4 horas. Via IV. Durante 10-14 dias) OU - Penicilina G procaína (2,4 milhões de unidades, via IM) + Probenecid (500mg oral, 4id, 10-14 dias)	- Recomenda-se dessensibilização e tratamento com penicilina

Sífilis Congénita	- Comprovada ou provável: Penicilina G aquosa 50.000 U/Kg IV, 12/12h nos primeiros 7 dias de vida e 8/8h por mais 3 dias OU penicilina procaína, 500.00 U/Kg IM/ dia 10-14 dias - Recém-nascido sem sinais de doença nascido de mão com sífilis tratada: Penicilina benzatínica 50.000 U/Kg IM dose única	
Sífilis na Gravidez	Tratar consoante o estadio da doença	Recomenda-se dessensibilização e tratamento com penicilina

***Tabela 2**. **Tratamento da sífilis** (4)*

História

A origem da sífilis permanece uma questão controversa, estando descritas várias teorias. (1) A doença foi pela primeira vez relatada na Europa por volta do ano de 1490, posteriormente ao regresso de Cristóvão Colombo e da sua tripulação. (3)

A hipótese Colombiana defende que esta doença teria sido adquirida e disseminada pela tripulação de Cristóvão Colombo, através do contacto com nativos americanos. (1) Uma outra hipótese, a pré-colombiana, defende, por sua vez, que a doença já existiria em ambas as nações e que se terá intensificado e disseminado nesta altura. (1) Por fim, a teoria ambiental assevera que fatores como a temperatura, por exemplo, teriam originado uma variante – a sífilis venérea – de outras doenças causadas por espécies de *Treponema*. (3)

A doença rapidamente se disseminou pela Europa, assumindo uma forma gravemente virulenta, denominada “The Great Pox”, caraterizada por úlceras dolorosas de odor fétido e com elevada mortalidade. (1) Posteriormente, através de fenómenos de seleção natural de estirpes menos virulentas, começou a surgir sob uma forma menos agressiva. (1)

O nome sífilis é derivado de um poema, “Syphilis sive Morbus Gallicus”, escrito por Girolamo Fracastoro, em 1530. Este poema descreve a afeção de um pastor chamado Syphilus por uma doença venérea, como forma de punição infligida pelo deus Apolo. (1)(3)(4)

Uma outra designação pela qual a sífilis é conhecida, *Lues*, termo em Latim para "praga" ou "peste", foi utilizado por Jean-Fennel no século XVI. Fennel terá descrito pela primeira vez a distinção entre sífilis primária e secundária. (4) Já no final deste mesmo século, as manifestações clínicas e o tratamento com mercúrio estariam bem documentados ("Uma noite com Vénus, uma vida inteira com Mercúrio"). (1)(4)

Posteriormente, vários foram os tratamentos descritos, no entanto, foi com a aprovação da penicilina como eficaz na cura de sífilis, em 1943, que foi possível atingir resultados no tratamento destes doentes. (1)

No início do século XX, cerca de 10% da população dos Estados Unidos da América e Europa encontrava-se infetada por sífilis. (4) Várias medidas de saúde pública foram implementadas durante a Primeira Guerra Mundial, mas não se obteve sucesso. Assim, a prevalência da doença atingiu um pico entre 1935 e 1947. (1)(4) Já durante a Segunda Guerra Mundial, foram feitas intervenções a nível da educação da população, distribuição de preservativos, monitorização da prostituição e, também, a nível do acesso a tratamento eficaz. Estas medidas, aliadas à maior facilidade de acesso à penicilina, resultaram num decréscimo significativo na prevalência da doença. (3)(4) Apesar disto, nos anos 60, foi possível observar um ressurgimento na incidência de sífilis, atribuído a comportamentos sexuais mais permissivos. (4) Não obstante, nos anos 70, pôde observar-se uma nova descida dos casos. Nos anos seguintes, ligeiras subidas e descidas na incidência foram objetivadas (1). Várias estratégias foram sendo utilizadas no controlo desta doença, nomeadamente o rastreio de populações de risco, informação do parceiro sexual, tratamento gratuito dos doentes e respetivos parceiros, bem como aconselhamento comportamental adequado. No entanto, apesar de todos os esforços, em 1991 foi atingido uma taxa de infeção de 102.3/100 000 da população, atribuída à troca de sexo por dinheiro para compra de cocaína. (4) Em 1999, a taxa declina para 2.5/100 000 e, dado o sucesso, os Centros de Controlo de Doenças lançaram um plano de eliminação da doença nos EUA.

Conquanto, recentemente, têm vindo a ser objetivados vários surtos de sífilis em todo o mundo, especialmente no sexo masculino, nomeadamente a nível de homens que fazem sexo com homens, populações afro-americanas e hispânicas, e doentes coinfetados por HIV. (1)(2)

Posto isto, é possível compreender que, apesar de esta ser uma doença que assola a população mundial desde há vários séculos, a mesma continua a ser uma preocupação extremamente atual, sendo plausível, então, inferir a necessidade de continuar a investir no seu estudo.

Sífilis Primária e Secundária

1. Manifestações Clínicas:

A **sífilis primária** (Fig.2) é caraterizada, geralmente, por uma pápula indolente que evolui, posteriormente, para uma lesão ulcerada, bem delimitada e dura à palpação. (3) Esta lesão representa o local de invasão do *Treponema pallidum.* (1) Normalmente, a lesão ulcerada surge a nível genital, nomeadamente na glande e base do pénis, no homem, e na mucosa labial e uretra, na mulher, (4) podendo passar despercebida se se localizar no cérvix uterino, na região anal, perianal ou retal. (3) Localizações extra-genitais incluem a região perioral e cavidade oral. (4) Associadamente, pode surgir uma linfadenopatia regional a nível inguinal e femoral. (3)(4) É importante salientar que é possível o surgimento de múltiplas lesões ulceradas, ao invés de apenas uma, pelo que a sua presença não deve desviar a possibilidade diagnóstica de sífilis. (1)(4)

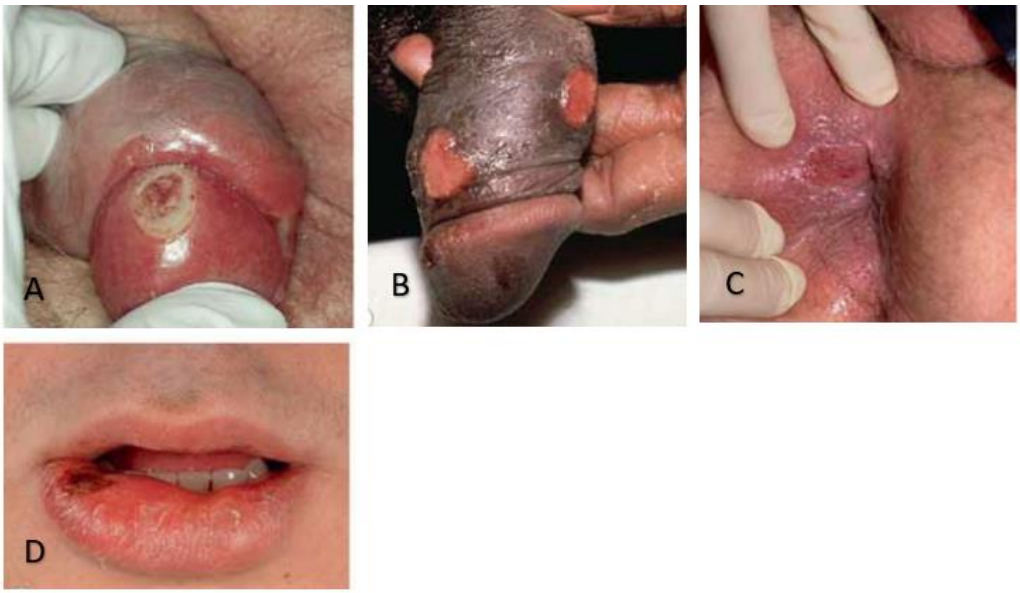

***Figura 2**. Manifestações Clínicas de Sífilis Primária. Lesões a nível do pénis (A, B), perianal (C) e labial (D). In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier (3)*

Por sua vez, a **sífilis secundária** corresponde à fase de disseminação hematológica e linfática massiva do *Treponema pallidum* nos diferentes tecidos, geralmente cerca de 3 a 12 semanas após a lesão primária. (3) Não obstante, as lesões secundárias podem ainda coexistir com as lesões primárias. (4) Normalmente, esta fase, sem tratamento, dura cerca de 4 a 12 semanas. (4)

Os sintomas desta fase podem ser muito variados, desde formas de apresentação subtis, que passam despercebidas com frequência, até formas graves, com necessidade de hospitalização.

A sífilis secundária pode surgir com sintomas prodrómicos, nomeadamente, febre, mal-estar geral, anorexia, perda de peso, cefaleias, mialgias, artralgias, rinorreia e mesmo depressão. Por vezes, estes sintomas fazem-se acompanhar de adenopatias generalizadas. (4)

A pele está envolvida em cerca de 80 a 95% dos casos, apresentando-se, geralmente, sob a forma de um exantema generalizado, do tipo maculoso ou maculopapuloso, não pruriginoso, de coloração rosada ou violácea, envolvendo essencialmente o tronco e superfícies flexoras dos membros superiores. (3)(4) Este exantema, tipicamente descamativo, é também chamado de "roséola sifilítica". Além disto, é possível o surgimento de lesões palmo-plantares maculopapulares. (Fig. 3)

***Figura 3**. **Manifestações Clínicas de Sífilis Secundária**. Exantema maculoso a nível do tronco e membros superiores (A), Lesões maculopapulares a nível plantar (B), e a nível palmar (C). In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier (3)*

Apesar destas morfologias típicas, as lesões podem assumir praticamente qualquer tipo de conformação, nomeadamente psoriariforme, anular e nodular. (3) Podem surgir lesões a nível das mucosas, variando desde pequenas úlceras indolores, semelhantes a aftas orais, até grandes placas ulceradas. Podemos, também, observar na região ano-genital a presença de condilomas planos. (4) (Fig.4)

***Figura 4**. **Manifestações Clínicas de Sífilis Secundária**. Ulcerações superficiais da mucosa oral (A), placas mucosas (B), Condilomas na região vulvar (C) e anal (D). In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier (3)*

Adicionalmente, pode ocorrer alopecia não cicatricial, irregular, de aspeto "moth-eaten" ou em "caminho de rato", designada tipicamente por "alopecia em clareiras", podendo ser a única manifestação deste estadio. (3)(4)

Não menos importante, devido à sua gravidade, e, apesar do seu aparecimento raro, há que referir as lesões de sífilis maligna ou *lues* maligna, caraterizadas por placas necróticas e crostosas, geralmente associadas a sintomas constitucionais marcados, mais comummente em doentes imunodeprimidos. (3)(4) (Fig.5)

Praticamente todos os tecidos podem ser afetados, designadamente a nível ungueal, oftalmológico (irite), auditivo (surdez neurossensorial), músculo-esquelético (dor local, eritema, tumefação e calor), hematológico (anemia, leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação), renal (glomerulonefrite membranosa) hepático (hepatite) e, eventualmente, gástrico (gastrite sifilítica erosiva). (4)

***Figura 5**. **Manifestações Clínicas de Sífilis Secundária**. Sífilis maligna ou Lues maligna (A) com múltiplas lesões ulceradas, necróticas e crostosas. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier (3)*

2. Epidemiologia:

Estima-se que, a cada ano, surjam cerca de 6 milhões de novos casos de sífilis em todo o mundo. (5) A sífilis terá sido estigmatizada ao longo de vários anos, o que terá tido implicações importantes em estratégias de intervenção, nomeadamente rastreio e notificação dos parceiros sexuais. (6)

A despeito de todos os esforços realizados, mais recentemente, em prol da eliminação de sífilis em países desenvolvidos, os cortes no financiamento de programas de IST e sistemas de saúde pública vieram inviabilizar e travar os resultados obtidos na eliminação e controlo das mesmas até então. (5)

Como já foi referido anteriormente, a taxa de incidência de sífilis nos Estados Unidos da América (EUA) apresentou o seu mínimo no ano de 1999. A partir daí, esta taxa tem vindo a aumentar consideravelmente, não só nos EUA, mas também na Europa e China. (2)

Por um lado, nos países desenvolvidos, como nas regiões dos EUA e Europa Ocidental, verificam-se epidemias de sífilis em determinados grupos populacionais, como por exemplo, homens que fazem sexo com homens, mulheres transgénero e trabalhadores da área da prostituição. (6) Estes são desproporcionalmente afetados em todas as regiões. Ao contrário das mulheres durante a gravidez, estes grupos não são rastreados sistematicamente. Ademais, dispõem de menos acesso a cuidados de saúde, resultado de estigmas e discriminação. (5)

Por outro lado, países pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento apresentam ainda taxas endémicas de sífilis, cobrindo toda a sua população. (5)(6) Esta prevalência

poderá dever-se a défices no rastreio pré-natal e falhas no tratamento daqueles que são diagnosticados com sífilis.

Estados Unidos da América:

Atualmente, a incidência da sífilis nos EUA retornou a números que não eram objetivados há mais de 20 anos. (2) Cerca de 84% dos casos reportados em 2004 no CDC, nos EUA, correspondiam a indivíduos do sexo masculino, sendo que homens que fazem sexo com homens (HSH) foram particularmente afetados. (5)(7)(8) Apesar disto, as taxas de infeção também têm vindo a aumentar no sexo feminino, bem como em todas as faixas etárias e etnias, nomeadamente asiáticos, negros, hispânicos e caucasianos. (7)

As taxas de sífilis primária e secundária aumentaram 15,2% entre 2006 e 2007, de 3,3 para 3,8 casos por 100 000 habitantes. (7) Em 2016, as taxas de sífilis primária e secundária revelaram-se superiores no sexo masculino (15,6 casos 100 000 indivíduos do sexo masculino) do que no sexo feminino (1,9 casos em 100 000 indivíduos do sexo feminino). (5) De entre os casos de sífilis primaria e secundária reportados em 2016, 16155 (58,1%) correspondiam a HSH. A percentagem de coinfecção com HIV foi de 47,0% em HSH, 10,7% em homens não-HSH e 4,1% em mulheres. (5)

Em 2017 foram identificados 30 644 casos, representando um valor 4 vezes superior ao de 2000 e um incremento de 10% relativamente ao ano de 2016. (1) Entre 2014 e 2018, no CDC, foi reportado um aumento do número de casos na ordem dos 81%, entre 2014 e 2018. (2)

Em 2017, aproximadamente 88% dos casos ocorreram no sexo masculino, e 58% em HSH, correspondendo a 52% de homens que fazem sexo apenas com homens e 6% de homens que fazem sexo com homens e com mulheres. (1)(9) Alguns fatores de risco para infeção por sífilis identificados em HSH são o uso de metanfetaminas, aplicações de encontros e outras plataformas online, cujo propósito é proporcionar contactos sexuais, e infeção prévia por sífilis. (1)

No ano de 2018, a zona Oeste dos EUA apresentou a taxa mais elevada de sífilis primária e secundária, com 15.0 casos em 100 000 habitantes. Seguidamente, a região Sul apresentou 11.1 casos por 100 000 habitantes, o Nordeste 8.7 casos por 100 000 habitantes e a região Centro-Oeste 7.1 casos por 100 000 habitantes. Entre 2017 e 2018, as taxas de sífilis primária e secundária aumentaram cerca de 16.4% no Centro-Oeste, 15.6% no Sul. 15.4% na zona Oeste e 10.1% na zona Nordeste. (10)

Foi realizado um estudo comparativo entre as taxas de infeção por sífilis em HSH e em HSM (homens que fazem sexo com mulheres), utilizando dados do departamento de saúde de Nova Iorque, demonstrando que, entre 2005 e 2008, foram reportados 2678 casos de sífilis primária e secundária em HSH e apenas 334 casos em HSM. (11) Durante este intervalo de tempo, o número de casos de sífilis aumentou em cerca de 80% no grupo HSH e 35% no grupo HSM. (11) Existem vários fatores que podem contribuir para estes números: em primeiro lugar, a transmissão do microrganismo *T. pallidum* poderá ser facilitada pela prática de sexo anal desprotegido, mais prevalente neste grupo populacional, já que a mucosa retal é altamente vascularizada e também mais suscetível a abrasões e fissuras, pela falta de lubrificação natural. (8) Ademais, comportamentos como o "serosorting", que visam permitir o contacto sexual desprotegido entre indivíduos VIH positivos sem aumento do risco da transmissão do mesmo, podem ter contribuído para o incremento da incidência de outras ISTs, nomeadamente a sífilis. Foi também averiguado que os indivíduos deste grupo populacional apresentam uma maior probabilidade de se encontrarem inseridos em amplas redes de contacto sexual, sendo mais provável a existência de um maior número de parceiros sexuais. (8) É igualmente importante salientar que adolescentes homossexuais, geralmente, apresentam alguma desvantagem no que toca à educação sexual, já que na maioria das vezes apenas se aborda o contacto sexual heterossexual com penetração, ficando esquecidos e postos de parte o sexo anal, oral ou outras formas de contacto sexual. Isto pode levar a uma desinformação deste grupo populacional e originar, consequentemente, comportamentos sexuais de risco. (9)

Com o avançar da tecnologia nos dias de hoje, tem vindo a tornar-se cada vez mais simples encontrar parceiros sexuais, muitas vezes anónimos, através de chats e aplicações de encontros, vulgares "dating apps", como são por exemplo o Tinder, Grindr e Manhunt. (8) Estas são cada vez mais populares, principalmente entre jovens HSH, o que predispõe a um maior número de parceiros sexuais ao longo da vida, bem como um a incremento da frequência de comportamentos sexuais de risco. (8)

Nos últimos anos, foram feitos grandes avanços no que toca ao desenvolvimento de tratamento e prevenção eficaz para a infeção por VIH. Tem vindo a ser verificado que, perante tais avanços, a população mais jovem em particular apresenta uma redução nos comportamentos de prevenção das IST. (5) A redução progressiva do medo de contrair VIH resultou num aumento da frequência de relações sexuais desprotegidas (12), pelo que é crescente a preocupação de que a TARV e a PrEP permitam a perpetuação de comportamentos sexuais de risco.(2)(5)(8) Estes factos podem explicar parte do aumento da incidência de sífilis nos EUA. Alem disto, um estudo de coorte

realizado em 4 cidades dos EUA (Baltimore, Chicago, Los Angeles e Pittsburgh) mostrou uma forte correlação entre um maior tempo de terapêutica com TARV e o aumento de comportamentos sexuais de risco. (13) Se, por um lado, a infeção por VIH origina uma maior probabilidade de contrair sífilis, pelo que já tinha sido referido anteriormente, o contrário, por outro lado, também se verifica. (8) A aquisição de VIH é 2 a 5 vezes superior em indivíduos com sífilis. (14) De facto, as úlceras sifilíticas podem representar uma porta de entrada para o VIH no organismo e, além disso, estas encontram-se repletas de linfócitos – as células alvo do VIH – pelo que, os indivíduos com sífilis são naturalmente mais suscetíveis à infeção por VIH. (8)

A taxa de overdoses fatais por abuso de drogas triplicou entre 1999 e 2014, nos EUA. Alem disto, o uso incorreto de opióides ocasionou 30 000 mortes no ano de 2015. (8) O uso de drogas ilícitas, sejam estas injetáveis ou não, incluindo troca de relações sexuais por droga, é um fator de risco importante que não poderá ser esquecido na epidemiologia da sífilis. O uso de drogas, como é sabido, pode alterar o julgamento dos indivíduos, bem como originar desinibição, impulsividade e um aumento da líbido (por exemplo, pelo uso de metanfetaminas), o que poderá resultar em contactos sexuais com múltiplos parceiros e comportamentos sexuais de risco, como a não utilização de preservativo. (8) Um estudo realizado numa clínica de IST em São Francisco, durante 2002 e 2003, mostrou que HSH que utilizavam metanfetaminas e sildenafil apresentavam uma maior probabilidade de infeção por sífilis 7 vezes superior relativamente a HSH não utilizadores. (15)

Este incremento de sífilis em HSH mostra a importância de colher uma boa história clínica, incluindo história sexual prévia, o género do parceiro sexual, bem como identidade de género, já que alguns estudos demonstram que mulheres transgénero apresentam um risco maior. (1)

Entre mulheres, a incidência de sífilis nos EUA sofreu uma flutuação entre 2000 e 2012, com um máximo de 2445 em 2000 e um mínimo de 1217 em 2003. Desde 2003, a sífilis no sexo feminino tem aumentado anualmente, duplicando os casos de 1458 em 2012 para 3711 em 2017. (1) Os números de casos de sífilis em mulheres nos EUA duplicaram de 2014 para 2018 (um incremento de 172.7%). (2)(10) Entre 2017 e 2018, a taxa de sífilis primária e secundária em mulheres aumentou cerca de 30.4%. (10) Mulheres pertencentes a minorias étnicas, como afro-americanas, apresentaram maior risco de sífilis. Em 2006, as taxas de sífilis primária e secundária em mulheres por 100 000 habitantes foram de 4.6 em afro-americanas, 0.8 em hispânicas e 0.3 em caucasianas. (16) Existem alguns fatores de risco identificáveis para infeção por sífilis

em mulheres, nomeadamente troca de relações sexuais por drogas ou dinheiro, prostituição, múltiplos parceiros, uso de drogas recreativas (como a cocaína, anfetaminas e heroína), relações sexuais com utilizadores de drogas injetáveis, diagnóstico prévio de sífilis ou outra IST e infeção por VIH. (2)(16)

América Latina:

Segundo uma revisão sistemática realizada sobre populações de risco da América Latina e das Caraíbas, englobando 18 527 indivíduos HSH, entre 1998 e 2010, cerca de 3/4 dos estudos demonstraram uma prevalência de sífilis ativa de 4%. As mais elevadas prevalências foram objetivadas no Peru, Argentina, Costa Rica e Guatemala. Em 11 estudos relativos à população transgénero, a prevalência de sífilis foi de 6.5% em El Salvador, 9% na República Dominicana, 10.2% na Nicarágua, 42.3% na Argentina e 43.3% no Brasil. Em 49 estudos relativos a trabalhadores da área da prostituição do sexo feminino, contendo um total de 40 251 participantes, verificou-se que a taxa de prevalência de sífilis ativa era muito elevada, acima de 10%, na Argentina, Colômbia, Paraguai e Guiana, entre 5-10% na Jamaica e Panamá, e inferior a 5% no Perú e no Chile. (17) Em 3 estudos sobre trabalhadores na área da prostituição do sexo masculino, relativos a Guatemala, Peru e Paraguai, foram encontradas taxas de prevalência acima dos 7%. Relativamente aos clientes, apenas 2 estudos foram encontrados, demonstrando 2.3% e 13.4% de prevalência de sífilis em Tijuana no México e Saint-Marc e Gonaives no Haiti, respetivamente.

Um estudo de coorte incluindo 312 HSH e 89 mulheres transgénero (homem para mulher) em Lima, Peru, demonstrou uma prevalência de sífilis ativa de 16,8% no primeiro grupo e 6,7% no segundo, sendo que ambos os grupos revelaram uma elevada prevalência de coinfecção com HIV. (5)(18)

Num estudo realizado em jovens indígenas no Paraguai, incluindo 546 jovens entre os 15 e os 18 anos, demonstrou uma prevalência de sífilis de 6.6%, correspondendo este valor a 36 casos diagnosticados. (19) Foi observada uma prevalência superior em jovens que alegaram consumir álcool durante a sua última relação sexual (20.6%), sexo transacional (40%) e não utilização de preservativo (20.6%). (19)

Um estudo de coorte em 391 HSH no Rio de Janeiro, Brasil, demonstrou uma prevalência de sífilis de 9,9%.(5)(20) No estado de São Paulo, Brasil, entre 2011 e 2017, foram notificados 205 424 casos de sífilis adquirida e sífilis na gravidez, no Estado de

São Paulo. A taxa de deteção de sífilis adquirida variou de 26.0 em 2011 para 84.6 por 100 000 habitantes em 2017. (21) A taxa de deteção de sífilis adquirida no Estado de São Paulo foi 1.7 vezes maior do que a reportada no Brasil, e correspondeu à quinta maior taxa no Brasil em 2017. (22) Em Campinas, São Paulo, um estudo realizado em centros de referência para VIH/IST, entre 2004 e 2012, demonstrou um total de 1009 episódios de sífilis em 860 adolescentes e adultos. (23) 117 destes indivíduos (13.6%) apresentaram mais do que um episódio de sífilis, sendo que os fatores de risco identificados que se associaram às reinfeções foram o sexo masculino, a idade, HSH, coinfecção por VIH e ausência de sintomas aquando do diagnóstico. (23) No Brasil, os esforços estão concentrados na redução da sífilis congénita, no entanto, seria impreterível que a doença fosse também devidamente monitorizada em homens e em mulheres não-grávidas. (23) Um estudo realizado numa unidade prisional feminina, em 2015, no Nordeste Brasileiro, demonstrou que, em 113 mulheres com idades entre os 18 e os 55 anos, 25 destas (22.1%) apresentaram serologia positiva para sífilis. (24) Alguns fatores de risco foram identificados, nomeadamente história de IST nos últimos 12 meses, uso de drogas injetáveis, relacionamento com parceiros utilizadores de drogas injetáveis e consumo frequente de bebidas alcoólicas. O uso de preservativo foi considerado um fator de proteção, tanto em relações com parceiros fixos como com parceiros esporádicos. (24) Um outro estudo, englobando mulheres da Cadeia Pública Feminina de Boa Vista, no estado de Roraima, Norte do Brasil, no ano de 2017, foram avaliadas 168 reclusas, com idades entre os 18 e os 60 anos. (25) A prevalência de IST foi de 20.2%, sendo que 4.7% correspondiam a VIH e 15.5% a sífilis. A prevalência de coinfecção de HIV e sífilis foi de 1,2%, sendo que 75% das portadoras de HIV já conheciam este diagnóstico antes de terem sido presas. Existem alguns fatores de risco identificados nesta população, como por exemplo, idade superior a 30 anos, baixo nível de escolaridade, pouco conhecimento sobre o uso de preservativo, acreditar que não haveria risco de contrair sífilis, uso de cocaína injetável e abuso sexual na prisão. (25) Podemos compreender, através destes estudos, que a população prisional no Brasil é altamente vulnerável, já que o elevado nível de desinformação, conduz a um incremento de comportamentos sexuais de risco. Ademais, são raras as medidas de educação e rastreio de IST nas unidades prisionais do Brasil. (24)(25)

Europa:

Na união europeia, as taxas de sífilis têm vindo a aumentar consideravelmente nas últimas duas décadas. Na Dinamarca, os casos diagnosticados de sífilis contagiosa

aumentaram cerca de 50% entre 1999 e 2002 e, na Bélgica, entre 2000 e 2002, houve um aumento de cerca de 3-5 vezes mais casos. Na Áustria, o número de casos notificados aumentou de 124 em 1993 para 420 em 2002, com cerca de 70% dos casos reportados em Viena. Centros urbanos como Londres, Dublin, Berlim, Paris e Roterdão demonstraram também um aumento importante do número de casos de sífilis durante este período, predominantemente em HSH. (26) A nível Europeu, similarmente ao verificado nos EUA, a taxa de notificação de casos em indivíduos do sexo masculino aumentou de 6.5 em 100 000 homens em 2008, para 8.4 em 100 000 homens em 2013. (5) Em 2013, indivíduos do sexo masculino apresentavam uma probabilidade 5 vezes superior de contrair sífilis, face aos indivíduos do sexo feminino. (27) A maioria dos casos foram objetivados em idades superiores a 25 anos e 58% dos casos foram reportados em HSH. França, Malta e Holanda apresentaram o rácio sexo masculino/sexo feminino de sífilis mais elevado. A proporção da totalidade dos casos de sífilis foi mais elevada em homens que fazem sexo com homens (58%) do que em indivíduos heterossexuais (36%). Entre homens que fazem sexo com homens, 34% dos casos de sífilis apresentavam coinfecção com HIV. (5)

Em França, entre 2014 e 2015, o número de casos de sífilis precoce em HSH aumentou cerca de 35%, passando de 1015 para 1371 casos. Em 2016, verificou-se um decréscimo de 7%, descendo este número para 1274 casos. (28) Neste mesmo ano, verificou-se que 81% dos casos correspondiam a HSH e apenas 5% dos casos correspondiam ao sexo feminino. (28) O grupo etário mais afetado no sexo masculino foi dos 20 aos 49 anos, contendo neste 79% dos casos, enquanto que a maioria das mulheres afetadas teria menos de 29 anos. (28) O nível de coinfecção com HIV permaneceu elevado nos pacientes com sífilis em 2016 (33%). A maioria dos pacientes coinfetados já saberia do seu diagnóstico de VIH aquando do diagnóstico de sífilis (92%), e esta evidenciou-se mais comum em HSH (36%). (28) Além disso, num estudo realizado em doentes diagnosticados com sífilis em Montpellier, entre 2002 e 2011, cerca de 82% eram HSH. (5)(29)

Por sua vez, na Alemanha, o número de notificações de sífilis, entre 2010 e 2015, aumentou cerca de 19%, correspondendo a um total de 6834 casos, com especial incidência em HSH em grandes cidades deste país. (5)(30) Um estudo de coorte multicêntrico que incluiu 1843 HSH, revelou uma incidência de 4.06 por 100 pessoas-ano. Esta incidência foi maior em HSH residentes em Berlim, em comparação com outras cidades. (5)(31)

Na Grécia, num estudo retrospetivo que incluiu 1185 doentes diagnosticados em Atenas com sífilis primária, entre 2005 e 2012, o número de casos sofreu um aumento de 111 em 2005 para 158 em 2012. A prevalência revelou-se superior no sexo masculino, tendo sido reportado um aumento do número de casos em HSH (20.7% dos casos em 2005 e 59.1% dos casos em 2010). (5)(32) Considerando um estudo de coorte que incluía pacientes VIH positivos, no Hospital Universitário de Thessaloniki, 5.2% dos pacientes apresentaram serologia positiva para sífilis. Aproximadamente 94.8% eram HSH. (5)(33)

Na Holanda, de acordo com os dados de vigilância de IST colhidos entre 2007 e 2011, foi objetivada uma serologia positiva de sífilis em 2637 consultas de IST (0.6% face a um total de 476 225 consultas). A taxa no sexo feminino foi praticamente 0% e no sexo masculino de 0.1%. Não obstante, 2326 em 82 338 (2.8%) HSH demonstraram serologia positiva para sífilis. (5)(34) Considerando as doações sanguíneas testadas para infeções transmissíveis por via transfusional, entre 1995 e 2014, a prevalência de sífilis aumentou em cerca de 50% desde o período de 1995 até 2002 (22.3 testes positivos em 100 000 novos dadores) para o período de 2003 até 2014 (32,8 testes positivos em 100 000 novos dadores). (5)(35)

Relativamente a Portugal, em 2014, foi atualizada pela DGS, a norma relativa à notificação obrigatória de doenças transmissíveis, incluindo, naturalmente, a sífilis. Apesar disto, os estudos sobre IST são escassos no país. O médico de Medicina Geral e Familiar tem um papel preponderante na prevenção primária e no rastreio de IST. (36) Em Portugal, foram registados 1471 casos de sífilis precoce, entre 2001 e 2012. (36) Um estudo retrospetivo realizado no Hospital de Santa Maria, em Lisboa, relativo ao ano de 2013, mostrou que, em 580 pacientes com serologia positiva para sífilis, 75% eram do sexo masculino e 42% apresentavam coinfecção por VIH. (37)

Em Espanha, de acordo com o sistema de informação de doenças de declaração obrigatória, a taxa de sífilis começou a aumentar a partir de 2001. Em 2009, a taxa de incidência de sífilis terá sido de 5.3 em 100 000 habitantes. Espelhando também aquilo que tem vindo a ser verificado noutros países europeus, um dos grupos especialmente afetados pela reemergência da sífilis são os HSH. (38) Num estudo de incidência realizado em Barcelona, entre 2007 e 2011, um total de 1124 casos de sífilis foram identificados. Destes casos, 91,9% ocorreram em indivíduos do sexo masculino, sendo que 80.7% destes indivíduos se identificavam como HSH. (5) Um outro estudo retrospetivo, incluindo os casos de sífilis precoce diagnosticados em Barcelona, de 2003 a 2013, mostrou um aumento de 68 casos em 2003, para 277 casos em 2013, atingindo

um total de 1702 casos ao longo de todo o estudo. (39) Aproximadamente 97% dos casos foram diagnosticados no sexo masculino, 2% no sexo feminino e 1% em transsexuais. Além disto, cerca de 84% eram HSH.

No Reino Unido, os dados recolhidos em Clínicas de Saúde Sexual em Inglaterra entre 2005 e 2014, mostraram um aumento do diagnóstico de sífilis em HSH e um declínio nos indivíduos do sexo masculino não-HSH e do sexo feminino. (5) Foi objetivado um aumento dos casos de sífilis na ordem dos 46% em HSH (2375 casos para 3774 casos), de 2013 para 2014. Acredita-se que este aumento, à semelhança de outros países europeus e dos EUA, se tenha devido a relações sexuais sem preservativo, particularmente entre indivíduos do sexo masculino coinfetados com HIV.(40) As aplicações de encontros, também já referidas anteriormente, mostraram ter um papel importante no incremento de casos em HSH. (5) Em Londres, em 2013, foram identificados 36 casos de sífilis por 100 000 indivíduos do sexo masculino, sendo 80% destes HSH. 40% dos casos foram identificados a menos de 11km do centro de Londres. (41)

China:

Segundo os dados do sistema de vigilância de infeções na China, os casos de sífilis aumentaram cerca de 3 vezes, passando de 135 210 em 2005 para 441 818 em 2014. (42) A incidência de sífilis aumentou 27 vezes mais rapidamente do que outras doenças infeciosas registadas no sistema.

Um estudo que incluiu 3859 utilizadores de drogas do sexo feminino, em Pequim, entre 2010 e 2014, mostrou que 239 (6.2%) destas mulheres testaram positivo para sífilis, havendo um aumento de 6% em 2010 para 8.8% em 2014. A prevalência revelou-se mais elevada em utilizadores de drogas sintéticas (7.9%) por comparação a utilizadores de drogas tradicionais (3.7%). (43)

Dados colhidos acerca de 15 705 HSH em Shandong, entre 2010 e 2014, mostrou uma prevalência estável ao longo dos anos (4.5% em 2014), demonstrando migrantes com uma maior taxa de prevalência de sífilis. (44)

Austrália:

Na Austrália, o número de diagnósticos de sífilis em 2012 terá aumentado para cerca de 6.7 casos em 100 000 habitantes. (5)

Tendo em conta a população não-indígena residente no continente Australiano, a maioria dos casos de sífilis surgem em HSH. Entre 2008 e 2012, as taxas aumentaram cerca de 20% em indivíduos do sexo masculino de idades compreendidas entre os 30 e os 49 anos. (5)

Em populações indígenas e das Ilhas do Estreito de Torres, foi objetivado um incremento da prevalência de sífilis entre 2010 e 2015. Foram verificados 790 casos de sífilis em indivíduos do sexo masculino e feminino. (45)

Um estudo retrospetivo de todas as doações sanguíneas entre 2005 e 2010, da base de dados do serviço nacional australiano de dadores de sangue, demonstrou um aumento da prevalência de sífilis ativa ao longo do período do estudo. (46)

África:

Um estudo decorrido em Marrocos, no Norte de África, entre 1995 e 2016, demonstrou uma prevalência de sífilis ativa de 0.56% em mulheres dos 15 aos 49 anos, em 2016. Este número apresentou um decréscimo face a uma prevalência de 1.8% em 1995. (5)

Na África Ocidental, de entre 37 210 doações de sangue colhidas no Burkina Faso em 2010, a prevalência de sífilis foi de 1.5%, apresentando uma maior incidência no sexo masculino e em dadores de determinadas regiões. (47) Em doações colhidas em Ghana, de 2015 a 2015, estimou-se uma prevalência de sífilis que rondava os 3.7%. (48)

Na Etiópia, zona oriental do continente africano, em 993 doentes infetados com VIH, a prevalência de sífilis foi de 7.3%, sendo que a sua incidência terá sido superior em participantes que estavam sob TARV, do sexo masculino, com mais de 50 anos, nível básico de educação e história de transfusão sanguínea prévia. (5)(49). No Ruanda, um estudo conduzido em 2015 incluindo 1978 trabalhadores da área da prostituição do sexo feminino, demonstrou uma prevalência de sífilis de 51.1% e 27.4% de coinfecção por VIH. (5)(50)

Um estudo relativo a 200 HSH da Cidade do Cabo, em África do Sul, mostrou que 10% destes já teriam recebido tratamento prévio para sífilis. (5)(51)

É possível, posto tudo isto, compreender que a infeção por sífilis primária e secundária constitui um problema crescente em todas as regiões do globo e que, apesar das significativas diferenças na sua epidemiologia entre países com distintas realidades económicas e de acesso a cuidados de saúde, devem ser adotas medidas eficazes de prevenção, rastreio de grupos de risco, informação das populações e tratamento adequado.

Sífilis Terciária

Cerca de 30% dos doentes com sífilis latente não tratada desenvolvem **sífilis terciária**. Assim sendo, aproximadamente 70% permanece num estado de latência perpétua. (4) Como é sabido, a sífilis terciária pode manifestar-se sob variadas formas, sendo as mais relevantes a sífilis tardia benigna, a sífilis cardiovascular e a neurossífilis. (3)(4) Também devemos ter em consideração a possibilidade de sífilis ocular e de otossífilis.

1. Sífilis Benigna Tardia:

A **sífilis tardia benigna** corresponde às manifestações sifilíticas que surjam posteriormente ao estadio secundário e suas recorrências, pressupondo um não envolvimento do sistema cardiovascular e sistema nervoso central. (4) Clinicamente, manifesta-se sob a forma de granulomas, gomas e placas psoriariformes. (3) Geralmente, os órgãos mais envolvidos são a pele, mucosas e ossos, no entanto, praticamente todos os órgãos podem ser afetados, designadamente, glândulas parótidas, tiroide, esófago, estômago, fígado, mama, pâncreas, rim, glândulas suprarrenais e baço. (4)

2. Sífilis Cardiovascular:

A **sífilis cardiovascular** tem um início tardio, surgindo geralmente 15 a 30 anos após a infeção. (3) O *Treponema pallidum* revela uma predileção pelos *vasa vasorum* aórticos, invadindo a parede e permanecendo em latência por vários anos. (4) Isto origina uma endarterite obliterante, com necrose dos tecidos musculares e elásticos dos vasos atingidos. Deste modo, as complicações mais comuns são a aortite, aneurisma

aórtico, insuficiência valvular aórtica, estenose do seio coronário e doença gomatosa miocárdica. (4)

3. Neurossífilis:

A **neurossífilis**, apesar de ser uma apresentação clássica de sífilis terciária, pode ocorrer em qualquer estadio da doença. (3) A invasão meníngea pelo *Treponema pallidum* ocorre cedo na evolução da doença. Os sintomas podem surgir cerca de 5 a 35 anos após a infeção. (4)

É possível dividir a neurossífilis consoante distintas apresentações, nomeadamente:

- Assintomática
- Meníngea
- Meningovascular
- Parenquimatosa
- Gomatosa

A neurossífilis assintomática corresponde à presença de infeção do SNC, demonstrada pela presença de anomalias no LCR na ausência de quaisquer sinais ou sintomas. (4)

A sífilis meníngea apresenta-se geralmente com sinais de meningite, nomeadamente cefaleia, febre, fotofobia, rigidez da nuca, confusão mental, náuseas e vómitos. No entanto, também é possível a ocorrência de convulsões, afasia, hemiplegia e paralisia de pares cranianos. (4)

A sífilis meningovascular constitui 10% dos casos de neurossífilis e pode envolver tanto o cérebro (sífilis cerebrovascular), como a medula espinhal (sífilis espinhal). (3,4) A primeira é causada por endarterite dos vasos cerebrais, podendo manifestar-se com praticamente qualquer tipo de défice neurológico, sendo o mais frequente a hemiparesia, hemiplegia, afasia e convulsões. (4) Já a segunda, poderá surgir sob a forma de meningomielite e mielite transversa aguda. (4)

Por sua vez, a forma parenquimatosa pode surgir sob a forma de: - *tabes dorsalis*, que corresponde à infeção parenquimatosa das colunas posteriores da medula espinhal; - paresia geral, causando atrofia grosseira dos lobos frontais e temporais; - atrofia óptica; (3)(4)

Finalmente, a forma gomatosa é causada pela compressão e invasão cerebral por nódulos gomatosos. (4)

3.1 Epidemiologia:

De facto, não obstante o facto de a sífilis ser uma doença de notificação obrigatória, as taxas de incidência de neurossífilis nos EUA não são devidamente conhecidas. A maioria do conhecimento acerca desta forma de manifestação de sífilis provém da era pré-penicilina. (52)

A neurossífilis precoce (isto é, que ocorre previamente ao estadio terciário) seria rara em pessoas que não recebiam qualquer tratamento (0.3%), no entanto, a incidência desta aumentava cerca de 10 vezes em doentes tratados indevidamente (2-3%). Isto sugere que o tratamento inadequado ou incompleto da doença poderá aumentar a probabilidade de desenvolver neurossífilis. Por sua vez, a neurossífilis tardia, correspondente ao estadio terciário, seria mais comum. (52)

Com a introdução da penicilina na década de 1940, houve uma queda significativa nos casos de neurossífilis. No entanto, com o surgimento do VIH, os casos desta forma de sífilis voltaram a aumentar consideravelmente. (52) Apesar disto, não é certo que, de facto, isto fosse resultado da imunossupressão intrínseca destes doentes, podendo também ser devido ao incremento da atenção e diagnóstico de sífilis nos doentes VIH-positivos.(52) De facto, não é possível falar de neurossífilis e não falar da coinfecção por VIH.

A sífilis e o VIH detêm duas vertentes de interação entre si, uma comportamental e outra biológica. Apresentam o mesmo modo de aquisição e os mesmos fatores de risco. (53)

Como já foi mencionado anteriormente, as úlceras sifilíticas funcionam como uma porta de entrada importante para o VIH e, além disso, a sua superfície encontra-se repleta de linfócitos, as células alvo deste mesmo vírus. (53)(54) De facto, em pacientes com sífilis de várias regiões do mundo, foram objetivadas taxas de infeção concomitante por VIH até 50%, com uma maior prevalência em HSH. (53) Além disto, a sífilis em doentes VIH-positivos estará associada a contagens de linfócitos CD4 mais baixas e cargas virais mais elevadas. (54)

Por outro lado, com a introdução da TARV para o tratamento do VIH em 1996 e a concomitante diminuição do medo na população, houve um incremento de

comportamentos sexuais de risco, nomeadamente em HSH, que originou um risco acrescido de sífilis e outras IST. (54) Adicionalmente, pensa-se que a imunossupressão, e consequente incapacidade do sistema imune de combater infeções, causada pelo VIH se associa a formas mais graves de sífilis, nomeadamente a neurossífilis. (54)

O curso natural da sífilis poderá ser distinto em pacientes VIH-positivos, sendo este geralmente mais grave. (6) Muitos destes doentes apresentam a forma secundária da doença, normalmente mais agressiva, com mais sintomas constitucionais e exantemas cutâneos atípicos, apresentando uma maior predisposição para envolvimento tanto neurológico como ocular. (54)

Segundo o que é possível averiguar, a neurossífilis poderá ocorrer com maior frequência, sob formas atípicas, mais graves e mais precoces em doentes VIH-positivos. (54) Um estudo retrospetivo que comparou manifestações clínicas de neurossífilis em doentes com diferentes status de VIH, mostrou que a neurossífilis em 24 doentes VIH-positivos ocorreu em idades mais jovens, tendo sido associada a mais estigmas de estadio secundário, como febre, adenopatias e cefaleias, uma maior taxa de alterações no LCR e maior associação com sífilis ocular. (53) Fatores de risco para neurossífilis em doentes VIH-positivos são contagens CD4 inferiores a 350/mm3 e RPR/VDRL de títulos superiores a 1:32. (12)(53)

Há ainda alguma ambiguidade e falta de consenso no que toca à interação entre o HIV e a sífilis, pelo que deve haver especial atenção em doentes coinfetados. (12) Posto isto, deve ser feito um follow-up apertado destes doentes e descartar sistematicamente sinais neurológicos. (12)

Infelizmente, nos dias de hoje, a prevalência de neurossífilis continua desconhecida. Os dados existentes são geralmente decorrentes de estudos de pequenas dimensões, cujos resultados não podem ser extrapolados com facilidade.

O CDC, entre 2002-2004, registou uma prevalência de neurossífilis precoce sintomática de 1.7% em doentes HSH VIH-positivos em quatro cidades dos EUA. (52) Em Los Angeles, entre 2001 e 2004, um estudo incluindo casos de sífilis em indivíduos entre os 19 e os 65 anos mostrou uma percentagem de neurossífilis provável ou confirmada de 1.5%. (52)

Já mais recentemente, em King County, entre 2012 e 2013, um estudo que incluiu 573 casos de sífilis demonstrou que 3.5% destes doentes apresentavam neurossífilis sintomática confirmada, com achados anormais no LCR e exame oftalmológico sugestivo de sífilis ocular. (52)

Desde 2014, nos EUA, têm vindo a ser diagnosticados casos de sífilis ocular.(1) Esta é uma manifestação de neurossífilis, que ocorre tipicamente em estadios precoces da doença. (55) Em King County, Washington, estima-se que ocorram aproximadamente 6-12 casos de sífilis ocular sintomática anualmente. (55) Entre dezembro de 2014 e janeiro de 2015, foram diagnosticados 4 casos de sífilis ocular em HSH, sendo que 3 destes eram VIH-positivos e 2 apresentaram VDRL positivo no LCR. (55) Todos os doentes com sífilis e manifestações oculares devem realizar exame oftalmológico e punção lombar com análise do LCR. (55) É, apesar de tudo, possível existir sífilis ocular com uma análise do LCR normal. (55) Independentemente do resultado analítico do LCR, os casos de sífilis ocular devem ser tratados de acordo com as recomendações para a neurossífilis, já que o significado da existência de sífilis ocular isolada não é consensual. (55)(56)

Sífilis Congénita

A **sífilis congénita** ocorre quando há transmissão transplacentária da infeção da mãe para o feto, podendo ainda ocorrer transmissão direta aquando do parto, através do contacto com lesões genitais ativas. (4) Geralmente, esta não é transmitida através da amamentação, a não ser que existam lesões cutâneas ativas na mama. (4) O risco de sífilis congénita correlaciona-se com o nível de espiroquetemia materna e com a duração da doença, sendo que os estadios que conferem maior risco de infeção fetal são o primário e o secundário. (4) A infeção fetal pode levar ainda a aborto espontâneo, natimorto e morte do lactente. (3)

1. Manifestações Clínicas:

Podemos dividir a sífilis congénita em **sífilis congénita precoce**, até aos 2 anos de vida, e em **sífilis congénita tardia**, após os 2 anos de vida. Em cerca de 80% dos casos, o diagnóstico durante o primeiro ano de vida passa despercebido, pois muitas crianças não demonstram clínica nem evidência serológica de sífilis ao nascimento. (3)(4)

A sífilis congénita precoce é comparável ao estadio secundário de sífilis adquirida, havendo uma disseminação hematológica e linfática do *Treponema* no feto. Geralmente, os sintomas surgem nos primeiros 3 meses de vida. (3) Assim, esta fase pode manifestar-se com exantema maculopapuloso, essencialmente a nível palmo-

plantar, perioral e peri nasal, sendo plausível também a ocorrência de lesões bolhosas ("pênfigo sifilítico"). (3)(4) (Fig. 6) A pele apresenta-se xerótica e enrugada. Outras manifestações incluem baixo peso à nascença, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias, anemia, icterícia, trombocitopenia, rinite mucopurulenta e/ou sanguinolenta e ainda osteocondrite dos ossos longos. A dor provocada pela osteocondrite pode originar uma pseudoparalisia de Parrot. (3)(4) Cerca de 40 a 60% das crianças infetadas desenvolvem neurossífilis. (4)

***Figura 6**. **Manifestações Clínicas de Sífilis Congénita Precoce**. À esquerda: Recém-nascido com pele xerótica e enrugada, bem como rinite sanguinolenta. À direita: Exantema maculopapuloso com envolvimento plantar. In: Fitzpatrick's Dermalotogy in general medicine. 6. ed. (4)*

Por sua vez, a sífilis congénita tardia, é equiparável à sífilis terciária adquirida, pelo que, não é infeciosa. (3) Pode manifestar-se com fissuras periorais, cicatrizes nos locais de fissuras anteriores, dentes de Hutchinson, molares em Mulberry (em Framboesa), nariz em sela, hipoplasia maxilar, proeminência mandibular, palato duro alto ou perfurado, tíbia em sabre (arqueamento tibial anterior), surdez neurossensorial (envolvimento do oitavo par craniano), queratite intersticial e atraso mental. (4) A caraterística tríade de Hutchinson engloba a combinação de queratite intersticial, dentes de Hutchinson e surdez neurossensorial. (3) (Fig.7)

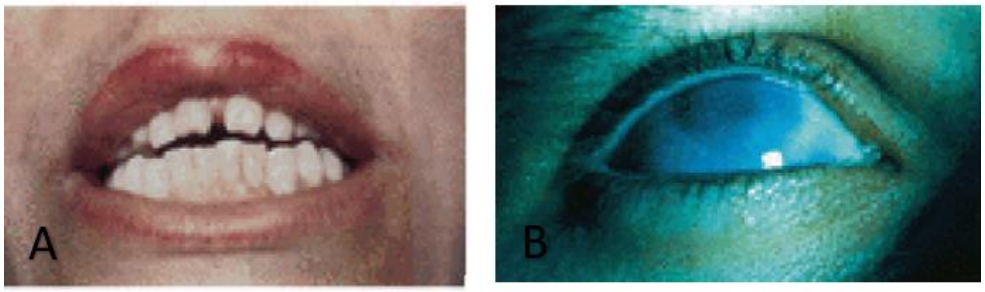

***Figura 7**. **Manifestações Clínicas de Sífilis Congénita Tardia**. Dentes de Hutchinson (A), Queratite Intersticial (B). In: Fitzpatrick's Dermalotogy in general medicine. 6. ed. (4)*

2. Epidemiologia:

A emergência de sífilis como um crescente problema de saúde pública no mundo, nos últimos anos, tornou a gravidez um período alvo de rastreio e tratamento adequados. (57) A infeção por sífilis na gravidez continua a ser um grave problema na atualidade, resultando em natimortos e morbilidades importantes a longo prazo em recém-nascidos infetados. (57)

A OMS estima que a probabilidade de transmissão vertical de sífilis se encontra entre os 45 e os 75%. O número de casos de sífilis congénita varia anualmente entre 700 000 e 1.5 milhões, estimando-se 420 000-600 000 mortes perinatais. Cerca de 40% destas mortes correspondem a natimortos e 20% dos nados-vivos acabam por falecer. (58)

No ano de 2016, a OMS lançou uma estratégia de combate às IST, de 2016 até 2021. (5) A eliminação da sífilis congénita é prioritária, propondo-se a implementação de medidas de rastreio e tratamento da sífilis na gravidez. O objetivo será a diminuição da incidência global de sífilis em 90%, bem como atingir o número de 50 ou menos novos casos de sífilis congénita por 100 000 nados vivos em 80% dos países em 2030. (5)

As taxas de rastreio de sífilis na primeira consulta de seguimento da gravidez são ainda muito baixas na maioria dos países pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento. Vários destes países apresentam uma taxa de rastreio inferior a 25%. (5)

Estados Unidos da América:

As taxas de sífilis congénita em países de altos rendimentos são substancialmente inferiores relativamente a países de baixos e médios rendimentos. Apesar disto, tem vindo a ser objetivado um importante aumento da taxa geral de sífilis congénita nos EUA. O CDC reportou um aumento da incidência de sífilis congénita na ordem dos 23% passando de 8,2 casos por 100 000 nados vivos em 2005 para 10,1 casos por 100 000 nados vivos em 2008. (7)(57) Mais tarde, em 2012, a transmissão materno-fetal de sífilis deu origem a 143 000 mortes fetais precoces/natimortos, 44 000 partos pré-termo ou com baixo peso à nascença e 102 000 recém-nascidos infetados. (9) Nos anos subsequentes, a taxa de incidência de sífilis congénita subiu de 8.4 em 100 000 nados vivos em 2012, para 33.1 em 100 000 nados vivos em 2018. (59) Este número representa um aumento de aproximadamente 40% face ao ano de 2017.

Crê-se que tal aumento seja derivado tanto de atrasos ou mesmo ausência de rastreio durante a gravidez, como de tratamento inadequado ou tardio. (59) Os números crescentes de sífilis congénita refletem em espelho, também, o aumento concomitante do número de casos de sífilis primária e secundária em indivíduos do sexo feminino durante este mesmo período. (2)(5) Foi objetivado um incremento de 156% nas taxas de incidência de sífilis no sexo feminino entre 2013 e 2017. (8)

É possível identificar fatores de risco para transmissão de sífilis durante a gravidez nos EUA, nomeadamente idade jovem, etnia afro-americana e hispânica, baixo nível socioeconómico, menos escolaridade, défice de cuidados pré-natais, prostituição e abuso de substâncias. (57)

América Latina:

Um estudo de revisão de IST em mulheres grávidas demonstrou uma prevalência geral de sífilis de 2,6% na América Latina. (5)

No Brasil, os casos de sífilis na gravidez e de sífilis congénita são um grave problema de saúde pública, resultado da sua elevada taxa de prevalência e mortalidade. (60) No país, a sífilis congénita é de notificação obrigatória desde 1986, a sífilis na gravidez desde 2005 e a sífilis adquirida apenas desde 2010. (60) Em 2004, um estudo incluindo mulheres grávidas com representatividade nacional, mostrou uma prevalência de sífilis neste grupo de 1.6%. Posteriormente, com a introdução da sífilis durante a gravidez nas doenças de notificação obrigatória, em 2005, até junho de 2009 foram detetados 19 608 casos no país. (60) Apesar disto, há ainda muita subnotificação destes casos, bem como de sífilis congénita.

Entre 2001 e 2009, foram diagnosticados 3240 casos de sífilis congénita na região Sul do Brasil, correspondendo a uma incidência média de 94 por 100 000 nados vivos. (61) As regiões com maior incidência foram o Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. (61) O pico de incidência de sífilis congénita deu-se em 2008, com uma incidência progressivamente maior desde 2004. Verificou-se uma maior incidência em mulheres de raça negra, com pouca escolaridade, que obtiveram acesso a cuidados pré-natais, diagnosticadas com sífilis durante a gestação e cujos parceiros não foram devidamente tratados. (61)(62) Isto mostra que, apesar de haver uma cobertura crescente de cuidados pré-natais, se verifica ainda uma baixa eficácia na prevenção da sífilis congénita. (62) Denota-se ainda a existência de variações no acesso a cuidados básicos de saúde no que toca a caraterísticas como a raça e etnia. Esta desigualdade em saúde no Brasil causa uma maior exposição de crianças de classes menos privilegiadas ao risco de sífilis congénita. (62) Ademais, em 2008, metade das equipas

incluídas na Avaliação Normativa sobre as condições de funcionamento de Estratégia de Saúde em Família não tinham acesso a penicilina benzatínica.

Europa:

No Reino Unido, entre 2010 e 2015, foram identificados apenas 17 casos de sífilis congénita. Este valor encontra-se abaixo do limiar do objetivo proposto pela OMS para eliminação da sífilis congénita. (5) Não obstante, é imperativo manter o rastreio sistemático durante e gravidez e tratamento adequado dos casos que surjam, já que as consequências podem revelar-se muito nefastas. (63)

Os casos registados de sífilis congénita na Holanda, entre 2009 e 2015, variaram de 0.0 a 3.33 casos em 100 000 nados vivos. (59) No entanto, neste país, a sífilis não é uma doença de notificação obrigatória, pelo que estes valores são notoriamente subestimados face à realidade. (59) Devido a isto, a Holanda não apresenta validação no que toca ao objetivo de eliminação proposto pela OMS. (59)

Apesar dos cuidados pré-natais e rastreio de IST implementados em Portugal, foram registados 169 casos de sífilis congénita, entre 2001 e 2012, sendo este um dos países da EU com maior taxa de sífilis congénita. (36)

África:

A prevalência de sífilis durante a gravidez estima-se ser à volta de 6.5% na África do Sul, 4.6% na zona Este e 4% na zona Oeste. (5) Na zona Noroeste da Etiópia, na zona Este de África, um estudo que incluiu 385 mulheres grávidas, durante o ano de 2011, revelou que 11 destas (2.9%) apresentaram serologia positiva para sífilis. (5)

Na África Subsariana, a sífilis é bastante comum em idade reprodutiva. A prevalência em mulheres grávidas ronda os 10% e foram reportadas taxas de até 17%. (64) A reinfeção durante a gravidez também é bastante comum, podendo isto estar associado ao não tratamento adequado do parceiro. (64) Tendo em conta que a sífilis, como já foi averiguado anteriormente, pode promover a transmissão de VIH, a probabilidade de infeção por ambos durante a gravidez poderá estar aumentada. (64)

Com tudo isto, é percetível que a sífilis congénita continua a ser um problema na atualidade, pelo que é necessário compreender melhor as causas por detrás destes números, bem como fatores de risco a eles associados e, ainda, otimizar as estratégias de rastreio, acompanhamento e informação pré-natal disponíveis. Assim, será possível diminuir a morbimortalidade associada a esta doença.

Estratégias de Prevenção

Tendo em conta a situação epidemiológica atual da infeção por *Treponema pallidum* em todo o mundo, é impreterível que sejam tomadas medidas adequadas de prevenção, rastreio e tratamento atempado. Estas estratégias devem, naturalmente, ser ajustadas aos principais problemas de cada região, tendo em vista uma redução da incidência e prevalência da sífilis nos mais variados locais.

Várias medidas podem ser tomadas neste sentido. Apesar da sociedade ser progressivamente mais inclusiva e de aceitação do próximo, em muitas zonas de África, Europa de Leste e Ásia continua a existir uma grande discriminação face a HSH. (12) Isto causa dificuldades tanto aos próprios doentes no seu acesso a cuidados de saúde, como ao médico, que poderá não estar devidamente sensibilizado e formado para inquirir sobre a história sexual dos pacientes. (12) Neste sentido, devem ser tomadas medidas eficazes na formação dos clínicos para este efeito e permitir um acesso adequado de todos os doentes aos devidos cuidados de saúde.

O tratamento sistemático do parceiro sexual do doente infetado revela-se como sendo uma estratégia essencial, reduzindo a probabilidade de transmissão futura à população. (8) Apesar da utilidade desta estratégia, esta tem vindo a ser substancialmente mais difícil em HSH, pela elevada proporção de contactos sexuais anónimos e facilitados pela utilização de aplicações de encontros para tal efeito. (5) Não obstante, alguns estudos revelaram sucesso na utilização de internet para identificar, localizar, informar, testar e tratar parceiros sexuais anónimos.(5) A notificação dos parceiros sexuais pode ser feita pelo próprio doente ou profissionais de saúde, sendo que, mais recentemente, em alguns locais já são feitas notificações via email ou mensagem de telemóvel. (65)

Além disto, o uso consistente de preservativos de latex deve continuar a ser recomendado, bem como salientar a sua importância em populações mais jovens e de risco. (14)

O rastreio sistemático de populações de risco é também de elevada relevância. O rastreio de sífilis é recomendado pelo CDC a indivíduos HSH e VIH-positivos anualmente e pela DGS no primeiro e terceiro trimestres da gravidez.(14)(36) Conforme a situação de cada região, devem ser implementadas medidas semelhantes de rastreio de populações-alvo.

Em várias regiões do globo, desde 2015, tem vindo a ser reportada escassez de penicilina benzatínica. (5) Isto resulta naturalmente na utilização de antibióticos de

segunda linha para o tratamento da sífilis, como por exemplo, os macrólidos. A resistência a estes antibióticos tem vindo a ser reportada em cada vez mais locais do globo, como Austrália, China, Europa e EUA, (5) tendo sido associadas a 2 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) na sequência ribossomal 23S (66). Estas resistências têm vindo a culminar num tratamento ineficaz da sífilis e perpetuação da transmissão da doença. (5) Deste modo, esforços devem ser feitos no sentido de minimizar a escassez de penicilina nestas regiões, bem como, em consequência, diminuir a utilização de macrólidos para o tratamento da sífilis.

A eliminação desta doença é teoricamente atingível, dado que não estão identificados outros reservatórios de *Treponema pallidum*. (8) Várias tentativas na criação de uma vacina contra a sífilis foram tentadas, no entanto, ainda nenhuma se revelou eficaz. (5) O desenvolvimento de uma vacina seria de extrema utilidade na prevenção e eventual eliminação desta doença, na medida em que reduziria substancialmente a morbilidade e mortalidade causadas pela sífilis congénita. (5)(8) Uma vacina descrita recentemente demonstrou resultados promissores em modelos animais, mas são necessários mais estudos. Assim, é possível compreender a importância e relevância de investimento em estudos biológicos e imunológicos relativos ao *Treponema pallidum*.

Um estudo realizado em HSH com quimioprofilaxia pós-exposição com doxiciclina demonstrou resultados positivos na prevenção da infeção. Estes métodos inovadores devem continuar a ser alvo de investigações, já que populações de risco, como trabalhadores da área da prostituição e utilizadores de PrEP, poderiam beneficiar largamente dos mesmos. (5)

CONCLUSÕES

A sífilis é uma IST causada pelo microrganismo *Treponema pallidum* e, pela sua vasta gama de apresentações clínicas, é apelidada frequentemente de “Grande Imitadora”. Esta doença, cujo curso natural inclui vários estadios, é uma patologia clássica da história da medicina que, apesar da melhoria franca da morbimortalidade a esta associada após a descoberta da penicilina, persiste globalmente sob a forma de um grave problema de saúde pública.

Após esta revisão de dados epidemiológicos, é naturalmente compreensível que a sífilis, nas suas mais variadas formas clínicas e de transmissão, continua a ser um problema cuja importância não é possível descurar na atualidade.

De facto, a sífilis primária e secundária, nas últimas duas décadas, tem vindo a assolar várias regiões do globo.

Em países de mais elevados rendimentos, nomeadamente os EUA e vários países da Europa, estes números têm vindo a subir em determinados grupos populacionais, como HSH, mulheres transgénero e trabalhadores do ramo da prostituição. (5)

Também os números de sífilis congénita sofreram um incremento importante, nomeadamente nos EUA, sendo este aumento um espelho do concomitante aumento da incidência da doença em indivíduos do sexo feminino neste país. (1)

Por oposição, em países de baixos e médios rendimentos, a sífilis perpetua-se sob a forma dum problema endémico, estendendo-se aos mais variados grupos populacionais. (5)(57) Não obstante, é necessário investir num melhor relato dos dados, de maneira a estimar corretamente a prevalência de sífilis, bem como a sua morbilidade e mortalidade. (5)

A despeito de, ao longo dos anos, ser possível observar um aumento substancial na cobertura do rastreio pré-natal nestas regiões, as taxas de sífilis congénita continuam elevadas, o que demonstra a ineficácia do mesmo. (57) É importante ressalvar que, em muitas destas zonas, tem vindo a ser denotada escassez de acesso a penicilina benzatínica e um consequente aumento da resistência a terapêuticas de segunda linha, especificamente os macrólidos. (5)

Por sua vez, relativamente aos casos de neurossífilis, é mais difícil tirar conclusões, na medida em que a sua notificação a nível mundial não está devidamente conhecida. (52) É de salientar que a sífilis, apresentando uma forma semelhante de

transmissão ao VIH, poderá ter influência no curso desta doença, aumentando também a probabilidade de transmissão da mesma, e vice-versa. (50) De facto, a coinfecção de sífilis e VIH é um problema importante a ter em consideração, na medida em que têm vindo a ser identificados, em várias regiões do globo, inúmeros casos da mesma. (50) Adicionalmente, e apesar de estes factos serem ainda alvo de controvérsia e incerteza, alguns autores têm sugerido que indivíduos VIH-positivos podem apresentar formas mais graves da doença sifilítica, detendo uma maior probabilidade de desenvolver neurossífilis sintomática. (50)

Perante todos estes factos, é imperativo encarar a epidemiologia atual da sífilis como um severo problema de saúde pública, com variadas repercussões nas populações, nomeadamente a nível de morbilidade e mortalidade. (5)

Em suma, para que fiquemos mais próximos de controlar a incidência da sífilis, além de ser vital um investimento na notificação de casos a nível global, é necessário serem implementados rastreios sistemáticos das populações de risco, garantir acesso dos sistemas de saúde a tratamento eficaz para estes doentes, bem como encorajar o tratamento dos parceiros, informando e desmistificando esta e outras IST. Além do mais, seria uma incalculável mais valia se fossem feitos esforços no sentido de desenvolver e investir em estratégias inovadoras, como a quimioprofilaxia e a vacina. (5)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de exprimir a minha profunda gratidão ao Dr. José Carlos Cardoso, que me acompanhou ao longo de toda a realização deste trabalho. Não posso deixar de agradecer de igual modo, em primeiro lugar, à minha irmã Gabriela, aos meus pais, ao Artur e toda a minha família, por todo o apoio. Por fim, um imenso obrigado aos meus colegas de faculdade - Bias, Mariana, Ana Sofia, António e João - e aos meus amigos de sempre - Xana e Rafa - por ultrapassarem mais uma etapa a meu lado.

REFERÊNCIAS:

1. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):17–28.

2. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. N Engl J Med. 2020;382(9):845–54.

3. Stray A, Stray G. Sexualy Transmitted Diseases. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier; 2012. p. 2156-2176

4. Sanchez MR. Syphilis. In: Fitzpatrick's Dermalotogy in general medicine. 6. ed. USA: McGraw Hill; 2003. p. 2163-88

5. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. Curr Epidemiol Reports. 2018 Mar;5(1):24–38.

6. Hook EW. Seminar Syphilis. 2020;389:1550–7.

7. Family A, Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT. Syphilis: A Reemerging Infection [Internet]. Vol. 86. 2012. Available from: www.aafp.org/afp

8. Schmidt R, Carson PJ, Jansen RJ. Resurgence of Syphilis in the United States: An Assessment of Contributing Factors. Infect Dis Res Treat. 2019 Jan;12:117863371988328.

9. Kessler R, Hinkle BT, Moyers A, Silverberg B. Adolescent Sexual Health: Identity, Risk, and Screening for Sexually Transmitted Infections [Internet]. Vol. 47, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2020 [cited 2020 Dec 29]. p. 367–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423720/

10. Syphilis - 2018 Sexually Transmitted Diseases Surveillance [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://www.cdc.gov/std/stats18/syphilis.htm

11. Pathela P, Braunstein SL, Schillinger JA, Shepard C, Sweeney M, Blank S. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2020 Dec 29];58(4):408–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21857351/

12. Vries HJC De. Sexually transmitted infections in men who have sex with men. Clin Dermatol [Internet]. 2020;32(2):181–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.08.001

13. Surkan PJ, Li Y, Jacobson LP, Cox C, Silvestre A, Gorbach P, et al. Unsafe Sexual Behavior Among Gay/Bisexual Men in the Era of Combination Antiretroviral Therapy (cART). AIDS Behav [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Dec 29];21(10):2874–85. Available from: /pmc/articles/PMC5476502/?report=abstract

14. Eickhoff CA, Decker CF. Disease-a-Month Syphilis. 2020;62(2016):280–6.

15. Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk Factors for Early Syphilis Among Gay and Bisexual Men Seen in an STD Clinic: San Francisco, 2002???2003. Sex Transm Dis [Internet]. 2005 Jul [cited 2020 Dec 29];32(7):458–63. Available from: http://journals.lww.com/00007435-200507000-00011

16. Risser JMH, Risser WL, Risser AL. Epidemiology of Infections in Women. Infect Dis Clin NA [Internet]. 2020;22(4):581–99. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2008.05.001

17. Gonza A, Sjo HW, Zoni AC. International Journal of Infectious Diseases Syphilis in the most at-risk populations in Latin America and the Caribbean : a systematic review. 2020;17(2013).

18. Kojima N, Park H, Konda KA, Joseph Davey DL, Bristow CC, Brown B, et al. The PICASSO Cohort: Baseline characteristics of a cohort of men who have sex with men and male-to-female transgender women at high risk for syphilis infection in Lima, Peru. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2020 Dec 30];17(1). Available from: /pmc/articles/PMC5387233/?report=abstract

19. Ortiz A, Estigarribia G, Aguilar G, Miranda AE, Mc W. Artículo Original / Original Article Prevalencia de sífilis y características del comportamiento de los jóvenes indígenas del Paraguay , 2016 Prevalence of syphilis and characteristics of the behavior of indigenous young people of Paraguay , 2016. 2018;16(3):51–7.

20. Cunha CB, Friedman RK, De Boni RB, Gaydos C, Guimarães MRC, Siqueira BH, et al. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and syphilis among men who have sex with men in Brazil Infectious Disease epidemiology. BMC Public Health [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2020 Dec 30];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195002/

21. I CGL, I AT, Silvia C, Domingues B, Eduardo S, Gomes C, et al. Sífilis no estado de São Paulo , Brasil , 2011 – 2017. 2020;2011–7.

22. Boletim Epidemiológico de Sífilis - 2018 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018

23. I VCDA, Rita M, Ii D, Ii RC. Factors associated with reinfection of syphilis in reference centers for sexually transmitted infections. 2017;1–9.

24. Alcino L, Gueiros M, Leão JC, Albuquerque A, Carvalho T. Alta prevalência de sífilis em unidade prisional feminina do Nordeste brasileiro. 2020;1–6.

25. Soledade M, Benedetti G, Miranda L De, Higa SN, Stella A, Nogami A, et al. Infecções sexualmente transmissíveis em mulheres privadas de liberdade em Roraima. 2020;1–11.

26. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. 2020;8(April 2008).

27. Sexually transmitted infections in Europe 2013 [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sexually-transmitted-infections-europe-2013

28. Ngangro NN, Viriot D, Fournet N, Pioche C, De Barbeyrac B, Goubard A, et al. Bacterial sexually transmitted infections in France: Recent trends and patients' characteristics in 2016. Eurosurveillance. 2019;24(5).

29. Amelot F, Picot E, Meusy A, Rousseau C, Brun M, Guillot B. La syphilis à Montpellier de 2002 à 2011. Enquête dans le service de dermatologie du CHRU et au CDAG-CIDDIST. Ann Dermatol Venereol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Dec 30];142(12):742–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362133/

30. Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. Eurosurveillance [Internet]. 2016 Oct 27 [cited 2020 Dec 30];21(43). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813472/

31. Jansen K, Thamm M, Bock CT, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, et al. High prevalence and high incidence of coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and syphilis and low rate of effective vaccination against Hepatitis B in HIVPositive men who have sex with men with known date of HIV seroconversion in Germany. PLoS One [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2020 Dec 30];10(11).

Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555244/

32. Kanelleas A, Stefanaki C, Stefanaki I, Bezrondii G, Paparizos V, Arapaki A, et al. Primary syphilis in HIV-negative patients is on the rise in Greece: Epidemiological data for the period 2005-2012 from a tertiary referral centre in Athens, Greece. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Dec 30];29(5):981–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327583/

33. Tsachouridou O, Skoura L, Christaki E, Kollaras P, Sidiropoulou E, Zebekakis P, et al. Syphilis on the rise: A prolonged syphilis outbreak among HIV-infected patients in northern Greece. GERMS [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Dec 30];6(3):82–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622160/

34. Op de Coul ELM, Warning TD, Koedijk FDH, van Daa A, van Leeuwen AP, de Groot F, et al. Sexual behaviour and sexually transmitted infections in sexually transmitted infection clinic attendees in the Netherlands, 2007-2011. Int J STD AIDS [Internet]. 2014 Jan 19 [cited 2020 Dec 30];25(1):40–51. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462413491736

35. Slot E, Janssen MP, Marijt-Van Der Kreek T, Zaaijer HL, Van De Laar TJ. Two decades of risk factors and transfusion-transmissible infections in Dutch blood donors. Transfusion [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Dec 30];56(1):203–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355711/

36. For S, Sexually N. Rastreio de Infeções Sexualmente Transmissíveis não víricas nos adolescentes : qual o estado da arte INFECTIONS IN ADOLESCENTS : WHAT IS THE STATE OF. 2016;XXV:163–8.

37. Lopes L, Ferro-Rodrigues R, Llobet S, Lito L, Borges-Costa J. Sífilis: Prevalência num Hospital de Lisboa. Acta Med Port [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2020 Dec 30];29(1):52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926899/

38. Díez M, Díaz A. Infecciones de transmisión sexual : epidemiología y control. 2011;58–66.

39. Arando M, Caballero E, Curran A, Armengol P, Barberá MJ, Vall-Mayans M. Las características epidemiológicas y clínicas de la epidemia de sífilis en Barcelona. Actas Dermosifiliogr. 2019;110(10):841–9.

40. Mayor S. Syphilis and gonorrhoea increase sharply in England [Internet]. Vol.

350, BMJ (Clinical research ed.). BMJ; 2015 [cited 2020 Dec 30]. p. h3457. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116688/

41. Petersen J, Gibin M, Sile B, Simms I. Identifying and interpreting spatiotemporal variation in diagnoses of infectious syphilis among men, England: 2009 to 2013. Sex Transm Infect [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Dec 30];92(5):380–6. Available from: https://sti.bmj.com/content/92/5/380

42. Zhang X, Hou F, Li X, Zhou L, Liu Y, Zhang T. Study of surveillance data for class B notifiable disease in China from 2005 to 2014. Int J Infect Dis [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Dec 30];48:7–13. Available from: /pmc/articles/PMC7110548/?report=abstract

43. Sun Y, Guo W, Li G, He S, Lu H. Increased synthetic drug abuse and trends in HIV and syphilis prevalence among female drug users from 2010–2014 from Beijing, China. Int J STD AIDS [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2020 Dec 30];29(1):30–7. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462417715174

44. Hu J, Gu X, Tao X, Qian Y, Babu GR, Wang G, et al. Prevalence and trends of HIV, syphilis, and HCV in migrant and resident men who have sex with men in Shandong, China: Results from a serial cross-sectional study. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Dec 30];12(1). Available from: /pmc/articles/PMC5245858/?report=abstract

45. Health AGD of. Infectious and congenital syphilis notifications associated with an ongoing outbreak in northern Australia.

46. Lucky TTA, Seed CR, Keller A, Lee J, McDonald A, Ismay S, et al. Trends in transfusion-transmissible infections among Australian blood donors from 2005 to 2010. Transfusion [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2020 Dec 30];53(11):2751–62. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/trf.12144

47. Bisseye C, Sanou M, Nagalo BM ariu., Kiba A, Compaoré TR, Tao I, et al. Epidemiology of syphilis in regional blood transfusion centres in Burkina Faso, West Africa. Pan Afr Med J [Internet]. 2013 [cited 2020 Dec 30];16:69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711869/

48. Sarkodie F, Hassall O, Owusu-Dabo E, Owusu-Ofori S, Bates I, Bygbjerg IC, et al. Syphilis screening practices in blood transfusion facilities in Ghana. Int J Infect Dis [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Dec 30];43:90–4. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751240/

49. Shimelis T, Lemma K, Ambachew H, Tadesse E. Syphilis among people with HIV infection in southern Ethiopia: Sero-prevalence and risk factors. BMC Infect Dis [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2020 Dec 30];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884178/

50. Mutagoma M, Nyirazinyoye L, Sebuhoro D, Riedel DJ, Ntaganira J. Syphilis and HIV prevalence and associated factors to their co-infection, hepatitis B and hepatitis C viruses prevalence among female sex workers in Rwanda. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 Jul 28 [cited 2020 Dec 30];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754104/

51. Rebe K, Lewis D, Myer L, De Swardt G, Struthers H, Kamkuemah M, et al. A cross sectional analysis of gonococcal and chlamydial infections among men-who-have-sex-with-men in Cape Town, South Africa. PLoS One [Internet]. 2015 Sep 29 [cited 2020 Dec 30];10(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418464/

52. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. Sex Transm Dis. 2018;45(3):147–51.

53. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient : Facts and controversies. Clin Dermatol [Internet]. 2020;28(5):539–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.012

54. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenberg K. Syphilis and HIV co-infection. Eur J Intern Med [Internet]. 2020;20(1):9–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2008.04.002

55. Woolston S, Cohen SE, Fanfair RN, Lewis SC, Marra CM, Golden MR. A Cluster of Ocular Syphilis Cases-Seattle, Washington, and San Francisco, California, 2014-2015. 2014 [cited 2020 Dec 27]; Available from: http://www.cdc.gov/std/syphilis/

56. Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: Reemergence of an Old Adversary. Ophthalmology. 2006 Nov;113(11):2074–9.

57. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and pregnancy. Birth Defects Res. 2017;109(5):347–52.

58. Silami-lopes VG. Congenital Syphilis in the 21st Century ℭ. Actas Dermo-

Sifiliográficas (English Ed [Internet]. 2020;103(8):679–93. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.09.003

59. Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-meinema D, Dorigo-zetsma JW, Zuiden JM Van, Pajkrt D. Grand Round Congenital syphilis , the great imitator — case report and review. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;20(7):e173–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30268-1

60. Penna GO, Bosco J, Jr S, Gomes MDLS, Fernando G, Pereira M, et al. Dermatological diseases of compulsory notification in Brazil. 2011;86(5):865–77.

61. Brasileira S, Tropical DM, Savi A, Moretti GP, Savi G, Niero CV, et al. Major Article Incidence of congenital syphilis in the South Region of Brazil. 2014;47(April):170–8.

62. Iuri A, Sousa A De. Incidência da sífi lis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família Incidence of congenital syphilis in Brazil and its relationship with the. 2012;46(3):479–86.

63. Simms I, Goh BT, French P, Wallace LA, Irvine N, Thomas DR, et al. A brief recent history of the epidemiology of congenital syphilis in the United Kingdom. Int J STD AIDS. 2018;29(11):1110–9.

64. Walker GJA, Walker DG. Congenital syphilis : A continuing but neglected problem. 2020;(2007):198–206.

65. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. S y p hilis in th e Mo d er n E ra An Update for Physicians. 2020;27(2013):705–22.

66. Beale MA, Marks M, Sahi SK, Tantalo LC, Nori A V., French P, et al. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. Nat Commun [Internet]. 2019;10(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11216-7