

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA DE FAMÍLIA E
COMUNIDADE

CAROLINA SCORTEGAGNA DE CONTI

DESAFIOS, AVANÇOS E EXPECTATIVAS ACERCA DO MANEJO DA
SÍFILIS

PASSO FUNDO, RS

2025

CAROLINA SCORTEGAGNA DE CONTI

**DESAFIOS, AVANÇOS E EXPECTATIVAS ACERCA DO MANEJO DA
SÍFILIS**

Trabalho apresentado à Universidade Federal da
Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Passo Fundo, RS,
como requisito parcial para a conclusão do
Programa de Residência Médica em Medicina de
Família e Comunidade.

Orientador: Prof^a M.a.Laura Guimarães Sandoval de Matos

PASSO FUNDO, RS

2025

RESUMO

A sífilis, infecção bacteriana causada pelo *Treponema pallidum*, persiste como um relevante problema de saúde pública, com expressivo aumento de casos adquiridos, gestacionais e congênitos nos últimos anos. Apesar da meta estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de eliminar a transmissão vertical da doença, o Brasil ainda registra índices preocupantes, revelando fragilidades tanto na assistência quanto na vigilância epidemiológica. Este estudo busca analisar o cenário atual da sífilis no país e no mundo, abordando sua epidemiologia recente, os desafios no diagnóstico e tratamento, além das estratégias para controle e eliminação da sífilis congênita. Trata-se de uma revisão de literatura baseada em dados oficiais, diretrizes nacionais e internacionais e artigos científicos atualizados, obtidos por meio de busca nas bases PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane Library. Os resultados indicam um crescimento contínuo das notificações de sífilis em todas as formas, especialmente após a pandemia de COVID-19, refletindo tanto o aprimoramento da vigilância quanto deficiências na prevenção e no manejo clínico. Dentre os principais obstáculos para a redução dos casos, destacam-se a baixa adesão ao tratamento com penicilina benzatina, a falta de tratamento das parcerias sexuais e as lacunas no conhecimento da população em geral sobre a sífilis e suas consequências. Recentemente, pesquisas têm avaliado o uso de antibióticos alternativos e a profilaxia pós-exposição com doxiciclina. A redução dos casos de sífilis e a eliminação da sífilis congênita são viáveis, mas demandam o fortalecimento da atenção primária, a garantia do tratamento e a implementação de ações intersetoriais contínuas.

Palavras-chave: Sífilis; *Treponema pallidum*; Sífilis congênita; Penicilina; Atenção primária à saúde.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) de evolução crônica e curso sistêmico, causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Apesar de amplamente conhecida e de possuir diagnóstico e tratamento eficazes, a doença permanece como um importante desafio para a saúde pública mundial. Nas últimas décadas, tem-se observado um preocupante aumento das taxas de sífilis adquirida, gestacional e congênita, fenômeno que reflete não apenas avanços na vigilância epidemiológica, mas, sobretudo, fragilidades na prevenção, no rastreamento precoce e na condução terapêutica adequada.

A transmissão sexual constitui a principal via de disseminação, porém a transmissão vertical — da gestante para o feto — representa a forma mais grave da infecção, associando-se a elevadas taxas de morbimortalidade perinatal, incluindo abortamento, óbito fetal, parto prematuro e sequelas neonatais graves. Diante desse impacto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu como meta global a eliminação da transmissão vertical da sífilis. Contudo, o Brasil ainda apresenta índices expressivos, indicando que persistem falhas na assistência pré-natal, no tratamento oportuno das gestantes e de seus parceiros, bem como na garantia de acesso contínuo à penicilina benzatina.

Nesse cenário, compreender a trajetória epidemiológica da sífilis, seus aspectos clínicos e diagnósticos, e as políticas públicas direcionadas ao seu controle é fundamental para aprimorar a prática médica e fortalecer a Atenção Primária à Saúde (APS). Assim, o presente trabalho propõe uma revisão narrativa da literatura sobre a sífilis, com ênfase no contexto brasileiro contemporâneo, buscando contribuir para a reflexão crítica e o aperfeiçoamento das estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

2 JUSTIFICATIVA

A sífilis persiste como um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil e no mundo, mesmo com o acesso a diagnósticos rápidos, tratamentos eficazes e estratégias de prevenção bem estabelecidas. O crescimento significativo dos casos demonstra que o controle da doença vai além das intervenções biomédicas, exigindo a integração de políticas públicas, educação em saúde e o fortalecimento da atenção primária. A persistência de altas taxas de transmissão vertical destaca a necessidade de aprimorar

processos de cuidado, desde a detecção precoce até a adesão ao tratamento e o acompanhamento integral dos pacientes. Esse cenário evidencia a importância de revisar e sistematizar o conhecimento sobre a sífilis, visando embasar práticas clínicas mais seguras e atualizadas, além de subsidiar a formulação de políticas de saúde mais efetivas. Para profissionais em formação, como os residentes médicos, o domínio do manejo diagnóstico e terapêutico da doença é essencial, uma vez que a sífilis está diretamente ligada à qualidade da atenção básica e ao desempenho dos sistemas de saúde. Diante disso, este estudo propõe-se a analisar as estratégias atuais de enfrentamento da sífilis, visando tanto qualificar a prática médica quanto fomentar a reflexão e o aprimoramento contínuo das ações em saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da sífilis, com ênfase no contexto brasileiro, visando compreender os principais desafios e perspectivas para o controle e a eliminação da transmissão vertical da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a etiologia, a história e as principais manifestações clínicas da sífilis e avaliar os dados epidemiológicos recentes da sífilis adquirida, gestacional e congênita no Brasil e no mundo;

Discutir os métodos diagnósticos disponíveis para a sífilis, incluindo algoritmos tradicionais e reversos;

Analisar os esquemas terapêuticos atuais para a sífilis, as alternativas à penicilina, e os desafios relacionados à adesão, resistência antimicrobiana e desabastecimento de medicamentos;

Identificar as barreiras socioeconômicas, culturais e estruturais que impactam o controle da sífilis, especialmente em gestantes, populações vulneráveis e grupos de alto risco;

Apresentar as iniciativas e políticas públicas brasileiras para o enfrentamento da sífilis, além de estratégias de profilaxia e explorar as perspectivas futuras no controle da doença, incluindo pesquisas sobre novas terapias.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, realizado entre 2024 e 2025, com o objetivo de sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a sífilis. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e Google Acadêmico, contemplando publicações disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicadas no período de 2005 a 2025, com exceção da bibliografia utilizada para a elaboração da revisão histórica, para a qual não foi estabelecida restrição temporal. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, incluindo termos relacionados à sífilis, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção, adaptados às especificidades de cada base. Foram incluídos artigos originais, revisões e documentos técnicos pertinentes ao tema, sendo excluídas publicações duplicadas, sem relação direta com o objeto de estudo ou indisponíveis na íntegra. Inicialmente, foram identificados 142 artigos, dos quais 92 foram incluídos no estudo, sendo 14 utilizados na elaboração da revisão histórica e 78 incorporados à revisão narrativa propriamente dita, após a leitura dos títulos, resumos e textos completos. A análise dos estudos foi realizada de forma qualitativa, por meio da organização temática dos achados. Como limitações do método, destacam-se a dependência da qualidade dos estudos incluídos, a heterogeneidade metodológica das publicações analisadas, o possível viés de publicação e a possibilidade de não inclusão de estudos relevantes não identificados pelas estratégias de busca adotadas.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 HISTÓRIA DA SÍFILIS

A história documentada da sífilis é tão fascinante quanto controversa. Existem muitas teorias sobre como ela surgiu, sem que se tenha chegado a um consenso mesmo depois de tantos anos. A primeira hipótese mais conhecida (hipótese “colombiana”) sustenta que a doença era endêmica nas Américas e foi levada para a Europa pela tripulação de Colombo em 1493. A rápida disseminação da sífilis pela Europa naquela época, segundo os defensores dessa teoria, sugere a introdução de uma doença virulenta em uma população que não havia sido previamente exposta e não tinha imunidade a ela

(BAKER; ARMELOGOS, 1988).

Uma segunda teoria, ou teoria “pré-colombiana”, baseia-se no fato de que a literatura médica europeia dos anos 1200 a 1300 descreve certas formas de “lepra” que eram altamente contagiosas, podiam ser transmitidas sexualmente e de mãe para filho no útero. Essa forma de “lepra” poderia ter sido sífilis, erroneamente rotulada (SEFTON, 2001).

Outra teoria (“evolucionária”) se apoia na tese de que as treponematoses já existiriam no território europeu e evoluíram de um único micro-organismo que, com o passar do tempo, foi se diferenciando e respondendo a mudanças no ambiente e fatores sociais – guerras, movimentos populacionais, aumento da promiscuidade – e adquirindo características que aumentaram sua virulência, permitindo a transmissão sexual e o desencadeamento de epidemias (NETO et al., 2009).

Discordâncias acerca da origem da doença à parte, sabe-se que de fato no final do século XV irrompeu na Europa uma epidemia muito grave de sífilis, que eclodiu no exército que o rei francês Carlos VIII liderou contra o Reino de Nápoles em 1494 (ORIEL, 2012).

Em 1495, Marcellus Cumanus, cirurgião veneziano que servia no exército italiano contra os soldados de Carlos VIII relata aspectos clínicos da doença:

Na Itália, no ano de 1495, devido a influências celestiais, uma doença apareceu entre os soldados, caracterizada por uma pequena pústula no prepúcio ou abaixo dele, do tamanho de uma semente de milho. Mais tarde, o paciente desenvolveu dores nas extremidades e as pústulas podiam aparecer por todo o corpo (MILLER, 1930, p. 396).

O também cirurgião militar Alessandro Benedetti (1450-1512) que fazia parte da expedição de Carlos VIII, relatou em 1497, em seu “Diaria de Bello Carolino”, que havia visto pacientes que haviam perdido mãos, pés, olhos e narizes para a doença. A sífilis, relata ele, tornava “o corpo inteiro tão repulsivo de se olhar e causava tão grande sofrimento” (TAMPA et al., 2014).

A sífilis era, em seu início, uma doença de grande gravidade, de disseminação mais rápida e de evolução atípica em comparação com a sífilis atual; os casos fatais não eram raros. Após um período de incubação que variava de 10 a 90 dias após o contato, a doença, assim como a conhecemos hoje, se manifestava como uma úlcera única, indolor e endurecida no local da inoculação. De 40 a 60 dias após o aparecimento da primeira úlcera, o segundo estágio se caracterizava por sintomas generalizados, como febre, dor de cabeça, dor de garganta, lesões na pele, inchaço dos gânglios linfáticos e dores

intensas nos ossos, braços e pernas. Esse período frequentemente terminava em morte (TOGNOTTI, 2009).

Em 1495, a doença propagou-se por toda a Europa continental: estima-se que quase um vigésimo da população estava infectada. Surgiu na França, Alemanha e Suíça em 1495; chegou à Índia em 1498 e à China em 1505. Provavelmente foi introduzida na Inglaterra por membros do exército dissolvido de Carlos VIII em 1497, e no mesmo ano houve um surto na Escócia (TAMPA et al., 2014).

Logo após o início da epidemia, surgiram diversas publicações sobre a doença. Na Itália, o médico Niccolo Leonicino (1428-1524) publicou seu “*Libellus de epidemia, quam vulgo morbum Gallicum vocent*” (Notas sobre a epidemia comumente chamada de doença francesa) em 1497. Ele descreveu as pústulas “primeiro nas partes íntimas, depois no resto do corpo, acompanhadas de grande dor”. Ele acreditava que a doença se devia à ação dos vapores nocivos que se seguiram às chuvas e às graves inundações na Itália em 1494. A natureza, escreveu ele, alivia a corrupção dos humores “enviando material inútil dos órgãos internos para a pele externa ou partes íntimas”. Na Espanha, o também médico Francisco Lopez de Villalobos (1473-1560), escreveu sua obra, “*Tratado sobre las pestíferas Bubas*” em 1498. Ele foi o primeiro a descrever o endurecimento da úlcera primária, registrou detalhadamente as manifestações cutâneas, incluindo as sífilis palmar e plantar, e discutiu as intensas dores ósseas (ORIEL, 2012).

Giovanni de Vigo (1460-1520), cirurgião italiano, em sua obra “*Practica in arte Chirurgica*”, publicada em 1514, estava convencido de que se tratava de uma doença de transmissão sexual e que ocorria através da “cópula de um homem com uma mulher impura, ou o contrário” (SEFTON, 2001).

Em 1527, Jacques de Béthencourt (1477-1527), médico francês, introduziu o termo “doença venérea”. Ele acreditava que, como a doença se originava de “amor ilícito”, deveria ser chamada de *morbus venereus* (doença de Vênus, a deusa do amor na mitologia romana) ou *lues venerea* (doença/praga venérea em latim) (VAZQUEZ-ESPINOSA; LAGANÀ; VAZQUEZ, 2021).

Girolamo Fracastoro (1478-1553), médico e poeta italiano, cunhou o termo “sífilis” em 1530 em sua obra “*Syphilis sive morbus gallicus*”, que pode ser traduzido como “Sífilis, ou a doença francesa”. Ele apresenta Sífilo, um pastor que liderava o rebanho do Rei Alkínoos, personagem da mitologia grega. Em seu conto, Sífilo, furioso com Apolo por secar as árvores e consumir as fontes que alimentavam os rebanhos, jurou não mais adorá-lo. Apolo, ofendido, amaldiçoou as pessoas com uma doença

chamada sífilis, nomeada em homenagem ao pastor infiel (TAMPA et al., 2014).

A palavra sífilis, no entanto, só se tornou de uso geral no século XIX. Antes disso, cada nação a nomeava em homenagem ao país inimigo, refletindo as tensões políticas vigentes na época. Assim, era chamada de “doença francesa” pelos italianos, britânicos e alemães, “doença napolitana” pelos franceses, “doença polonesa” pelos russos, “doença alemã” pelos poloneses, “doença espanhola” pelos portugueses e dinamarqueses, os turcos a chamavam de “doença cristã” e, no Japão, era chamada de “varíola chinesa” (ASFIYA; PINTO; SHENOY, 2018).

O primeiro medicamento administrado para sífilis foi a planta *Guaiacum officinalis* (guaiaco), importada em 1508 da República Dominicana. Seu uso se tornou difundido em 1517. A planta causava sudorese, diarreia e aumento do débito urinário, e era considerada “purificadora do sangue”. Da árvore guaiaco, fazia-se uma decocção, a poção resultante era fervida e o paciente deveria consumir a mistura diariamente durante 30 dias. Antes de beber a poção, o paciente era coberto com cobertores para induzir a transpiração. Após o uso, o paciente deveria repousar em um quarto escuro e quente, seguindo um processo rigoroso de “cura famis” (cura pela fome) (TAMPA et al., 2014).

A partir de 1550, o uso de mercúrio como tratamento da sífilis ganha a cena e o guaiaco se torna um medicamento adjuvante. A introdução do mercúrio no tratamento da sífilis ocorre sob várias formas: pílulas, supositórios, inalações, fumigações, pomadas, sachês e injeções. A mercuroterapia foi acompanhada por complicações dolorosas e fatais. A salivação, um sinal de envenenamento por mercúrio, foi mal interpretada como um sinal terapêutico positivo de resposta ao tratamento pela eliminação de “humores nocivos”. No entanto, a recorrência da sífilis questionou a eficácia terapêutica do mercúrio (KARAMANOU et al., 2013).

Em 1564, o anatomista italiano Gabriele Falloppio (1523-1562) propôs um método para prevenir a transmissão da sífilis: a bainha de linho. A bainha proposta por ele era embebida em uma decocção feita de várias substâncias, entre as quais vinho, guaiaco e mercúrio, e era aplicada no pênis após a relação sexual. A ideia de prevenir uma doença sexualmente transmissível por meio de uma bainha peniana foi consolidada, e a invenção de Falloppio evoluiu ao longo do tempo até o preservativo membranoso do século XVIII, os preservativos de borracha do século XIX e os preservativos sintéticos atuais (TSARAKLIS et al., 2017).

Por muito tempo não houve evolução no tratamento e nas pesquisas acerca da origem da sífilis, até que no dia 3 de Março de 1905, o zoólogo Fritz Schaudinn (1871–

1906) acompanhado do dermatologista Erich Hoffmann (1868–1959) demonstraram a “*Spirochaeta pallida*”, hoje conhecido como *Treponema pallidum* pela primeira vez (WAUGH, 2005).

Pouco tempo depois, em 1910, o arsenobenzol (conhecido como Salvarsan), um composto de arsênio, foi descoberto pelo médico alemão Paul Ehrlich (1854-1915), que recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1908 pela descoberta, a qual permaneceu como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antissifilíticos como primeira escolha. O Neosalvarsan, também um composto de arsênio, foi um medicamento mais seguro, menos tóxico e mais solúvel em água e substituiu o Salvarsan em 1912 como tratamento para sífilis (KARAMANOU et al., 2013).

Em 1921, foi introduzido o uso de bismuto para aumentar a eficácia dos arsênicos. Assim como o arsênio e o mercúrio, porém, o bismuto apresentava certos efeitos colaterais tóxicos. Durante a década de 1920, a terapia padrão para sífilis envolvia injeções semanais de preparações de arsênio, frequentemente alternadas com compostos de mercúrio e bismuto, por um período de um a dois anos (PARASCANDOLA, 2009).

Em 1928, embora Alexander Fleming (1881-1955) tenha descoberto a penicilina, teve dificuldade em isolá-la em grandes quantidades. Foi somente em 1940 que dois cientistas, Howard Florey e Ernst Chain, se interessaram por ela e, com o tempo, conseguiram produzi-la em massa para uso durante a Segunda Guerra Mundial (TAN; TATSUMURA, 2015).

No entanto, foi apenas em 1943 que o médico John Mahoney, testou a penicilina contra a sífilis pela primeira vez. Inicialmente seu estudo clínico foi realizado com quatro pacientes. Os resultados foram promissores o suficiente para levar posteriormente a um ensaio clínico em larga escala e em setembro de 1944, ele publicou um artigo descrevendo seus resultados com mais de 1.400 casos, finalmente confirmando o lugar da penicilina como o tratamento de escolha para a sífilis (PARASCANDOLA, 2009).

5.2 EPIDEMIOLOGIA

A redução global de 90% da incidência de sífilis e a redução dos casos de sífilis congênita para 50 ou menos por 100.000 nascidos vivos em 80% dos países do globo

até 2030 fazem parte das metas e objetivos de saúde definidos pela Organização das Nações Unidas (ONU) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2022).

Segundo dados da OMS, o número estimado de novas infecções por sífilis em adultos de 15 a 49 anos no mundo aumentou em torno de 1 milhão, passando de 7,1 milhões (5,1 a 9,1 milhões) em 2020 para 8,0 milhões (5,6 a 10,4 milhões) em 2022, sendo a região das Américas a responsável por 42% de todos os novos casos globais naquele ano (OMS, 2024a). Na Europa, os dados mais recentes (2022) registraram 35.391 casos confirmados de sífilis adquirida, correspondendo a 8,5 casos por 100 mil habitantes, dos quais 2.540 ocorreram na Itália (4,3/100 mil habitantes) (SALOMÈ et al., 2024).

Essa tendência se reflete na prevalência de sífilis em gestantes, que quase dobrou no continente americano entre 2016 (0,7%) e 2022 (1,3%). Como consequência, a taxa estimada de sífilis congênita na região atingiu 4,98 casos por 1.000 nascidos vivos em 2022 — valor dez vezes superior à meta estabelecida para 2030 (OMS, 2024). Nos Estados Unidos, de 2016 a 2022, a taxa de sífilis gestacional aumentou 222%, chegando a 280,4 por 100.000 nascimentos em 2022. As taxas anuais aumentaram progressivamente a cada ano durante esse período, variando em 15% de 2017 (101,3) a 2018 (116,7) e em 32% de 2021 (212,6) a 2022 (280,4) (GREGORY; ELY, 2024).

Estima-se que sete em cada mil gestantes no mundo sejam diagnosticadas com sífilis anualmente, com maior incidência na África Subsaariana. Essa prevalência gestacional resulta em uma taxa global de 473 casos de sífilis congênita por 100 mil nascidos vivos, totalizando 661 mil casos e cerca de 355 mil desfechos adversos — incluindo 143 mil óbitos fetais e natimortos, 61 mil óbitos neonatais, 41 mil partos prematuros e 109 mil recém-nascidos com sífilis congênita sintomática. (SALOMÈ et al., 2024). A OMS estimou 700.000 novos casos de sífilis congênita apenas no ano de 2022 (OMS, 2022).

Na Europa, segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, após um pico em 2019 com 73 casos (1,9/100 mil nascidos vivos), houve redução dos registros de sífilis congênita, embora haja suspeita de subnotificação. Em 2021, foram relatados 47 casos em 23 países da União Europeia, com taxa geral de 1,8 por 100 mil nascidos vivos, variando de 0,3 na Polônia (1 caso) a 22,2 na Bulgária (13 casos) (SALOMÈ et al., 2024). De acordo com a OMS, a sífilis congênita é a segunda principal causa de natimortos no mundo, ficando atrás apenas da malária.[6] Entre as infecções transmitidas verticalmente, destaca-se como a mais prevalente de todas,

superando inclusive os casos de infecção congênita pelo HIV (SILVA et al., 2021).

No Brasil, a sífilis é uma doença de notificação compulsória semanal, sendo a forma congênita a primeira a ser incluída, por meio da Portaria nº 542, em 22 de dezembro de 1986 (BRASIL, 1986). Passados 19 anos, a sífilis gestacional também tornou-se de notificação compulsória em 14 de julho de 2005, pela Portaria nº 33 (BRASIL, 2005), e, por fim, a adquirida por intermédio da Portaria nº 2.472 de 31 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010). Todo caso confirmado deve ser comunicado à Vigilância Epidemiológica em até sete dias. O registro é realizado por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), mediante o preenchimento das fichas específicas de notificação e investigação. Esse processo é essencial para o monitoramento da doença, a avaliação das estratégias de controle e a eliminação da transmissão vertical. Os dados coletados pelo Sinan devem ser analisados periodicamente, de forma a subsidiar a tomada de decisão dos gestores em saúde.

De acordo com dados do DATASUS, em 2019 foram notificados 166.317 casos de sífilis adquirida, dos quais 59,99% ocorreram em homens. No ano seguinte, observou-se uma redução expressiva, totalizando 127.438 notificações (62,82% em homens) — queda muito provavelmente associada aos impactos da pandemia de COVID-19. A partir de 2021, as notificações voltaram a crescer, com 171.189 casos (62,68% em homens), mantendo tendência ascendente nos anos seguintes: 219.030 registros em 2022 (61,42% em homens) e 249.021 em 2023 (60,82% em homens). Esses números evidenciam não apenas a retomada das ações de vigilância e testagem após o período crítico da pandemia, mas também o desafio persistente de conter a transmissão da doença na população geral (BRASIL, [s.d.]b).

No caso da sífilis em gestantes, a tendência observada foi diferente. Entre 2019 e 2020, os números apresentaram um discreto aumento — de 64.619 para 66.104 casos. A partir de 2021, porém, verificou-se um crescimento significativo, com 75.373 notificações, seguido de 84.194 em 2022 e 86.111 em 2023. Esses dados indicam uma ampliação no diagnóstico durante o pré-natal, mas também revelam a necessidade de aprimorar as estratégias de prevenção e tratamento durante a gestação (BRASIL, [s.d.]d). A sífilis congênita, por sua vez, acompanhou o comportamento da forma adquirida. Os casos caíram de 25.392 em 2019 para 23.436 em 2020, voltando a crescer de forma expressiva em 2021 (27.104 casos) e apresentando leve redução nos anos seguintes — 26.513 em 2022 e 25.002 em 2023 (BRASIL, [s.d.]c).

A proporção entre sífilis congênita e sífilis gestacional caiu de 39,3% em 2019

para 35,5% em 2020, subindo ligeiramente para 36% em 2021, e desde então mantendo trajetória decrescente: 31,5% em 2022 e 29,0% em 2023. Apesar dessa redução, os números ainda estão muito acima do aceitável.

A incidência de sífilis congênita por 100 mil nascidos vivos (BRASIL, [s.d.]a), cuja meta estabelecida pela OMS para eliminação da transmissão vertical é de 50 casos (OPAS, 2024), apresentou 891 casos em 2019, caindo para 858 em 2020, mas voltando a subir para 1.011 em 2021 e 1.034 em 2022, com leve redução em 2023 (964 casos). Este último valor representa um número 19,3 vezes superior à meta internacional, revelando a magnitude do problema. Uma forma mais ilustrativa para avaliar a incidência da sífilis congênita em nosso país, é analisar o número de casos em relação a 1.000 nascidos vivos, sendo de 8,9 casos no ano de 2019, com queda discreta para 8,6 casos em 2020 e posterior aumento nos anos seguintes, atingindo o número de 10,1 em 2021 e 10,3 em 2022. Finalmente, em 2023, observa-se nova queda para 9,6 casos por 1.000 nascidos vivos.

Entre 2019 e 2023, o Brasil acumulou 929.649 casos de sífilis adquirida e 371.568 casos de sífilis em gestantes, segundo o Sinan. A análise da escolaridade dos indivíduos acometidos permite compreender como o nível de instrução influencia a vulnerabilidade à infecção, reforçando a importância da educação em saúde como instrumento fundamental na prevenção da sífilis e de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). No caso da sífilis adquirida, 35,9% dos registros não continham informação sobre escolaridade. Entre os casos com informação disponível, a maior proporção foi observada entre pessoas com ensino médio completo (22,6%), seguidas por aquelas com ensino médio incompleto (9,4%) e ensino fundamental incompleto (8,6%). Já indivíduos com ensino superior completo ou incompleto representaram apenas 8,9% dos casos. Esses achados indicam que a maior parte das notificações está concentrada entre indivíduos com escolaridade até o nível médio, o que reflete a necessidade de fortalecer as ações educativas e preventivas voltadas a esse público. De modo semelhante, entre as gestantes notificadas no mesmo período, 26,7% dos registros careciam de informação sobre escolaridade. Dentre as notificações completas, os maiores índices ocorreram entre mulheres com ensino médio completo (19,9%), ensino fundamental incompleto (15,8%) e ensino médio incompleto (11,6%). As gestantes com ensino superior (completo ou incompleto) representaram 11,4% do total (BRASIL, [s.d.]b; BRASIL, [s.d.]d).

Esses resultados evidenciam que, tanto na população geral quanto entre

gestantes, a sífilis é mais prevalente em indivíduos com níveis intermediários de escolaridade, especialmente entre aqueles que concluíram ou não completaram o ensino médio. Essa distribuição sugere que ainda existem desigualdades de acesso à informação, aos serviços de saúde e à educação sexual de qualidade, fatores determinantes para a prevenção da infecção. Por outro lado, a menor incidência entre pessoas com ensino superior reforça a relação entre maior nível educacional, maior acesso à informação e adoção de práticas preventivas.

Os dados de 2024 relativos às notificações de sífilis adquirida, gestacional e congênita ainda estão sendo alimentados ao Sinan, motivo pelo qual não serão acrescentados na presente revisão.

Em consonância com o apresentado, o mais recente Boletim Epidemiológico de Sífilis, publicado em outubro de 2024 pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2024j), revela o cenário de crescimento contínuo das notificações de sífilis adquirida e em gestantes no Brasil, com 242.826 casos de sífilis adquirida em 2023, correspondendo a 113,8 casos por 100 mil habitantes, e 86.111 casos em gestantes, o que representa 34 casos por 1.000 nascidos vivos. Já a sífilis congênita apresentou 25.002 registros, com incidência de 9,9 por 1.000 nascidos vivos, mantendo estabilidade nos últimos três anos e redução de 1.511 casos em relação a 2022.

Inserida no contexto da certificação subnacional da eliminação da transmissão vertical (BRASIL, 2024c), a sífilis passou a ser oficialmente incluída no processo a partir de 2022, ampliando o escopo das políticas de prevenção que até então focavam prioritariamente no HIV. Entre 2022 e 2024, observou-se um crescimento expressivo na adesão de municípios e estados ao processo de certificação. Em 2024, dois municípios receberam a certificação de eliminação da transmissão vertical da sífilis (Toledo, no Paraná e Luís Eduardo Magalhães, na Bahia) e 26 municípios foram certificados com o selo de boas práticas relacionadas à sífilis, concedidos a locais que demonstraram avanços significativos na vigilância epidemiológica, na ampliação da testagem e no tratamento oportuno de gestantes e parceiros (BRASIL, 2024b). Os critérios de certificação consideram indicadores de impacto e processo, como a redução da taxa de incidência de sífilis congênita para menos de 0,5 caso por 1.000 nascidos vivos, a cobertura de testagem de gestantes superior a 95% e a garantia de tratamento adequado com penicilina tanto para a gestante quanto para o parceiro sexual. Esses parâmetros seguem as metas internacionais da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da OMS.

5.3 PATOGÊNESE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica provocada pelo *Treponema pallidum*, uma espiroqueta gram-negativa, anaeróbia facultativa e catalase negativa, exclusiva do ser humano. A transmissão ocorre por contato sexual (oral, vaginal ou anal), transfusão sanguínea ou via vertical, da mãe para o feto. Por apresentar formato espiralado, o microrganismo realiza movimentos helicoidais característicos que favorecem sua penetração nos tecidos do hospedeiro. Após atravessar o epitélio, multiplica-se localmente e alcança os vasos linfáticos e a corrente sanguínea (EDMONDSON; HU; NORRIS, 2018). Nesse processo de invasão, essa bactéria extracelular evita o reconhecimento e a adequação das respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro devido à baixa expressão de proteínas na membrana plasmática e à ausência de lipopolissacarídeos (glicolipídeos altamente pró-inflamatórios encontrados em bactérias gram-negativas) e expressão de lipoproteínas capazes de ativar macrófagos e células dendríticas. Sua motilidade, capacidade de aderência celular e quimiotaxia contribuem para a virulência, possibilitando alta capacidade de invasão, rápida fixação em superfícies celulares e penetração nas junções endoteliais e tecidos (RADOLF et al., 2016).

A sífilis pode ser classificada de diferentes formas, conforme o tempo de evolução — recente (até um ano de infecção) e tardia (após um ano) — ou de acordo com os estágios clínicos: primário, secundário, latente e terciário (TALHARI et al., 2025). Após um período de incubação que varia de três a 90 dias (média de três semanas), durante o qual as espiroquetas já são transmitidas pelo sangue, a doença inicia-se na fase primária com o aparecimento da lesão característica no local da inoculação, conhecida como cancro. Essas lesões são classicamente ulcerativas, endurecidas e indolores, com bordas elevadas e base limpa. As úlceras podem ser de coloração rósea, avermelhada ou acinzentada, medem de 0,5 a 3 cm e secretam discreto exsudato seroso. Mesmo sem tratamento, o cancro tende a regredir espontaneamente em duas a oito semanas, sem deixar cicatrizes. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e, embora predominem na região genital, podem surgir em qualquer área exposta à inoculação. Até 80% dos pacientes apresentarão linfadenopatia regional indolor concomitante (WHITING; SCHWARTZMAN; KHACHEMOUNE, 2023).

A sífilis secundária é notoriamente multifacetada, apresentando-se com uma ampla gama de sinais e sintomas sutis que mimetizam outras doenças. Este estágio está

associado à maior incidência de espiroquetemia, às maiores cargas treponêmicas no sangue e nos tecidos e aos maiores títulos em testes sorodiagnósticos. As manifestações clínicas são causadas pela disseminação hematogênica e linfática de espiroquetas e consistem em lesões mucocutâneas localizadas ou difusas, frequentemente acompanhadas de linfadenopatia generalizada, com linfonodos discretos, elásticos e tipicamente indolores e não supurativos. Outros sinais sistêmicos menos comuns incluem mal-estar, dor de garganta, mialgias, perda de peso e febre baixa (SADOOGHI; STARY; WOLF, 2023). As manifestações mucocutâneas da sífilis, além do cancro da sífilis primária, são denominadas “sífilides”. O primeiro sinal é uma erupção macular transitória denominada “roséola sífilítica”, que dura poucos dias e apresenta padrão difuso e simétrico no tronco e extremidades, incluindo as palmas das mãos e plantas dos pés, com máculas ou pápulas de coloração marrom-avermelhada e escamosas, usualmente não pruriginosas (TALHARI et al., 2025). As erupções podem ser discretas e, muitas vezes, passam despercebidas por pacientes e profissionais de saúde. Fiel à denominação de “grande imitadora”, a erupção mucocutânea da sífilis secundária frequentemente se desvia dessa morfologia clássica, apresentando padrões psoriasiformes, foliculares, pustulosos, liquenoides, nodulares ou anulares. Uma pequena porcentagem dos pacientes nesta fase desenvolvem infecção em folículos capilares que resultam em alopecia (WHITING; SCHWARTZMAN; KHACHEMOUNE, 2023). Placas mucosas e condiloma plano (condiloma lata) são sífilides altamente infecciosas que podem ocorrer em cerca de 6% a 23% dos pacientes com sífilis secundária. As placas mucosas consistem em erosões exsudativas, ovais, bem delimitadas e com bordas eritematosas, encontradas principalmente na língua, mucosa bucal e lábios. O condiloma lata frequentemente se apresenta em áreas intertriginosas, como os genitais e o ânus mas também pode ocorrer em áreas como axilas, sulcos nasolabiais, cicatriz umbilical, espaço interdigital, palato, tornozelos e pescoço. Estas lesões apresentam-se na forma de pápulas ou placas hipertróficas, bem delimitadas e de topo achatado podendo ser confundidas com condilomas acuminados causados pelo papilomavírus humano (HPV), podendo ser dolorosos e também apresentar-se como lesões múltiplas, especialmente em pacientes vivendo com HIV (POURANG et al., 2021).

Após semanas a meses, o paciente entra em um período de latência durante o qual, na ausência de recidiva clínica, o diagnóstico só pode ser feito por meio de testes sorológicos. A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio, que se subdivide em

latente recente (até um ano de infecção) e latente tardia (mais de um ano) (BRASIL, 2022b). Após um período de anos ou mesmo décadas, cerca de 15% a 25% das infecções não tratadas desenvolverão uma das síndromes recrudescentes, coletivamente designadas como sífilis terciária: sífilis cardiovascular, gomas ‘benignas’, e neurosífilis. A forma cardiovascular manifesta-se mais frequentemente como aneurisma da aorta ascendente, insuficiência valvar aórtica ou doença arterial coronariana. Gomas (tumorações com tendência a liquefação) podem ocorrer em praticamente qualquer local e são processos granulomatosos reativos que levam a sintomas como resultado de seu efeito de massa ou inflamação local (HOOK, 2017).

O envolvimento neurológico assintomático ou sintomático pode ocorrer durante qualquer estágio da sífilis. A invasão do sistema nervoso central (SNC) por treponemas é acompanhada por achados anormais no líquido cefalorraquidiano (LCR) em até 50% das pessoas após a infecção inicial, mesmo na ausência de características clínicas (denominada neurosífilis assintomática). Essas anormalidades no LCR geralmente se resolvem após o tratamento recomendado para sífilis precoce (SALOMÈ et al., 2024).

As manifestações terciárias da neurosífilis sintomática podem ser meningovasculares, levando à trombose e infarto cerebral, ou parenquimatosas, resultando em paresia geral ou tabes dorsalis. A paresia geral é o resultado de meningoencefalite crônica de evolução lenta. O início pode ser insidioso, com sintomas de demência, labilidade emocional e uma série de manifestações psiquiátricas, podendo progredir ao longo do tempo até que o paciente fique acamado. A forma tabética, por sua vez, resulta da degeneração crônica das raízes e colunas posteriores da medula espinhal, cursando com ataxia, parestesias, perda sensorial e abolição de reflexos tendinosos profundos (HAMILL; GHANEM; TUDDENHAM, 2024). A sífilis ocular e a sífilis ótica são consideradas um subconjunto da neurosífilis. O comprometimento ocular pode acometer qualquer estrutura, mas com maior frequência provoca uveíte posterior ou panuveíte, cursando com dor, fotofobia, moscas volantes, aumento da pressão ocular e perda visual, bilateral em até metade dos casos. Com a otossífilis, as pessoas frequentemente apresentam perda auditiva neurosensorial e podem também apresentar zumbido, nistagmo e anormalidades vestibulares, incluindo vertigem, problemas de equilíbrio e instabilidade da marcha (MARTINS et al., 2024).

A transmissão materno-fetal da sífilis ocorre tipicamente durante a gestação por meio da passagem transplacentária do *Treponema pallidum*. Essa transmissão pode ocorrer em qualquer trimestre, predominantemente durante infecções maternas

disseminadas. Raramente, a infecção neonatal resulta da exposição a lesões genitais sífilíticas durante o parto (STAFFORD; WORKOWSKI; BACHMANN, 2024). A probabilidade de transmissão está diretamente correlacionada tanto com o estágio da sífilis materna durante a gravidez quanto com o momento da aquisição da infecção durante a gravidez. Em mães não tratadas com sífilis primária ou secundária durante o terceiro trimestre, a taxa de transmissão vertical varia de 60% a 100%; nos estágios latentes, essa taxa é de cerca de 40% na infecção recente e inferior a 8% na infecção tardia. Não há evidências de transmissão da infecção pelo leite materno, embora o contato direto com feridas ou lesões cutâneas envolvendo o mamilo, aréola ou tecido mamário durante a amamentação ou a ordenha possam representar risco. Portanto, a amamentação não é contraindicada na sífilis perinatal, desde que não haja lesões na mama (SALOMÈ et al., 2024). Em mulheres com sífilis precoce não tratada, cerca de 40% das gestações evoluem com aborto espontâneo. Na ausência de tratamento eficaz, estima-se que 11% resultem em morte fetal a termo, 13% em parto prematuro ou baixo peso ao nascer, e pelo menos 20% dos recém-nascidos apresentem sinais de sífilis congênita (BRASIL, 2022b).

A sífilis congênita é classificada em precoce e tardia conforme o início dos sintomas clínicos. Alterações placentárias, como aumento de espessura, tamanho e palidez, além de focos de necrose semelhantes a abscessos na geleia de Wharton, podem ser observadas ao nascimento (SALOMÈ et al., 2024). Os primeiros sinais da sífilis congênita precoce aparecem usualmente entre a quarta e a oitava semanas de vida e incluem rinite persistente (coriza serossanguinolenta), erupção cutânea vesicobolhosa ou maculopapular e linfadenopatia generalizada indolor. Condilomas, placas mucosas e fissuras também podem ser observados em locais de membranas mucosas, semelhantes às lesões cutâneas encontradas em adultos infectados (WHITING; SCHWARTZMAN; KHACHEMOUNE, 2023). Bebês com sífilis congênita podem apresentar envolvimento do sistema esquelético na forma de osteocondrite ou periostite, com ou sem pseudoparalisia de Parrot (diminuição da amplitude de movimento devido à periostite dolorosa). O sistema nervoso central pode ser afetado, levando a meningite, convulsões e encefalopatia hipóxico-isquêmica. Outros achados incluem hipertensão pulmonar persistente, coagulação intravascular disseminada, hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia e colestase (SANKARAN; PARTRIDGE; LAKSHMINRUSIMHA, 2023).

Bebês assintomáticos não tratados com infecção por sífilis congênita podem

apresentar características clínicas após os 2 anos de idade, resultando em sífilis congênita tardia. Nesse estágio, as lesões tornam-se irreversíveis e incluem ceratite intersticial, perda auditiva neurossensorial e dentes de Hutchinson (STAFFORD; WORKOWSKI; BACHMANN, 2024). Além disso, podem desenvolver tibia em “lâmina de sabre” (curvatura anterior acentuada da tibia), fronte olímpica (aspecto abaulado da fronte causado pelo espessamento dos ossos do crânio), nariz em sela (ponte nasal afundada pela destruição da cartilagem nasal), molares em amoreira (cúspides rudimentares nos primeiros molares), mandíbula curta, “palato em ogiva” (arco palatino elevado), articulações de Clutton (sinovite e edema indolor e simétrico de articulações, notadamente joelhos), atrasos no desenvolvimento e dificuldades no aprendizado (SANKARAN; PARTRIDGE; LAKSHMINRUSIMHA, 2023).

Algumas manifestações podem ser prevenidas por meio do tratamento materno durante a gestação ou do tratamento da criança nos primeiros três meses de vida. Outras, porém, como ceratite intersticial, articulações de Clutton e surdez neurossensorial podem ocorrer e progredir, a despeito de terapêutica apropriada (DOMINGUES et al., 2021).

5.4 DIAGNÓSTICO

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento de ISTs, incluindo sífilis, em indivíduos assintomáticos, com periodicidade que varia conforme características populacionais específicas. Adolescentes e jovens com até 30 anos devem ser rastreados anualmente. Populações com maior risco de exposição ou contágio — como gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, travestis e transexuais, pessoas que fazem uso abusivo de álcool e outras drogas, pessoas vivendo com HIV (PVHIV), indivíduos que praticam sexo anal receptivo sem preservativo e pessoas privadas de liberdade — devem ser rastreadas semestralmente. Usuários de Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV devem realizar testes a cada três meses. Pacientes vítimas de violência sexual e pessoas com indicação de Profilaxia Pós-Exposição (PEP) ao HIV devem ser testados no atendimento inicial e novamente entre 4 e 6 semanas após a exposição. De acordo com o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com ISTs, lançado no ano de 2022, gestantes devem realizar o exame na primeira consulta do pré-natal (preferencialmente no 1º trimestre), no início do 3º trimestre (28ª semana) e no

momento do parto, ou em caso de aborto ou natimorto, independentemente de exames anteriores. Por fim, pessoas com diagnóstico de outras IST devem ser testadas para sífilis no momento do diagnóstico e novamente de 4 a 6 semanas depois (BRASIL, 2022b).

O diagnóstico da sífilis requer a correlação entre dados clínicos, resultados laboratoriais, histórico de infecções anteriores, registro de tratamentos recentes e investigação de situações de exposição ao risco. A positividade dos testes varia conforme a capacidade individual de produção de anticorpos, o estágio da infecção e o tipo de exame utilizado (GASPAR et al., 2021). Alguns testes permitem a detecção direta do *Treponema pallidum* em amostras coletadas de lesões primárias ou secundárias, utilizando exsudato seroso, biópsias ou aspirado de linfonodos. Entre os métodos diretos mais conhecidos estão a microscopia de campo escuro, a coloração por imunofluorescência direta, a microscopia com material corado e a amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) (CAO et al., 2017). Dentre esses, a microscopia de campo escuro é considerada o exame de detecção direta de escolha, por apresentar melhor desempenho e maior viabilidade de implantação. Apesar do baixo custo, o método requer técnicos capacitados e experientes para a visualização de treponemas na lâmina e uso de microscópio específico, e a sensibilidade depende diretamente da habilidade do profissional (BRASIL, 2021).

Os testes imunológicos, por sua vez, detectam anticorpos produzidos pelo hospedeiro em resposta à infecção. São classificados em testes não treponêmicos e treponêmicos (CAO et al., 2017). Os treponêmicos identificam anticorpos IgM e IgG específicos contra componentes do *T. pallidum* e são os primeiros a apresentar positividade após a infecção (BRASIL, 2021). Os anticorpos IgM surgem de duas a três semanas após o contágio, seguidos dos IgG, que permanecem detectáveis por toda a vida, mesmo após tratamento adequado (cicatriz sorológica). Assim, os testes treponêmicos confirmam exposição prévia, mas não permitem definir infectividade ou necessidade de tratamento sem correlação clínica e laboratorial adicional (CAO et al., 2017).

Os testes treponêmicos mais conhecidos e utilizados são o teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção (FTAAbs), teste imunoenzimático (ELISA), ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente (EQL), testes de hemaglutinação e aglutinação (ensaio de hemaglutinação para *Treponema pallidum* (TPHA), ensaio de microhemaglutinação (MHA-TP) e o ensaio de aglutinação passiva

de partículas para *Treponema pallidum* (TPPA)) e Testes Rápidos (TR) treponêmicos (BRASIL, 2021). Estes últimos se destacam pela praticidade, rapidez e aplicabilidade em contextos de atenção primária, maternidades e regiões de difícil acesso a laboratórios, fornecendo resultados em até 30 minutos e reduzindo a perda de seguimento do paciente. No Brasil, a legislação permite que enfermeiros habilitados realizem TR para sífilis, solicitem exames confirmatórios (COFEN, 2016) e administrem tratamento com penicilina (COFEN, 2017). Existem testes rápidos imunocromatográficos de marcador único e aqueles que detectam múltiplos marcadores, como os TR Duo para detecção simultânea de anticorpos anti-HIV e anti-*Treponema pallidum* em um mesmo dispositivo de teste. Estudos indicam que esses testes combinados apresentam sensibilidade e especificidade equivalentes aos de marcador único (BRASIL, 2021).

Os testes não treponêmicos, por outro lado, detectam anticorpos anticardiolipínicos (IgM e IgG). A cardiolipina consiste em material liberado pelas células humanas danificadas em decorrência da sífilis, e também pelo treponema durante a sua destruição no organismo. São exames semiquantitativos, e as amostras reagentes precisam ser diluídas, com emissão do resultado conforme última titulação com reatividade (ex.: 4, 8, 16...) ou diluição (ex.: 1:4, 1:8, 1:16...). São utilizados tanto para diagnóstico inicial quanto para monitoramento terapêutico e controle de cura, por meio da comparação dos títulos séricos antes e após o tratamento. Uma queda de duas ou mais diluições (por exemplo, de 1:16 para 1:4) é indicativa de resposta adequada (GASPAR et al., 2021). Existem quatro tipos de testes não treponêmicos: o VDRL (do inglês Venereal Disease Research Laboratory), o RPR (do inglês Rapid Plasmatic Reagin), o USR (do inglês Unheated Serum Reagin) e o TRUST (do inglês Tolidine Red Unheated Serum Test). Uma amostra analisada por meio de testes de diferentes fabricantes ou plataformas pode apresentar variação no título de até uma diluição para mais ou para menos, sem que isso represente erro. Essa diferença também pode resultar da subjetividade na leitura dos testes, uma vez que depende da interpretação do profissional que os executa (BRASIL, 2021). A positividade dos testes não treponêmicos tende a ser reduzida na sífilis primária, latente tardia e terciária, pois se tornam reagentes apenas após cerca de seis semanas da infecção. A negatificação (sororeversão) é mais frequente quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente. Quanto mais tardio for o tratamento, maior é a chance de o teste não treponêmico permanecer com títulos baixos (por exemplo, 1:2 ou 1:4) sem que isso

indique necessidade de retratamento. A manutenção de resultados reagentes nesses testes após um tratamento adequado, acompanhado de redução prévia da titulação em pelo menos duas diluições e na ausência de nova exposição ao risco durante o período avaliado, é a denominada “cicatriz sorológica” e não constitui falha terapêutica (GASPAR et al., 2021).

Frequentemente, diferenciar reinfecção, reativação e cicatriz sorológica é desafiador, sendo essencial avaliar a presença de sinais e sintomas clínicos novos, possível reexposição, o histórico de tratamento (duração, adesão e medicação utilizada) e os exames laboratoriais anteriores. A ausência de redução de pelo menos duas diluições nos títulos sorológicos em um período de seis meses, no caso da sífilis recente, ou de doze meses, para a sífilis tardia é considerada critério para retratamento, bem como o aumento de duas ou mais diluições (BRASIL, 2022b). A avaliação da resposta terapêutica da sífilis na gestante considera também como resposta imunológica adequada a redução da titulação do teste não treponêmico em pelo menos duas diluições em até três meses, ou em quatro diluições em até seis meses após o término do tratamento (por exemplo: antes, 1:16; depois, $\leq$ 1:4). Após o tratamento adequado, é comum observar estabilidade dos títulos nos testes não treponêmicos quando o valor inicial é menor ou igual a 1:4. Ressalta-se, ainda, que o período de acompanhamento durante a gestação pode ser insuficiente para evidenciar a queda da titulação nesses testes. Nas testagens mensais das gestantes o objetivo principal não é avaliar a diminuição dos títulos, mas detectar um possível aumento de duas diluições, o que poderia indicar reinfecção ou reativação da doença (BRASIL, 2022a).

Nos casos em que não ocorra a redução esperada na população em geral, a investigação de neurosífilis por punção lombar é indicada quando não houver nova exposição sexual que explique a reinfecção. Para PVHIV, essa investigação é recomendada em todos os casos de retratamento, independentemente de nova exposição (BRASIL, 2022b). Resultados falsos positivos dos testes não treponêmicos podem ocorrer devido à produção de anticorpos anticardiolipínicos em outras condições, como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica, malária e hanseníase (GASPAR et al., 2021). Já os falsos negativos estão frequentemente associados ao efeito prozona, caracterizado pelo bloqueio antigênico decorrente de alta concentração de anticorpos, especialmente em casos de sífilis secundária, coinfeção por HIV e gestação (CARVALHO; AQUINO; CARDOSO, 2023). A incidência documentada desse fenômeno varia entre 0,2% e 2%, podendo ser superior em pessoas com HIV (SIDANA

et al., 2011). Considerando esse efeito e a relevância da sífilis gestacional, duas abordagens de rastreio são indicadas, principalmente nessa população: o algoritmo tradicional, que inicia com teste não treponêmico seguido de confirmação treponêmica, e o algoritmo reverso, que segue a ordem inversa. Nas situações em que há discordância entre o resultado dos dois testes a amostra deve ser submetida a um terceiro teste de metodologia treponêmica diferente do teste anteriormente realizado. Ambos os algoritmos são confiáveis, com o tradicional sendo mais econômico e adequado a contextos de baixa incidência, e o reverso oferecendo maior sensibilidade e melhorando as chances de detecção de sífilis latente e primária precoce. A parceria sexual também deve ser testada, conforme indicações do pré-natal do parceiro (DE BRITO PINTO et al., 2022).

Em 2024, a Nota Técnica nº 6/2024 passou a recomendar o uso prioritário do “Teste Duo HIV/Sífilis” no rastreio de gestantes durante o pré-natal, substituindo a utilização de dois TR distintos. Essa estratégia amplia a cobertura e o acesso ao diagnóstico e tratamento, simplificando o processo por meio de uma única coleta de amostra digital. É importante destacar que testes do tipo Duo não devem ser utilizados em PVHIV com diagnóstico prévio, pois a supressão viral decorrente da terapia antirretroviral (TARV) pode reduzir a concentração de anticorpos, levando a resultados não reagentes. Ademais, como os testes treponêmicos permanecem reagentes na maioria dos casos tratados (cicatriz sorológica), o rastreio em gestantes com histórico de sífilis deve iniciar-se com testes não treponêmicos, e a triagem para HIV deve ser feita com testes rápidos específicos para HIV (BRASIL, 2024).

Para o diagnóstico da sífilis congênita, deve-se avaliar a história clínico-epidemiológica da mãe, realizar exame físico detalhado da criança e avaliar os resultados dos testes laboratoriais e dos exames radiológicos. Entre as evidências clínicas mais frequentes encontradas em RN com sífilis encontram-se hidropisia não imune, icterícia colestática, hiperbilirrubinemia direta, hepatoesplenomegalia, rinite, exantema cutâneo e pseudoparalisia de extremidades (CAO et al., 2017). A presença de sinais ou sintomas em recém-nascidos classifica a criança como portadora de sífilis congênita sintomática, exigindo notificação compulsória e início imediato do tratamento (BRASIL, 2022a), no entanto, a forma assintomática é extremamente comum.

Quando houver histórico de sífilis em gestante, independentemente do tratamento, devem-se comparar os resultados de testes não treponêmicos em sangue periférico do recém-nascido e da mãe, coletados simultaneamente e utilizando-se o

mesmo método. Os testes não treponêmicos do recém-nascido não devem ser realizados com amostra de cordão umbilical, dada a mistura do sangue do recém-nascido com o materno. Nos casos em que o recém-nascido apresente sinais clínicos sugestivos, também podem ser realizados exames diretos para pesquisa do *T. pallidum* em material proveniente de lesões cutâneo-mucosas, secreção nasal, biópsia ou, quando for o caso, material obtido por necropsia (GASPAR et al., 2021). Testes treponêmicos neonatais são indicados a partir dos 18 meses de idade; antes desse período, os anticorpos IgG maternos contra *Treponema pallidum* são transferidos passivamente pela placenta e podem persistir, levando a resultados falsamente positivos (CAO et al., 2017).

Um título não treponêmico no recém-nascido duas diluições maior que o materno (por exemplo, título materno 1:4 e neonatal $\geq$ 1:16) é sugestivo de infecção congênita, embora a ausência desse achado não exclua o diagnóstico. Mesmo quando os títulos da criança são iguais ou inferiores aos da mãe, não se pode descartar a doença, o que ressalta a importância de uma avaliação clínica e laboratorial minuciosa. Estudos demonstram que menos de 30% dos casos apresentam títulos superiores aos maternos, evidenciando a necessidade de acompanhamento rigoroso e contínuo dessas crianças (BRASIL, 2022a). O seguimento sorológico com teste não treponêmico deve ocorrer aos 1, 3, 6, 12 e 18 meses de vida, podendo ser encerrado após dois resultados consecutivos não reagentes ou queda de título em duas diluições. O seguimento clínico e laboratorial é fundamental tanto para crianças expostas quanto para aquelas com sífilis congênita confirmada. Espera-se que os títulos declinem aos 3 meses e se tornem não reagentes aos 6 meses nos casos em que não ocorreu infecção ou em que o tratamento foi realizado adequadamente. Em casos de elevação ou persistência dos títulos, é necessária reavaliação e retratamento (BRASIL, 2021). O acompanhamento também deve incluir consultas oftalmológicas, audiológicas e neurológicas semestrais por dois anos, com foco na detecção precoce de anomalias visuais, auditivas e no desenvolvimento neuropsicomotor. O tratamento adequado nos três primeiros meses de vida previne parte das manifestações clínicas, mas alterações como ceratite intersticial e deformidades ósseas (ex.: tíbia em “lâmina de sabre”) podem persistir ou progredir mesmo após a terapia. A realização de radiografias de ossos longos é igualmente relevante, uma vez que alguns recém-nascidos infectados, embora assintomáticos, podem apresentar apenas alterações radiográficas como manifestação da infecção (BRASIL, 2022a). Para todos os recém-nascidos enquadrados na definição de caso, recomenda-se o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) para pesquisa de reatividade

no VDRL, pleocitose e aumento de proteínas. A infecção do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, (neurossífilis), pode manifestar-se de forma sintomática ou assintomática em crianças com sífilis congênita, sendo mais frequente nas que apresentam sintomas ao nascimento. Quando houver suspeita de comprometimento do sistema nervoso central, a coleta de LCR deve preceder o início do tratamento (SANKARAN; PARTRIDGE; LAKSHMINRUSIMHA, 2023).

O diagnóstico de neurossífilis é baseado em uma combinação de achados clínicos, alterações laboratoriais no LCR e positividade do VDRL, contudo, não existe um teste de referência (padrão ouro) com boa sensibilidade e especificidade, o que torna o diagnóstico desafiador. A sensibilidade do VDRL no LCR varia de 50% a 70%, razão pela qual um resultado negativo não deve descartar o diagnóstico (GASPAR et al., 2021). A especificidade, por sua vez, varia de 74% a 100%, e quando associada a sintomas neurológicos, reforça a confirmação diagnóstica (CAO et al., 2017). Recomenda-se repetir a punção lombar a cada seis meses até normalização dos parâmetros líquóricos, reavaliando e retratando se as alterações persistirem. A análise de proteínas e a contagem celular no LCR também contribuem para a investigação e, em recém-nascidos, valores superiores a 25 células/mm³ e proteínas acima de 150 mg/dL são sugestivos da infecção. Em indivíduos com mais de 28 dias de vida, a suspeita é levantada diante de contagem superior a 5 células/mm³ e proteínas acima de 40 mg/dL, sendo o predomínio de linfócitos e monócitos o achado mais comum em ambos os casos. Embora a dosagem de proteínas apresente limitações de sensibilidade e especificidade, seu monitoramento é útil no acompanhamento pós-tratamento (BRASIL, 2021). Os testes treponêmicos, apesar da alta sensibilidade, têm utilidade restrita na avaliação do LCR, uma vez que permanecem reagentes ao longo da vida e apresentam especificidade muito variável no LCR (GASPAR et al., 2021).

5.5 TRATAMENTO

Embora as diretrizes da OMS e o PCDT brasileiro de 2022 compartilhem a penicilina como base do tratamento da sífilis, existem diferenças notáveis, especialmente no manejo de gestantes e nas alternativas terapêuticas.

O PCDT brasileiro para o manejo de ISTs estabelece que, para o tratamento da sífilis, primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução), a melhor escolha é a administração de benzilpenicilina benzatina na dose de 2,4 milhões de

Unidades Internacionais (UI), por via intramuscular (IM), em dose única (aplicada 1,2 milhão UI em cada glúteo). O acompanhamento do paciente é essencial e deve ser realizado por meio de testes não treponêmicos trimestralmente, ou mensalmente no caso de gestantes. Para pacientes não gestantes, existe a alternativa da doxiciclina 100 mg por via oral (VO), a cada 12 horas, durante 15 dias (BRASIL, 2022b). A OMS, por sua vez, recomenda, além da doxiciclina, esquemas com ceftriaxona 1 g IM por 10 a 14 dias ou, em situações específicas, azitromicina 2 g em dose única (OMS 2016).

Já nos casos de sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução ou duração ignorada) e sífilis terciária, o esquema exige um tratamento mais prolongado. Recomenda-se a administração de benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI por via IM, uma vez por semana, durante três semanas consecutivas, totalizando 7,2 milhões UI. Nesses regimes semanais, é fundamental o rigor no cumprimento dos intervalos: o máximo é de 14 dias para não gestantes e de sete dias para gestantes. O não cumprimento desse intervalo máximo implica a necessidade de reiniciar o tratamento. A alternativa para não gestantes é a doxiciclina 100 mg por VO, a cada 12 horas, por 30 dias (BRASIL, 2022b). A OMS recomenda os mesmos esquemas, contudo, estabelece um intervalo de 14 dias para todos os casos, sem distinção em relação às gestantes (OMS, 2016).

Para o tratamento da neurosífilis, que requer maior penetração do medicamento no sistema nervoso central, o regime é diferenciado. A recomendação primária é a benzilpenicilina potássica ou cristalina na dose total diária de 18 a 24 milhões UI, administrada por via intravenosa (IV), seja em doses fracionadas de 3 a 4 milhões UI a cada quatro horas ou por infusão contínua, mantida por 14 dias. Como alternativa, exceto em gestantes, pode-se utilizar a ceftriaxona 2 g por via IV, uma vez ao dia, por 10 a 14 dias. O acompanhamento da neurosífilis deve ser feito por meio de exame de líquido a cada seis meses até que se observe sua completa normalização (BRASIL, 2022b).

Para gestantes, o PCDT brasileiro adota a posição mais restritiva e enfática, considerando a benzilpenicilina benzatina como a única opção segura e eficaz. Em casos de alergia, exige-se a dessensibilização hospitalar, rejeitando as alternativas às penicilinas devido ao risco fetal (BRASIL, 2022a). Em contraste, a OMS, embora priorize a penicilina, reconhece a ceftriaxona (1 g IM ao dia durante 10 a 14 dias) ou a eritromicina (500 mg VO quatro vezes ao dia durante 14 dias) como alternativas em situações extremas (alergia não passível de dessensibilização ou falta de estoque),

ressaltando, contudo, a limitada evidência de eficácia fetal e a necessidade de tratar o recém-nascido (RN) (OMS, 2024b).

O PCDT brasileiro, ao contrário do texto da OMS, estabelece critérios mais detalhados e rigorosos para definir o tratamento “adequado” da gestante, o que impacta diretamente a classificação e a necessidade de tratamento do RN. Conforme o PCDT, é crucial que o esquema terapêutico seja iniciado e finalizado antes do parto, idealmente com o início do tratamento até 30 dias antes do nascimento. Além disso, o tratamento deve ser adequado ao estágio clínico da infecção e seguir rigorosamente os intervalos entre as doses. A falha no tratamento materno, seja por ausência ou inadequação, resulta na notificação do RN como sífilis congênita, exigindo sua submissão imediata a uma avaliação clínica e laboratorial (BRASIL, 2022a).

Há um alinhamento significativo entre o PCDT e as recomendações da OMS na conduta para sífilis congênita, com ambas as fontes recomendando, para quadros sem neurosífilis, o tratamento por dez dias com benzilpenicilina procaína (50.000 UI/kg/dia, IM) ou benzilpenicilina cristalina (50.000 UI/kg IV), a cada 12 horas para crianças com menos de uma semana de vida, e a cada 8 horas para aquelas com mais de uma semana. Na presença de neurosífilis, é obrigatória a internação para o uso de benzilpenicilina cristalina por dez dias, devido à sua superior penetração líquórica. Um ponto de atenção em esquemas prolongados é que qualquer atraso superior a 24 horas entre as doses impõe a necessidade de reinício de todo o esquema. O tratamento pós-natal de crianças diagnosticadas após o primeiro mês de vida ou com sífilis adquirida também deve ser feito com benzilpenicilina cristalina (50.000 UI/kg IV, a cada 4 a 6 horas, por dez dias) (BRASIL, 2022a; OMS, 2024b).

Para os RNs nascidos de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas, mas que apresentam exame físico e exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento, uma intervenção simplificada é recomendada. Nestas condições, a benzilpenicilina benzatina em dose única (50.000 UI/kg) por via IM é eficaz na prevenção da manifestação clínica da sífilis congênita. A única circunstância em que o tratamento do RN não é necessário é quando a criança é assintomática, a mãe foi adequadamente tratada e o teste não treponêmico do RN é não reagente ou reagente com titulação igual, menor ou até uma diluição maior que a materna. Nesses casos, a criança deve ser acompanhada por meio de seguimento clínico e laboratorial na Atenção Básica (BRASIL, 2022a; OMS, 2024b).

A suspeita de alergia à penicilina frequentemente não se confirma após uma

anamnese detalhada. O PCDT ressalta que sintomas isolados, como dor local, rash cutâneo, prurido, náusea, cefaleia ou histórico familiar, não são suficientes para caracterizar uma alergia verdadeira (BRASIL, 2022b).

A dessensibilização à penicilina, uma metodologia estabelecida há mais de quarenta anos (WENDEL et al., 1985), é o procedimento indicado para pacientes com alergia comprovada quando não há alternativa terapêutica eficaz – cenário comum no tratamento da sífilis, especialmente em gestantes. O procedimento visa modificar temporariamente a resposta imunológica, administrando doses progressivamente crescentes do fármaco, em intervalos regulares (geralmente a cada 15 minutos), até que a dose terapêutica seja atingida. A tolerância induzida é mantida somente durante o uso contínuo da penicilina. Embora reações leves sejam comuns durante as 12 a 16 etapas do protocolo (ocorrendo em 30% a 80% dos casos), elas são controláveis, exigindo monitoramento rigoroso e disponibilidade de medicamentos para reações anafiláticas (PHAM; HO; DESAI, 2017). Em gestantes, o procedimento é considerado seguro e eficaz, mesmo com evidências limitadas, quando realizado sob supervisão rigorosa. Um estudo realizado em Porto Alegre em 2018 (DALLÉ et al., 2018) demonstrou a viabilidade e segurança da dessensibilização oral com penicilina V (fenoximetilpenicilina) em dez gestantes com sífilis e histórico de alergia, reforçando que essa via de administração (oral) é prática, econômica e otimiza o uso de recursos no Sistema Único de Saúde (SUS). O esquema terapêutico da dessensibilização é conduzido de forma escalonada, conforme detalhado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Inicia-se com administrações orais em intervalos de 15 minutos, começando com pequenas quantidades de penicilina V oral em concentrações crescentes (de 1.000 UI/mL para 10.000 UI/mL e, por fim, 80.000 UI/mL). Após a conclusão da fase oral, que totaliza 14 etapas com doses progressivas, o esquema é finalizado imediatamente com a administração IM de benzilpenicilina benzatina (1.200.000 UI em cada glúteo, totalizando 2.400.000 UI), completando o tratamento da sífilis (EBSERH, [s.d.]). O protocolo de dessensibilização em pacientes com sífilis deve considerar ainda a possível ocorrência da reação de Jarisch-Herxheimer (RJH), uma resposta inflamatória aguda que ocorre após o início do tratamento da sífilis, especialmente nas formas primária, secundária ou latente recente. Ela manifesta-se entre 2 e 12 horas após a administração de penicilina, com sintomas como febre, calafrios, mal-estar e agravamento transitório das lesões cutâneas. Embora geralmente seja leve e autolimitada, pode causar alterações hemodinâmicas e, em gestantes,

sofrimento fetal (NAIR; MURUGAN, 2022). A reação decorre da destruição maciça do *Treponema pallidum* e da liberação de citocinas inflamatórias, sendo autolimitada e desaparecendo em até 24 horas. Estudos mostram maior incidência em pacientes com sífilis secundária e em indivíduos não coinfectados por HIV, sendo associada a melhor resposta sorológica ao tratamento (DIONNE et al., 2025).

Embora as penicilinas representem medicamentos de baixo custo, fácil acesso e ampla disponibilidade nas Unidades Básicas de Saúde, elas enfrentaram uma severa crise de abastecimento entre 2014 e 2016. Essa escassez afetou globalmente diversos países, incluindo Austrália, Canadá, Estados Unidos e, notadamente, o Brasil, onde 60,7% dos estados relataram a falta do medicamento (DE BRITO PINTO et al., 2022). A interrupção do tratamento adequado de gestantes resultou em desfechos adversos no parto, com aumento dos casos de sífilis congênita. Durante o período de escassez, gestantes no Brasil e em outros países foram tratadas com medicamentos alternativos cuja eficácia na prevenção da sífilis congênita não está comprovada por dados robustos (TAYLOR et al., 2020). A causa primária da escassez tem sido amplamente atribuída a fatores econômicos e de produção. Embora a penicilina seja um medicamento sem patente, vendido a baixo custo por dose, sua fabricação como um injetável estéril exige um processo caro. Atualmente, há poucos fabricantes responsáveis pela produção do ingrediente farmacêutico ativo da penicilina G benzatina. Esse cenário ocorre devido à baixa demanda em comparação a outros produtos farmacêuticos, à redução no número de aplicações terapêuticas, às pressões financeiras competitivas e às margens de lucro reduzidas (SEGHERS et al., 2025). Essa equação econômica levou vários produtores de ingredientes farmacêuticos ativos e formuladores de dose final a descontinuarem sua produção. Essa cessação por parte de múltiplos fabricantes aumentou drasticamente o risco de desabastecimento global, comprometendo o controle da sífilis, que depende fundamentalmente deste fármaco (NURSE-FINDLAY et al., 2017).

Diversas alternativas à penicilina já demonstraram eficácia clínica no tratamento da sífilis, embora as evidências mais consistentes se concentrem nos estágios iniciais da doença. A ceftriaxona é um tratamento de segunda linha para sífilis inicial, mas é menos conveniente do que a benzilpenicilina benzatina porque requer múltiplas doses parenterais diárias. Vários estudos observacionais mostraram resultados positivos (PSOMAS et al., 2012), e um ensaio clínico randomizado na China relatou uma taxa de cura sorológica de 90% em seis meses (CAO et al., 2023). Essa medicação se destaca por suas baixas concentrações inibitórias mínimas, farmacocinética favorável e

resultados clínicos positivos, consolidando-se como uma das principais opções terapêuticas. Revisões sistemáticas e meta-análises recentes indicam que sua eficácia é comparável à da penicilina, inclusive em pacientes vivendo com HIV (CALLADO et al., 2024). Essa cefalosporina se mostrou eficaz tanto na sífilis precoce quanto na neurosífilis, reforçando seu papel como substituto seguro quando a penicilina não está disponível ou é contraindicada (WANG et al., 2022; BUITRAGO-GARCIA et al., 2019). Apesar disso, a ceftriaxona requer injeções IM ou IV diárias por 10 a 14 dias, tornando esse regime inconveniente e impraticável na maioria dos cenários clínicos.

A doxiciclina foi extensivamente avaliada para o tratamento da sífilis precoce e tardia em estudos observacionais com taxas de sucesso relatadas variando de 96% (GHANEM et al., 2006) a 100% na sífilis precoce e 79% na sífilis tardia (DAI et al., 2017), bem como de 65% em PVHIV (TSAI et al., 2014). A doxiciclina oral administrada duas vezes ao dia durante 14 dias é a alternativa recomendada pelo CDC americano (WORKOWSKI et al., 2021) e pela OMS quando a penicilina é contraindicada ou indisponível, mas não é recomendada durante a gravidez e em crianças pequenas devido a preocupações históricas com teratogenicidade e manchas dentárias fetais (OMS, 2016).

A resistência do *T. pallidum* à azitromicina, confirmada por vários estudos (LIEBERMAN et al., 2024; VERGARA-ORTEGA et al., 2025; READ et al., 2014; ZHU et al., 2016), tem limitado seu uso, razão pela qual tem sido cada vez menos recomendada como alternativa no tratamento da sífilis e tenha sido excluída da última diretriz do CDC americano (WORKOWSKI et al., 2021), bem como da diretriz europeia de 2020 sobre o tratamento da sífilis, que recomenda apenas ceftriaxona e doxiciclina como alternativas à penicilina em não gestantes (JANIER et al., 2021). A OMS também retirou a azitromicina como opção no tratamento da sífilis recente em gestantes, o qual estava presente nas diretrizes de 2017 para o tratamento exclusivo da gestante, com necessidade obrigatória de tratar o bebê ao nascimento (OMS, 2017).

A diretriz do Reino Unido para o tratamento da sífilis recomenda, além da doxiciclina e da ceftriaxona, a amoxicilina associada a probenecida como terapia alternativa para a sífilis em não gestantes. No regime combinado, o papel da probenecida é aumentar a concentração sérica de amoxicilina (KINGSTON et al., 2024). As diretrizes japonesas sobre IST recomendam terapia com amoxicilina em baixas doses (1500 mg/dia) para sífilis precoce e tardia desde 2002, com base na opinião de especialistas, pois a benzilpenicilina benzatina não estava disponível no país

até janeiro de 2022 devido a preocupações com casos relatados de choque anafilático (ANDO et al., 2023). Um estudo observacional japonês descobriu que a amoxicilina oral (3 g/dia, combinada com probenecida por 14 dias) em indivíduos com HIV atingiu uma taxa de cura sorológica de 96% (TANIZAKI et al., 2015), enquanto outro estudo usando amoxicilina oral (1,5 g/dia, sem probenecida por 4 semanas) demonstrou uma taxa de cura sorológica de 94,9% no total; 93,8% em pacientes com HIV (112 indivíduos) e 100% em pacientes sem HIV (26 indivíduos) (IKEUCHI et al., 2022).

Em 2024 foi realizado um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, aberto, de não inferioridade e controlado randomizado, para avaliar a eficácia da linezolida 600 mg VO uma vez ao dia durante 5 dias na sífilis primária, secundária e tardia inicial. O estudo foi interrompido precocemente devido à diferença de 30% entre o grupo linezolida e o grupo benzilpenicilina benzatina. Mais pesquisas são necessárias para avaliar essa medicação em doses mais altas por mais tempo e em cepas adicionais de *T. pallidum* (UBALS et al., 2024).

Como mencionado anteriormente, a ceftriaxona, cefalosporina de terceira geração, administrada por via parenteral, já demonstrou eficácia no tratamento da sífilis, levantando a hipótese de que outras cefalosporinas da mesma classe também possam apresentar bons resultados. A cefixima, uma cefalosporina de terceira geração assim como a ceftriaxona, é administrada por via oral e mostrou farmacocinética favorável e boa eficácia em estudos iniciais. Um ensaio piloto observou resposta terapêutica em 93% dos participantes tratados com penicilina e em 87% dos tratados com cefixima 400 mg VO duas vezes ao dia durante 10 dias. O estudo contou com participantes etnicamente diversos, incluindo PVHIV, grupo que tende a ter menor resposta terapêutica e maior risco de reinfecção. Apesar do tamanho amostral reduzido (15 pacientes) limitar a generalização dos achados, os resultados sugerem que a cefixima pode representar uma alternativa promissora para o tratamento da sífilis inicial. Contudo, novos estudos clínicos randomizados, com amostras mais amplas, são necessários para confirmar sua eficácia (STAFYLIS et al., 2021). Um estudo publicado neste ano avaliou a eficácia e a segurança da cefixima em comparação à benzilpenicilina benzatina no tratamento da sífilis inicial, por meio de um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto. Os participantes receberam 400 mg de cefixima VO, duas vezes ao dia, durante 14 dias consecutivos, ou uma dose única de 2,4 milhões de unidades de benzilpenicilina benzatina por via IM. Na análise por intenção de tratar, o desfecho primário foi alcançado em 73,3% dos pacientes do grupo cefixima e em 87,1%

do grupo benzilpenicilina benzatina após 3 meses. Após 12 meses, as taxas de resposta aumentaram para 93,3% no grupo cefixima e 96,8% no grupo benzilpenicilina benzatina. Ambos os tratamentos apresentaram boa tolerabilidade, sem registro de eventos adversos graves ou de alta gravidade. Esses resultados, alinhados às evidências limitadas disponíveis, indicam que a cefixima oral pode representar uma alternativa eficaz e segura para o tratamento da sífilis inicial. No entanto, são necessários estudos adicionais, com amostras maiores, para confirmar sua eficácia clínica (KLEMENTOVÁ et al., 2025).

No Brasil, está em andamento o Estudo CeBra, intitulado “Ensaio clínico avaliando a eficácia da cefixima no tratamento da sífilis ativa em mulheres não grávidas no Brasil”. Trata-se de um estudo de Fase II, conduzido exclusivamente com mulheres não grávidas, com o objetivo de determinar a eficácia da cefixima nesse grupo. A possibilidade de um futuro ensaio clínico randomizado envolvendo gestantes dependerá dos resultados obtidos nesta fase. A pesquisa inclui mulheres não grávidas diagnosticadas com sífilis precoce, recrutadas em seis clínicas localizadas em três cidades de diferentes estados brasileiros: Fortaleza (CE), Pelotas (RS) e Vitória (ES). Devido à sua elevada taxa de passagem para o líquido amniótico, a cefixima pode vir a ser considerada uma opção terapêutica em infecções que envolvem as membranas fetais e a placenta. Além disso, o medicamento possui um perfil farmacocinético bem estabelecido e é amplamente utilizado no tratamento de infecções causadas por *Neisseria gonorrhoeae* (TAYLOR et al., 2020).

Há uma necessidade urgente de desenvolvimento de novos tratamentos para a sífilis na gestação, idealmente regimes orais e/ou de curta duração, com capacidade de atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica, garantindo assim a prevenção da transmissão vertical (sífilis congênita). Nesse contexto, o desafio da sífilis tardia — incluindo a sífilis de duração desconhecida — reside criticamente na garantia da conclusão do tratamento com o regime de três doses semanais de penicilina benzatina. Uma revisão sistemática de métodos mistos identificou que a não conclusão do tratamento é influenciada por fatores relacionados ao sistema de saúde, como a oferta e o acesso limitados à medicação (penicilina benzatina) e sistemas de acompanhamento inadequados. Adicionalmente, barreiras socioeconômicas — como transporte, baixo nível educacional e o atraso na apresentação aos serviços, particularmente no pré-natal — desempenham um papel central, especialmente em estudos focados em gestantes (TOBIN et al., 2025).

De forma complementar, uma revisão sistemática realizada no Brasil identificou diversas e complexas falhas no tratamento da sífilis em gestantes, destacando como fatores cruciais a insegurança profissional e as iniquidades socioeconômicas e culturais. No âmbito da assistência, muitos profissionais de saúde demonstram receio em administrar a penicilina benzatina devido ao risco de reações anafiláticas, apesar de serem eventos raros. Soma-se a isso a limitação da autonomia profissional, visto que parte da equipe de enfermagem opta por não prescrever ou administrar o medicamento sem a autorização médica. Contudo, a falha mais significativa está relacionada ao tratamento negligenciado ou inadequado das parcerias sexuais, que atinge mais da metade dos parceiros e se configura como um importante fator de risco para a reinfeção da gestante. Paralelamente, a desinformação também afeta as mulheres grávidas, comprometendo a conclusão do tratamento medicamentoso. O estudo enfatiza que essa problemática é agravada pela associação entre baixa escolaridade e idade mais jovem, parcela da população nas quais o desconhecimento sobre o processo de saúde e doença é mais evidente. Essa vulnerabilidade, somada à educação sexual precária nas escolas, impacta diretamente na percepção de autocuidado e no aumento de relações sexuais desprotegidas, evidenciando as fragilidades e os tabus sociais que perpetuam a propagação da sífilis no país (FERNANDES et al., 2024).

De maneira correlata, estudo realizado com mulheres trans e travestis (MTT) entre 2019 e 2021 em cinco capitais brasileiras (CARREIRA et al., 2024) evidenciou um preocupante cenário de sífilis nessa população, marcado por baixa adesão ao tratamento. Mais de um terço das participantes com diagnóstico prévio relataram não ter iniciado ou concluído a terapêutica, resultado semelhante ao observado em pesquisa realizada no Peru em 2015, onde dificuldades equivalentes foram relatadas entre MTT e HSH (TANG et al., 2015). A experiência de agressão verbal mostrou-se associada à menor probabilidade de conclusão do tratamento, refletindo o contexto de discriminação e violência interpessoal enfrentado por essa população. De acordo com o estudo brasileiro, muitas MTT evitam buscar atendimento por medo de estigma e preconceito nos serviços de saúde, o que compromete tanto o diagnóstico quanto a adesão terapêutica. A complexidade do tratamento da sífilis também representa um obstáculo, especialmente em casos de sífilis latente, que exigem três injeções semanais de penicilina ou um regime oral prolongado com doxiciclina, de difícil adesão devido aos efeitos colaterais e à posologia frequente. Ademais, o uso de silicone industrial, prática comum entre MTT, dificulta a aplicação IM da penicilina, exigindo técnicas específicas

que muitos profissionais de saúde não dominam. Outros fatores estruturais — como serviços pouco acolhedores, assédio no transporte, falta de recursos financeiros e horários de funcionamento incompatíveis com o trabalho — reforçam as barreiras no acesso e na continuidade do cuidado (CARREIRA et al., 2024).

Diante dessas limitações terapêuticas e estruturais, intensifica-se a busca por abordagens farmacológicas mais simples, seguras e menos dolorosas, capazes de favorecer a adesão ao tratamento. Nesse sentido, pesquisas recentes têm explorado a infusão subcutânea de penicilina em altas doses como alternativa promissora ao regime IM convencional. Um estudo de Fase I, realizado na Austrália e publicado em agosto de 2025, demonstrou que a infusão subcutânea de altas doses de benzilpenicilina benzatina, aplicada na região inferior do abdômen por meio de um cateter subcutâneo a uma taxa de 0,5–1 mL/min, retarda a absorção sistêmica da penicilina, o que poderia ser explorado para administrar todo o tratamento em uma única consulta (KADO et al., 2023). Para contextualizar, a modelagem farmacocinética sugere que o regime atual de três doses de 2,4 milhões de unidades de penicilina IM, administradas semanalmente, mantém as concentrações plasmáticas do medicamento acima de 18 ng/mL por cerca de seis semanas. No estudo, voluntários receberam infusão subcutânea de 7,2 milhões de unidades de benzilpenicilina benzatina, com foco na profilaxia secundária da febre reumática aguda. Os resultados foram animadores: a infusão subcutânea de dose única prolongou em aproximadamente sete dias as concentrações plasmáticas acima da meta (18 ng/mL), em comparação com o tratamento padrão. Não houve eventos adversos graves durante as 16 semanas de acompanhamento e a maioria relatou dor mínima, comprovada por meio de escalas quantitativas de dor e entrevistas qualitativas. Dessa forma, a infusão subcutânea de benzilpenicilina benzatina parece uma alternativa promissora como opção segura e tolerável para o controle da sífilis, ao favorecer a adesão e a conclusão do tratamento. Atualmente, um ensaio clínico de Fase IIa encontra-se em andamento para avaliar especificamente a segurança, a tolerabilidade e a eficácia dessa infusão no tratamento da sífilis não associada ao sistema nervoso central (ANZCTR, 2024). Complementarmente, um subestudo vinculado a esse ensaio analisou a experiência de pacientes de clínicas de saúde sexual que receberam infusões subcutâneas de benzilpenicilina benzatina, destacando a menor dor e maior conveniência em comparação à injeção IM tradicional, sugerindo que a infusão subcutânea pode representar uma alternativa mais tolerável e aceitável para o tratamento da sífilis não relacionada ao sistema nervoso central. Apesar do número reduzido de

participantes (n = 9), o estudo mostrou preferência consistente pela nova modalidade, reforçando seu potencial para melhorar a adesão terapêutica e, conseqüentemente, o controle da infecção (WALLEY et al., 2025).

5.6 PROFILAXIA

O uso da doxiciclina como profilaxia para ISTs bacterianas, nas modalidades pós-exposição (Doxi-PEP) e pré-exposição (Doxi-PrEP), representa uma estratégia recente avaliada em ensaios clínicos randomizados abertos, principalmente entre HSH e mulheres transgênero. A Doxi-PEP consiste na administração preventiva de uma dose única de 200 mg de doxiciclina nas primeiras 24 horas (até no máximo 72 horas) após uma relação sexual de risco. Já a Doxi-PrEP refere-se ao uso contínuo de 100 mg diários de doxiciclina, com o mesmo objetivo preventivo.

Um dos primeiros estudos a explorar essa abordagem foi publicado em 2015 e envolveu 30 HSH vivendo com HIV e histórico prévio de sífilis. Nesse ensaio, a profilaxia diária com 100 mg de doxiciclina reduziu o risco de novas ISTs bacterianas, incluindo infecções por *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, ao longo de 48 semanas de acompanhamento (BOLAN et al., 2015).

O estudo ANRS IPERGAY, conduzido na França e publicado em 2018, avaliou 232 HSH em uso de PrEP para HIV, randomizados para receber 200 mg de Doxi-PEP entre 24 e 72 horas após o contato sexual, comparados a um grupo controle sem profilaxia. Os resultados mostraram uma redução aproximada de 73% no risco de sífilis entre os participantes que utilizaram Doxi-PEP (MOLINA et al., 2024).

De forma semelhante, um ensaio clínico norte-americano publicado em 2023 avaliou 501 HSH e homens vivendo com HIV com histórico de IST bacteriana, submetidos ao mesmo regime profilático. Verificou-se uma redução de 87% na incidência de sífilis na coorte em uso de PrEP e 77% entre os participantes vivendo com HIV (LUETKEMEYER et al., 2023).

O estudo DOXYVAC, apresentado em 2024, reforçou esses achados: entre 502 participantes acompanhados por um período mediano de nove meses, a incidência combinada de clamídia ou sífilis foi de 8,8 casos por 100 pessoas-ano no grupo Doxi-PEP, em comparação com 53,2 por 100 pessoas-ano no grupo controle — uma redução relativa de 83,5% (MOLINA et al., 2024).

Por outro lado, um ensaio clínico conduzido no Quênia e publicado em 2023

avaliou o uso de Doxi-PEP em mulheres cisgênero em uso de PrEP para HIV, mas não encontrou redução significativa na incidência de ISTs. A baixa adesão ao regime foi apontada como principal fator de insucesso. Amostras de cabelo das participantes foram coletadas trimestralmente para avaliação objetiva do uso da medicação e a doxíciclina foi detectada em apenas 58 de 200 amostras de cabelo (29%), sugerindo que a baixa adesão à doxíciclina pode ter resultado em falha (STEWART et al., 2023). Dessa forma, são necessários mais estudos para determinar a eficácia da Doxi-PEP em mulheres cisgênero.

Em contrapartida, um estudo retrospectivo japonês com 40 trabalhadoras do sexo cisgênero, realizado entre 2022 e 2023, revelou que o uso da doxíciclina pré-exposição (Doxi-PrEP diária na dose de 100 mg) reduziu a incidência geral de ISTs de 232,3 para 79,2 por 100 pessoas-ano, eliminando completamente os casos de sífilis. O estudo também relatou alta adesão, ausência de eventos adversos graves e boa aceitação do tratamento (ABE et al., 2025).

Os eventos adversos mais frequentemente associados ao uso de doxíciclina incluem sintomas gastrointestinais e fotossensibilidade. As manifestações gastrointestinais, em geral leves a moderadas, englobam náuseas (4–33%), dor abdominal (12–33%), vômitos (4–8%) e diarreia (6–7,5%). A fotossensibilidade constitui outro efeito adverso relevante. Em pessoas que fazem uso de doxíciclina, a exposição da pele à luz solar pode desencadear erupção eritematosa, relatada em 7,3% a 21,2% dos casos, variando conforme a população estudada. Indivíduos com pele mais clara parecem ser mais suscetíveis a esse efeito, devendo evitar a exposição solar direta ou adotar medidas de proteção — como filtros solares e roupas adequadas — quando a exposição não puder ser evitada (ACADEMIAS NACIONAIS DE CIÊNCIAS, ENGENHARIA E MEDICINA, 2020, cap. 7).

Com base nessas evidências, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) passou a recomendar, em 2024, que profissionais de saúde orientem HSH e mulheres transgênero com histórico de pelo menos uma IST bacteriana nos últimos 12 meses sobre os benefícios e riscos do uso de Doxi-PEP. A profilaxia deve ser feita com 200 mg de doxíciclina em dose única, administrada em até 72 horas após sexo oral, vaginal ou anal, respeitando o limite de 200 mg por dia, com reavaliação da necessidade a cada 3 a 6 meses (BACHMANN et al., 2024). No entanto, o CDC destaca que ainda não há evidências suficientes para recomendar a Doxi-PEP para mulheres cisgênero, homens heterossexuais cisgênero, homens transgênero ou pessoas não binárias

designadas do sexo feminino ao nascer, devendo o uso nessas populações ser avaliado caso a caso, com base em decisão compartilhada entre profissional e paciente.

Pesquisas futuras devem investigar os impactos a longo prazo na resistência antimicrobiana e no microbioma, considerando também que a prevenção de ISTs pode reduzir o uso global de antibióticos, em consonância com os princípios da gestão antimicrobiana racional (WU et al., 2025).

5.7 POLÍTICAS PÚBLICAS E DESAFIOS

O enfrentamento da sífilis no Brasil exige uma abordagem multifacetada que integra políticas públicas, inovação tecnológica e o enfrentamento de persistentes desafios sociais e comportamentais. O objetivo principal é interromper a cadeia de transmissão da doença, reduzir sua morbimortalidade e alcançar a eliminação da sífilis congênita como um problema de saúde pública nacional. As diretrizes de prevenção são claras e diferenciadas, sendo as ações de combate à sífilis adquirida centradas na pessoa e em suas práticas sexuais. Para isso, são fundamentais a orientação sobre o uso correto de preservativos, a adesão completa ao tratamento e o acompanhamento e tratamento das parcerias sexuais, mesmo com resultados iniciais negativos, dada a possibilidade de infecção recente (BRASIL, 2024d).

No entanto, o desafio é substancial: os resultados da Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2019 indicam que apenas 22,8% dos adultos afirmaram utilizar preservativos em todas as relações sexuais, enquanto mais da metade (59%) não fez uso em nenhuma relação nos 12 meses anteriores à pesquisa. O uso é mais comum entre jovens de 18 a 29 anos (36,5%), reduzindo-se significativamente com o avanço da idade, chegando a 11,6% entre pessoas com 60 anos ou mais. Homens relataram uso ligeiramente maior (24,4%) do que mulheres (20,9%), e pessoas de cor preta (25,2%) apresentaram proporção superior à de brancos (21,6%). Quanto à escolaridade, o uso aumenta conforme o nível de instrução, sendo mais elevado entre aqueles com ensino médio completo ou superior incompleto (26,2%). Não houve correlação direta entre uso e renda, mas observou-se que apenas 10,7% da população recorreu aos serviços públicos de saúde para obter preservativos, sobretudo homens, pessoas negras e de menor renda (IBGE, 2020). Essa constatação evidencia a necessidade de fortalecer as políticas públicas de saúde sexual e reprodutiva, promovendo maior acesso e conscientização em todas as faixas etárias.

No que tange à sífilis na gestação e à prevenção da sífilis congênita, as medidas de prevenção devem abranger o período antes, durante e após a gravidez. As estratégias de controle da sífilis congênita incluem a abordagem centrada na pessoa e em suas práticas sexuais, a testagem regular de mulheres em idade fértil e suas parcerias, a realização de testes durante todas as fases da gestação e o manejo clínico-laboratorial adequado de gestantes e recém-nascidos (BRASIL, 2024d).

Essa atenção é crítica, pois a persistência da sífilis congênita, uma condição evitável por meio de diagnóstico e tratamento adequados, revela fragilidades na atenção materno-infantil, especialmente no pré-natal. Observam-se lacunas no conhecimento das gestantes sobre a doença e suas complicações, além de um pré-natal inadequado, que se associa a vulnerabilidades sociais. O estudo “Só sei que é uma doença: conhecimento de gestantes sobre sífilis” analisou o nível de conhecimento de gestantes atendidas em uma unidade de Atenção Primária à Saúde do Rio Grande do Sul acerca da sífilis e das orientações recebidas durante o pré-natal. A pesquisa revelou que as participantes apresentavam conhecimento restrito sobre a doença, limitando-se a reconhecer a sífilis como uma infecção sexualmente transmissível e apontando o uso do preservativo como principal forma de prevenção — ainda que muitas não o utilizassem em relações estáveis. Observou-se também desconhecimento sobre a sífilis congênita, suas complicações para o bebê e o tratamento adequado, além da falta de informação sobre exames diagnósticos, como o VDRL (GOMES et al., 2021).

Os achados evidenciam falhas ou brechas nas orientações fornecidas pelos profissionais de saúde durante o pré-natal e ressaltam a necessidade de ações educativas sistemáticas que promovam o empoderamento das gestantes e fortaleçam o papel da APS como agente de educação e prevenção. Embora o Brasil apresente aumento progressivo na cobertura do pré-natal, com crescimento da proporção de mulheres acompanhadas na Atenção Primária à Saúde, persistem desigualdades regionais e de qualidade na assistência. Estudos apontam que a inadequação do pré-natal está associada a fatores como baixo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, idade materna inferior a 20 anos, baixa escolaridade, raça/cor não branca e ausência de companheiro, refletindo vulnerabilidades que se relacionam diretamente com a ocorrência da sífilis gestacional e congênita (RAMOS JUNIOR, 2022).

O enfrentamento da sífilis, portanto, demanda ações equitativas, reforçando a importância da Atenção Primária à Saúde para populações vulnerabilizadas, onde a doença tem maior prevalência. Tais esforços estão em consonância com as

recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), que enfatizam a necessidade de integrar ações de prevenção, diagnóstico e tratamento aos serviços de atenção primária e saúde materno-infantil, com vistas à eliminação da transmissão vertical até 2030. A estratégia propõe ampliar o rastreamento universal para gestantes e populações vulneráveis, assegurando testagem precoce e tratamento imediato com penicilina benzatina. Também orienta fortalecer a participação dos parceiros sexuais no cuidado, garantir o acesso equitativo a insumos de qualidade, como testes rápidos e medicamentos, e aprimorar os sistemas de vigilância e informação em saúde para monitorar casos e desfechos, incluindo sífilis congênita. Além disso, recomenda-se investir em pesquisas e no desenvolvimento de novas terapias eficazes, bem como promover a integração das ações contra sífilis, HIV e hepatites virais em uma abordagem centrada na pessoa, livre de estigma e discriminação. Para suprir essas demandas, as ações governamentais têm se fortalecido através da ampliação da oferta de insumos estratégicos. O Ministério da Saúde mantém uma política contínua de distribuição gratuita e diversificada de preservativos e, em 2024, o Brasil distribuiu mais de 384 milhões de preservativos externos e cerca de 5,6 milhões de preservativos internos de látex e borracha nitrílica (BRASIL, 2024i; BRASIL, 2024h; BRASIL, 2024g).

A introdução de novos modelos, como as versões texturizada e fina, busca aumentar a adesão ao uso entre jovens e visa estimular o uso contínuo e correto do preservativo, tornando-o mais atraente e atendendo às diferentes preferências da população. A expectativa é atingir 400 milhões de unidades distribuídas até o fim de 2025, fortalecendo as ações de prevenção do HIV, hepatites virais, sífilis e outras ISTs (BRASIL, 2025a).

O Ministério da Saúde mantém também a constante distribuição de testes rápidos e, de 2019 até o presente, distribuiu mais de 75 milhões de testes, sendo 14,1 milhões em 2023, 12,1 milhões em 2024 e 11,5 milhões até setembro de 2025 (BRASIL, 2023; BRASIL, 2024f; BRASIL, 2025c). Além disso, desde 2024, o Ministério da Saúde passou a disponibilizar o teste rápido DUO HIV/Sífilis, com a distribuição de 3,1 milhões de unidades em 2024 e 4,3 milhões até setembro de 2025 (BRASIL, 2024e; BRASIL, 2025b).

Complementarmente a essas políticas, o país tem investido em inovação tecnológica e pesquisa. O projeto “Sífilis Não”, desenvolvido pelo Ministério da Saúde em parceria com a OPAS e a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN),

por meio do Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS/Ebserh) surge com a promessa de transformar o cenário nacional da doença ao unir comunicação, ciência e tecnologia na luta contra a sífilis (SÍFILIS NÃO, 2025). As campanhas nacionais do projeto — como “Teste, trate e cure”, “Lembre de se cuidar”, “Sífilis. Eu sei. Você sabe?”, “Vamos cuidar agora!” e “Se joga para a vida” — têm como objetivo informar, alertar e conscientizar a população sobre os riscos e formas de prevenção da sífilis, combatendo o estigma e promovendo a responsabilidade compartilhada entre profissionais de saúde, gestantes, parceiros, jovens e toda a comunidade.

No eixo tecnológico, destaca-se o SALUS, uma solução digital criada pelo LAIS no âmbito do projeto “Sífilis Não”, voltada ao diagnóstico e monitoramento inteligente dos casos de sífilis adquirida, gestacional, congênita e de crianças expostas. O SALUS integra informações entre a Atenção Primária e a Vigilância em Saúde, permitindo o cruzamento inteligente de dados, identificação em tempo real de usuários não tratados e acompanhamento do tratamento e controle de cura (SALUS, 2025). A ferramenta qualifica o processo de notificação e monitoramento, sem substituir o SINAN, complementando-o. Os dados inseridos na plataforma são organizados automaticamente no formato das fichas de notificação, facilitando a inclusão posterior no SINAN e contribuindo para a melhoria da qualidade das informações epidemiológicas e do planejamento em saúde. Além disso, o sistema permite visualização georreferenciada dos casos, geração de relatórios e painéis de indicadores em tempo real, otimizando a tomada de decisão e o repasse de recursos.

No campo da pesquisa, a Fiocruz lançou, em 2025, a Rede-Sífilis, voltada ao desenvolvimento científico e tecnológico sobre a transmissão vertical da doença, com o intuito de preencher lacunas de conhecimento e contribuir para a eliminação da sífilis congênita como problema de saúde pública até 2030, em consonância com o Programa Brasil Saudável (FIOCRUZ, 2025).

Essas iniciativas, somadas, representam um modelo de integração entre promoção da saúde, educação, inovação tecnológica e pesquisa científica, reforçando o compromisso nacional com a prevenção, diagnóstico precoce, notificação qualificada e cuidado contínuo das pessoas afetadas pela sífilis no Brasil.

Por fim, o Brasil avalia novas fronteiras preventivas, como o uso da doxiciclina como profilaxia pós-exposição (Doxi-PEP), que, como mencionado anteriormente, demonstrou alta eficácia na redução da sífilis em ensaios clínicos com populações específicas. A adoção dessa estratégia é pauta de discussão entre especialistas do

Ministério da Saúde e segue em avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec/DGITS), representando um modelo de integração entre promoção da saúde, inovação tecnológica e pesquisa, crucial para promover uma resposta sustentada e baseada em evidências ao controle da doença (BRASIL, 2024a).

6 CONCLUSÃO

A sífilis permanece como um dos principais desafios da saúde pública contemporânea, apesar da existência de diagnóstico simples, tratamento eficaz e estratégias globais de eliminação. A persistência e o recrudescimento dos casos de sífilis adquirida, gestacional e congênita no Brasil evidenciam que o enfrentamento da doença extrapola a esfera biomédica, refletindo desigualdades sociais, falhas na educação em saúde e fragilidades nos serviços de atenção primária. A análise dos dados recentes demonstra que, embora o país tenha avançado na ampliação da testagem e na vigilância epidemiológica, ainda há entraves significativos no rastreamento de gestantes, na adesão ao tratamento com penicilina benzatina e no acompanhamento dos parceiros sexuais. O controle efetivo da sífilis exige um conjunto de ações integradas: fortalecimento da Atenção Primária à Saúde, capacitação contínua de profissionais, garantia de insumos e medicamentos, e campanhas educativas voltadas à população. Nesse contexto, torna-se fundamental investir em pesquisas que superem as lacunas ainda presentes na literatura, especialmente aquelas relacionadas à adesão terapêutica, à efetividade de alternativas farmacológicas emergentes e à avaliação de estratégias inovadoras de prevenção. Somente por meio da integração entre tecnologia, políticas públicas intersetoriais e práticas clínicas atualizadas será possível alcançar a eliminação da sífilis congênita e a redução sustentável da transmissão da doença, promovendo assim um impacto real na saúde pública.

7 REFERÊNCIAS

ABE, S. et al. Doxycycline pre-exposure prophylaxis prevents sexually transmitted infections without affecting vaginal bacterial flora in female sex workers. **JAC Antimicrob Resist.**, Oxford, v. 7, n. 2, p. dlaf054, 9 abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf054>. Acesso em: 28 set. 2025.

ACADEMIAS NACIONAIS DE CIÊNCIAS, ENGENHARIA E MEDICINA. **Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for**

Prophylaxis. Washington, DC: National Academies Press, 2020. Capítulo 7: Doxycycline. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556599/>. Acesso em: 17 nov. 2025.

ANDO, N. et al. Combination of amoxicillin 3000 mg and probenecid versus 1500 mg amoxicillin monotherapy for treating syphilis in patients with human immunodeficiency virus: an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 77, n. 5, p. 779–787, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad279>. Acesso em: 15 jul. 2025.

ASFIYA, Amina; PINTO, Malcolm; SHENOY, Manjunath M. ‘A Night with Venus, a Lifetime with Mercury’: Insight into the Annals of Syphilis. **Archives of Medicine and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 290-292, jul./dez. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/amhs.amhs_131_18. Acesso em: 13 ago. 2025.

AUSTRALIAN NEW ZEALAND CLINICAL TRIALS REGISTRY (ANZCTR). Trial Registration: **Subcutaneous infusion of high dose benzathine penicillin G for the treatment of syphilis (Phase 2a)**. 2024. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=383579&isReview=true>. Acesso em: 24 out. 2025.

BACHMANN, L. H. et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. **MMWR Recomm Rep.**, v. 73, n. 2, p. 1-8, 6 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7302a1>. Acesso em: 21 set. 2025.

BAKER, B. J.; ARMELOGOS, G. J. The origin and antiquity of syphilis: paleopathological diagnosis and interpretation. **Current Anthropology**, v. 29, n. 5, p. 703-738, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/203691>. Acesso em: 17 ago. 2025.

BOLAN, R. K. et al. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. **Sex Transm Dis.**, v. 42, n. 2, p. 98-103, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000216>. Acesso em: 20 jul. 2025.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 — acidentes, violências, doenças transmissíveis, atividade sexual, características do trabalho e apoio social: Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Convênio: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101800.pdf>. Acesso em: 6 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Evidências científicas apontam que a DoxiPEP vem reduzindo o número de novos casos de ISTs**. Brasília, DF, 25 set. 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2024/setembro/evidencias-cientificas-apontam-que-a-doxipep-vem-reduzindo-o-numero-de-novos-casos-de-ists>. Acesso em: 17 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lista de municípios – certifiGuia de vigilância em**

saúde: volume 2 [cação pela eliminação da transmissão vertical de HIV, sífilis e/ou hepatite B. Brasília: Ministério da Saúde, nov. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/novembro/arquivos/lista-de-municipios-certificacao-pela-eliminacao-da-transmissao-vertical-de-hiv-sifilis-hepatite-b.pdf> Acesso em: 28 set. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nascidos vivos – Plataforma Saúde** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]a. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/natalidade/nascidos-vivos/>. Acesso em: 27 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Para aumentar uso de preservativos no país, Ministério da Saúde diversifica oferta de camisinhas no SUS.** Brasília, DF, ago. 2025a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/agosto/para-aumentar-uso-de-preservativos-no-pais-ministerio-da-saude-diversifica-oferta-de-camisinhas-no-sus>. Acesso em: 4 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 1º set. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html. Acesso em: 22 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005. Aprova a diretriz nacional para prevenção da transmissão vertical de HIV e sífilis. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 18 jul. 2005. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html. Acesso em: 21 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986. Estabelece normas para controle de sífilis congênita no Brasil. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 23 dez. 1986. Disponível em: http://www3.crt.saude.sp.gov.br/arquivos/arquivos_biblioteca.crt/Portarian542de22dez86.pdf. Acesso em: 21 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. 224 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 16 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Apresentação – Certificação da Eliminação da Transmissão vertical do HIV, Sífilis, Hepatite B e selos de boas práticas.** Brasília, 29 nov. 2024c: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/apresentacoes/2024/certificacao-da-eliminacao-da-transmissao-vertical-do-hiv-sifilis-hepatite-b-e-selos-de-boas-praticas.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Casos de sífilis adquirida – Brasil** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]b. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisadquiridabr.def>. Acesso em: 20 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Casos de sífilis congênita – Brasil** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]c. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisbr.def>. Acesso em: 21 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Casos de sífilis em gestantes – Brasil** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]d. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisgestantebr.def>. Acesso em: 20 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de vigilância em saúde: volume 2** [recurso eletrônico]. 6. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2024d. 3 v. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6edrev.pdf. Acesso em: 5 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Distribuição de testes rápidos duo HIV/Sífilis – janeiro a setembro de 2025**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025b. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/distribuicao-tr-duo-hiv-sifilis/2025/distribuicao-tr-duo-hiv-sifilis-set-2025.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Distribuição de testes rápidos duo HIV/Sífilis – maio a dezembro de 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024e. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/distribuicao-tr-duo-hiv-sifilis/2024/distribuicao-tr-duo-hiv-sif-jan-dez-2024.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Distribuição de testes rápidos para sífilis – janeiro a dezembro de 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/testes-rapidos/sifilis/2023/tr-sifilis_2023_distribuicao-jan-dez.pdf. Acesso em: 5 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Distribuição de testes rápidos para sífilis – janeiro a dezembro de 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024f. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/testes-rapidos/sifilis/2024/tr-sifilis_2024_distribuicao-jan-dez.pdf. Acesso em: 5 out. 2025.

[br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/testes-rapidos/sifilis/2024/distribuicao-tr-sifilis-jan-dez-2024.pdf](https://www.gov.br/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_sifilis_2024_e.pdf). Acesso em: 5 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Distribuição de testes rápidos para sífilis – janeiro a setembro de 2025**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025c. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/testes-rapidos/sifilis/2025/distribuicao-tr-sifilis-set-2025.pdf>. Acesso em: 5 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Preservativo interno (feminino) de borracha nitrílica – atualização dezembro de 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024g. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/preservativos-femininos/2024/preservativo-feminino-de-borracha-nitrica/atualizacao-site-preservativo-interno-nitrica_dez2024.pdf. Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Preservativo interno (feminino) de látex – atualização dezembro de 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024h. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/preservativos-femininos/2024/preservativo-feminino-de-latex/atualizacao-site-preservativo-interno-latex_dez2024.pdf. Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Preservativo masculino de 52 mm – atualização 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024i. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/aceso-a-informacao/distribuicao-de-insumos/preservativos-masculinos/2024/preservativo-masculino-de-52mm/atualizacao-site-preservativo-masculino.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico de Sífilis 2024** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2024j. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_sifilis_2024_e.pdf. Acesso em: 2 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota Técnica nº 6/2024-CGIST/.DATHI/SVSA/MS: Distribuição e uso do teste rápido imunocromatográfico (TR) para investigação da infecção pelo HIV e da sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024k. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-6-2024-cgist-dathi-svsa-ms.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para o diagnóstico da sífilis** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 70 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_sifilis_1ed.pdf. Acesso em: 14 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis – IST** [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022b. 211 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atencao_integral_ist.pdf. Acesso em: 14 ago. 2025.

BUITRAGO-GARCIA, D. et al. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, n. 5, p. CD011399, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011399.pub3>. Acesso em: 5 ago. 2025.

CALLADO, G. Y. et al. Syphilis treatment: systematic review and meta-analysis investigating nonpenicillin therapeutic strategies. **Open Forum Infectious Diseases**, Oxford, v. 11, n. 4, p. ofae142, abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae142>. Acesso em: 12 jul. 2025.

CAO, W. et al. Advantages and limitations of current diagnostic laboratory approaches in syphilis and congenital syphilis. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 21, n. 12, p. 1339–1354, jul./dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2280214>. Acesso em: 10 jul. 2025.

CAO, Y. et al. A multicenter study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin G as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 65, n. 10, p. 1683–1688, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cix659>. Acesso em: 25 ago. 2025.

CARREIRA, L. et al. Fatores associados à completude do tratamento de sífilis em mulheres trans e travestis, em cinco capitais brasileiras, 2019–2021: estudo multicêntrico transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 33, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742024000100003>. Acesso em: 20 ago. 2025.

CARVALHO, A. S.; AQUINO, G. F.; CARDOSO, A. M. Consequências da sífilis gestacional na saúde pública: uma revisão integrativa. **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”**, v. 9, n. 9f8, p. 1–16, 2023. Disponível em: <https://revista.esaude.go.gov.br/index.php/rcesaude/article/view/456>. Acesso em: 15 jun. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Nota técnica COFEN/CTLN n.º 03/2017 – Administração da penicilina benzatina nas Unidades Básicas de Saúde (UBS)**. Brasília, jun. 2017. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/06/NOTA-T%C3%89CNICA->

[COFEN-CTLN-N%C2%B0-03-2017.pdf](#). Acesso em: 10 ago. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Parecer de Conselheiro Federal n.º 259/2016/COFEN: “Solicitação do Ministério da Saúde a respeito do Parecer Normativo n.º 001/2013”**. Rio de Janeiro, 9 nov. 2016. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/parecer-de-conselheiro-n-2592016/>. Acesso em: 10 ago. 2025.

DAI, T. et al. Efficacy of doxycycline in the treatment of syphilis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 61, n. 1, p. e01092-16, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01092-16>. Acesso em: 26 set. 2025.

DALLÉ, J. et al. Oral Desensitization to Penicillin for the Treatment of Pregnant Women with Syphilis: A Successful Program. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p. 43-46, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606274>. Acesso em: 10 jun. 2025.

DE BRITO PINTO, T. K. et al. Clinical Protocols and Treatment Guidelines for the Management of Maternal and Congenital Syphilis in Brazil and Portugal: Analysis and Comparisons: A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 17, p. 10513, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph191710513>. Acesso em: 10 ago. 2025.

DIONNE, J. A. et al. Jarisch-Herxheimer Reaction After Benzathine Penicillin G Treatment in Adults With Early Syphilis: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 8, n. 2, p. e2459490, 3 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.59490>. Acesso em: 10 jun. 2025.

DOMINGUES, C. S. B. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020597, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-4974202100005.esp1>. Acesso em: 10 set. 2025.

EDMONDSON, D. G.; HU, B.; NORRIS, S. J. Long-term in vitro culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. **mBio**, v. 9, n. 3, e01153-18, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>. Acesso em: 9 set. 2025.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Plano terapêutico de dessensibilização à penicilina**. Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídio – MEAC/UFC, [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acesso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/planos-terapeuticos/dessensibilizacao-a-penicilina/plano-terapeutico-de-dessensibilizacao-a-penicilina.pdf/view>. Acesso em: 3 out. 2025.

FERNANDES, N. M. et al. Falhas no tratamento da sífilis em gestantes no Brasil: revisão sistemática. **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás**, v. 10, 2024. Disponível em: <https://revista.esaude.go.gov.br/index.php/rcesaude/article/view/567>. Acesso em: 10 jun. 2025.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Fiocruz lança Rede Sífilis para impulsionar pesquisa e inovação no enfrentamento da sífilis**. Rio de Janeiro, 2025. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2025/09/fiocruz-lanca-rede-sifilis-para-impulsionar-pesquisa-e-inovacao-no-enfrentamento-da>. Acesso em: 3 out. 2025.

GASPAR, P. C. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020630, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-4974202100006.esp1>. Acesso em: 11 set. 2025.

GHANEM, K. G. et al. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 42, n. 5, p. e45–e49, 1 mar. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/499849>. Acesso em: 20 ago. 2025.

GOMES, N. et al. “Só sei que é uma doença”: conhecimento de gestantes sobre sífilis. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 34, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5020/18061230.2021.10964>. Acesso em: 19 set. 2025.

GREGORY, E. C. W.; ELY, D. M. Trends and characteristics in maternal syphilis rates during pregnancy: United States, 2016–2022. **NCHS Data Brief**, n. 496, p. 1–8, fev. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db496.htm>. Acesso em: 15 out. 2025..

HAMILL, M. M.; GHANEM, K. G.; TUDDENHAM, S. State-of-the-art review: neurosyphilis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 78, n. 5, p. e57-e68, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad437>. Acesso em: 7 ago. 2025.

HOOK, E. W. 3rd. Syphilis. **The Lancet**, v. 389, n. 10078, p. 1550-1557, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4). Acesso em: 14 jul. 2025.

IKEUCHI, K. et al. Clinical efficacy and tolerability of 1.5 g/day oral amoxicillin therapy without probenecid for the treatment of syphilis. **Sexually Transmitted Infections**, London, v. 98, n. 3, p. 173–177, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054823>. Acesso em: 23 jul. 2025.

JANIER, M. et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 574–588, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>. Acesso em: 15 out. 2025.

KADO, J. et al. Subcutaneous infusion of high-dose benzathine penicillin G is safe, tolerable, and suitable for less-frequent dosing for rheumatic heart disease secondary prophylaxis: a phase 1 open-label population pharmacokinetic study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 67, n. 12, e00962-23, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.00962-23>. Acesso em: 15 out. 2025.

KARAMANOU, M. et al. Hallmarks in history of syphilis therapeutics. **Infezioni in Medicina**, v. 21, n. 4, p. 317-319, dez. 2013. Disponível em:

https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_21_4_2013_10.pdf. Acesso em: 17 set. 2025.

KINGSTON, M. et al. BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 0, n. 0, p. 1–19, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09564624241280406>. Acesso em: 3 out. 2025.

KLEMENTOVÁ, T. et al. Cefixime versus benzathine penicillin G for the treatment of early syphilis: a randomized, controlled open label trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 80, n. 10, p. 2654–2658, 3 out. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf268>. Acesso em: 19 set. 2025.

LIEBERMAN, N. A. P. et al. Near-universal resistance to macrolides of *Treponema pallidum* in North America. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 390, n. 22, p. 2127–2128, 13 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2314441>. Acesso em: 9 set. 2025.

LUETKEMEYER, A. F. et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. **N Engl J Med.**, v. 388, n. 14, p. 1296-1306, 6 abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>. Acesso em: 11 set. 2025.

MARTINS, B. et al. Abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização na suspeita de neurosífilis: proposta de protocolo clínico. **Acta Médica Portuguesa**, v. 37, n. 12, p. 871-882, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.21847>. Acesso em: 20 ago. 2025.

MILLER, J. L. History of Syphilis. **Annals of Medical History**, v. 2, n. 4, p. 394-405, jul. 1930. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7945768/>. Acesso em: 15 out. 2025.

MOLINA, J. M. et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. **Lancet Infect Dis.**, v. 24, n. 10, p. 1093-1104, out. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00236-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00236-6). Acesso em: 17 set. 2025.

MOLINA, J. M. et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. **Lancet Infect Dis.**, v. 18, n. 3, p. 308-317, mar. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30725-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30725-9). Acesso em: 19 out. 2025.

NAIR, B. R.; MURUGAN, S. Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS**, Bangalore, v. 43, n. 2, p. 201-202, jul./dez. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_3_22. Acesso em: 26 ago. 2025.

NETO, B. et al. A sífilis no século XVI – o impacto de uma nova doença. **Revista Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 120-126, 2009. Disponível em: <https://periodicos.unifor.br/rcs/article/view/133>. Acesso em: 19 set. 2025.

NURSE-FINDLAY, S. et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: An evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. **PLoS Medicine**, Cambridge, v. 14, n. 12, p. e1002473, 27 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002473>. Acesso em: 9 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030** [recurso eletrônico]. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053770>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis)**. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/>. Acesso em: 30 mai. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps**. Geneva: World Health Organization, 2024a. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/8cbc1120-7d9d-4731-be6e-e81ed4450c3f/content>. Acesso em: 1 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **OMS publica novas estimativas sobre sífilis congênita: diminuição global, mas os casos permanecem altos, causando 200.000 natimortos e mortes de recém-nascidos todos os anos**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/26-02-2019-who-publishes-new-estimates-on-congenital-syphilis>. Acesso em: 5 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Treponema pallidum (syphilis), and new recommendations on syphilis testing and partner services**. Geneva: World Health Organization, 2024b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605899/>. Acesso em: 30 mai. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499742/>. Acesso em: 26 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Guidance for the elimination of syphilis and congenital syphilis in the Americas** [recurso eletrônico]. Washington, D.C.: PAHO, 2024. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/61824/PAHOCDEHT240014_eng.pdf. Acesso em: 23 set. 2025.

ORIEL, J. D. **The scars of Venus: a history of venereology**. 1. ed. London: Springer-Verlag London Limited, 2012.

PARASCANDOLA, J. From mercury to miracle drugs: syphilis therapy over the centuries. **Pharmacy in History**, v. 51, n. 1, p. 14-23, 2009. Disponível em:

<https://www.jstor.org/stable/41112430>. Acesso em: 23 jul. 2025.

PHAM, M. N.; HO, H. E.; DESAI, M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Louis, v. 118, n. 5, p. 537-541, maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.013>. Acesso em: 7 ago. 2025.

POURANG, A. et al. Condyloma lata in secondary syphilis. **JAAD Case Reports**, v. 10, p. 18-21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdcdr.2021.01.025>. Acesso em: 17 set. 2025.

PSOMAS, K. C. et al. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. **Médecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 42, n. 1, p. 15–19, jan. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.10.005>. Acesso em: 20 ago. 2025.

RADOLF, J. D. et al. Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 12, p. 744-759, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.141>. Acesso em: 4 set. 2025.

RAMOS JUNIOR, A. N. Persistência da sífilis como desafio para a saúde pública no Brasil: o caminho é fortalecer o SUS, em defesa da democracia e da vida. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 5, ePT069022, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT069022>. Acesso em: 25 jul. 2025.

READ, P. et al. Azithromycin-resistant syphilis-causing strains in Sydney, Australia: prevalence and risk factors. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 52, n. 8, p. 2776–2781, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00301-14>. Acesso em: 19 set. 2025.

SADOGLI, B.; STARY, G.; WOLF, P. Syphilis. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 21, n. 5, p. 504-517, maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ddg.14999>. Acesso em: 26 ago. 2025.

SALOMÈ, S. et al. Congenital syphilis: a re-emerging but preventable infection. **Pathogens**, v. 13, n. 6, 481, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens13060481>. Acesso em: 16 set. 2025.

SALUS. Plataforma de Informação e Monitoramento em Saúde. **Base de dados – seleção de módulo**. Natal: LAIS/UFRN, 2025. Disponível em: https://salus.lais.ufrn.br/base/selecao_modulo/. Acesso em: 3 out. 2025.

SANKARAN, D.; PARTRIDGE, E.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Congenital syphilis – An illustrative review. **Children (Basel)**, v. 10, n. 8, p. 1310, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children10081310>. Acesso em: 4 set. 2025.

SEFTON, A. M. The Great Pox that was...syphilis. **Journal of Applied Microbiology**, v. 91, n. 4, p. 592-596, out. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01494.x>. Acesso em: 11 jul. 2025.

SEGHES, F. et al. Securing the supply of benzathine penicillin: a global perspective on risks and mitigation strategies to prevent future shortages. **International Health**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihad070>. Acesso em: 15 jul. 2025.

SIDANA, R. et al. Prozone phenomenon in secondary syphilis. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS**, New Delhi, v. 32, n. 1, p. 47–49, jan. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0253-7184.81256>. Erratum in: **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS**, New Delhi, v. 32, n. 2, p. 133, jul. 2011. Acesso em: 26 ago. 2025.

SÍFILIS NÃO (Plataforma). **Portal de enfrentamento à sífilis no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; UFRN; LAIS, 2025. Disponível em: <https://sifilisnao.com.br/>. Acesso em: 3 out. 2025.

SILVA, K. A. G. et al. Desfechos em fetos e recém-nascidos expostos a infecções na gravidez. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. 3, e20200236, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0236>. Acesso em: 8 ago. 2025.

STAFFORD, I. A.; WORKOWSKI, K. A.; BACHMANN, L. H. Syphilis complicating pregnancy and congenital syphilis. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 3, p. 242-253, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2202762>. Acesso em: 19 ago. 2025.

STAFYLIS, C. et al. Clinical efficacy of cefixime for the treatment of early syphilis. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 73, n. 5, p. 907–910, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab230>. Acesso em: 13 set. 2025.

STEWART, J. et al. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. **N Engl J Med.**, v. 389, n. 25, p. 2331-2340, 21 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304007>. Acesso em: 15 jul. 2025.

TALHARI, C. et al. Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 3, p. 407-421, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.002>. Acesso em: 9 set. 2025.

TAMPA, M. et al. Brief history of syphilis. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 1, p. 4-10, 15 mar. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956094/>. Acesso em: 1 ago. 2025.

TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. **Singapore Medical Journal**, v. 56, n. 7, p. 366-367, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>. Acesso em: 15 set. 2025.

TANG, E. C. et al. The syphilis care cascade: tracking the course of care after screening positive among men and transgender women who have sex with men in Lima, Peru. **BMJ Open**, v. 5, n. 9, e008552, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008552>. Acesso em: 19 set. 2025.

TANIZAKI, R. et al. High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 61, n. 2, p. 177–183, 15 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/civ291>. Acesso em: 20 ago. 2025.

TAYLOR, M. M. et al. Phase II trial evaluating the clinical efficacy of cefixime for treatment of active syphilis in non-pregnant women in Brazil (CeBra). **BMC Infectious Diseases**, London, v. 20, n. 1, p. 405, 10 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04980-1>. Acesso em: 10 ago. 2025.

TOBIN, R. et al. Factors influencing adult and adolescent completion of treatment for late syphilis: a mixed methods systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 103, n. 5, p. 331–340, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.2471/BLT.24.290075>. Acesso em: 7 ago. 2025.

TOGNOTTI, E. The rise and fall of syphilis in Renaissance Europe. **Journal of Medical Humanities**, v. 30, n. 2, p. 99–113, jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10912-009-9079-3>. Acesso em: 12 ago. 2025.

TSAI, J. C. et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. e109813, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109813>. Acesso em: 15 jul. 2025.

TSARAKLIS, A. et al. Preventing syphilis in the 16th century: the distinguished Italian anatomist Gabriele Falloppio (1523-1562) and the invention of the condom. **Infezioni in Medicina**, v. 24, n. 4, p. 395–398, 1 dez. 2017. Disponível em: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_24_4_2016_12.pdf. Acesso em: 6 set. 2025.

UBALS, M. et al. Oral linezolid compared with benzathine penicillin G for treatment of early syphilis in adults (Trep-AB Study) in Spain: a prospective, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, London, 8 jan. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00683-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00683-7). Acesso em: 22 set. 2025.

VAZQUEZ-ESPINOSA, E.; LAGANÀ, C.; VAZQUEZ, F. The Greatpox in times of Shakespeare and the Spanish Golden Age. In: **Literature and Infectious Diseases**. Madrid: Sociedad Española de Quimioterapia, 2021. p. 11–60. Disponível em: <https://doi.org/10.37201/literature/0022>. Acesso em: 26 jul. 2025.

VERGARA-ORTEGA, D. N. et al. First report of genetic resistance to azithromycin in *Treponema pallidum* from blood samples among men who have sex with men and people living with HIV from Mexico. **Microorganisms**, Basel, v. 13, n. 5, p. 1069, 3 maio 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms13051069>. Acesso em: 10 ago. 2025.

WALLEY, S. L. et al. Subcutaneous infusion of benzathine penicillin G is acceptable and preferred over intramuscular injections for syphilis in Western Australian sexual health clinic attendees: a mixed methods sub-study. **Patient**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40271-025-00764-4>. Acesso em: 11 out. 2025.

WANG, S. et al. Comparison of the clinical efficacy of penicillin and ceftriaxone sodium in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. **World Journal of Psychiatry and Mental Health Research**, New York, v. 5, p. 1030, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.980435>. Acesso em: 10 out. 2025.

WAUGH, M. The centenary of treponema pallidum: on the discovery of Spirochaeta pallida. **Skinmed**, v. 4, n. 5, p. 313-315, set./out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2005.03988.x>. Acesso em: 18 ago. 2025.

WENDEL, G. D. Jr. et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 312, n. 19, p. 1229-1232, 9 maio 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198505093121905>. Acesso em: 10 ago. 2025.

WHITING, C.; SCHWARTZMAN, G.; KHACHEMOUNE, A. Syphilis in dermatology: recognition and management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 24, n. 2, p. 287-297, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00755-3>. Acesso em: 17 set. 2025..

WORKOWSKI, K. A. et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. **MMWR Recommendations and Reports**, Atlanta, v. 70, n. 4, p. 1–187, 23 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>. Acesso em: 6 set. 2025.

WU, E. L. et al. DoxyPEP: Opportunities for Expansion. **J Prim Care Community Health.**, v. 16, p. 21501319251370497, 6 set. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/21501319251370497>. Acesso em: 14 jul. 2025.

ZHU, B. et al. High resistance to azithromycin in clinical samples from patients with sexually transmitted diseases in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 7, p. e0159787, 28 jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159787>. Acesso em: 15 jul. 2025.