

SÍFILIS: Fisiopatologia, Diagnóstico Laboratorial e Tratamento

Bruna Stefany Oliveira Leão

Graduanda em Biomedicina,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Helen Cristina Oselame

Graduanda em Biomedicina,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Thayla Daniele Moreira dos Anjos Santos

Graduanda em Biomedicina,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Natália Prearo Moço

Biomédica – UNESP; Doutora em Patologia – UNESP;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Treponema pallidum*, espiroqueta gram-negativa de formato espiralado e flexível. É considerada uma infecção sexualmente transmissível, embora também possa ser transmitida por transfusão sanguínea e por via placentária. Clinicamente, a sífilis é classificada em estágios e seus sinais e sintomas são determinados de acordo com o estágio que o paciente apresenta. O primeiro estágio é caracterizado por lesões específicas geralmente na região genital, já no estágio secundário o paciente há erosões cutâneas em todo o corpo, e no estágio terciário o paciente pode apresentar algumas patologias mais graves no sistema cardiovascular, neurológico entre outros. Para o diagnóstico podem ser empregados testes não treponêmicos para triagem e acompanhamento da terapia medicamentosa e testes treponêmicos para confirmação do diagnóstico. Os estágios da doença avançam de acordo com a demora no tratamento, que é realizado geralmente por meio do antibiótico penicilina benzatina, fármaco de fácil acesso que possui ação prolongada, uma vez que permanece no corpo por cerca de duas semanas. Para as pessoas alérgicas a penicilina, outros antibióticos como a doxiciclina também tem apresentado bons resultados.

PALAVRAS-CHAVE: sífilis; *Treponema pallidum*; infecção sexualmente transmissível; tratamento e diagnósticos.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa que se destaca entre as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) de origem bacteriana (MAGALHÃES; KAWAGUCHI; CALDERON, 2013). O principal meio de transmissão da sífilis é a via sexual, embora possa ser transmitida por via indireta através de contato com sangue contaminado ou verticalmente da mãe para o filho através da placenta em qualquer momento da gestação (SILVA; BONAFÉ, 2013; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sífilis atinge mais de 12

milhões de pessoas no mundo e seu controle continua a desafiar os sistemas de saúde. No Brasil, a população mais afetada pela sífilis são as mulheres, principalmente jovens e negras, na faixa etária de 20-29 anos. Em relação ao gênero, mulheres de 20-29 anos alcançam 26,2% do total de casos notificados no país, enquanto os homens representam apenas 13,6% na mesma faixa etária (BRASIL, 2018). Adicionalmente, no período de 2010 a junho de 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 479.730 casos de sífilis adquirida no Brasil, dos quais 56,4% ocorreram na Região Sudeste, 22,3% no Sul, 11,3% no Nordeste, 5,8% no Centro-Oeste e 4,1% no Norte (BRASIL, 2018).

2 OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo descrever dados epidemiológicos, etiologia e fisiopatologia da sífilis, com a inclusão das características clínicas dos diferentes estágios da doença, além do modo de transmissão, os métodos de diagnóstico laboratorial, os tratamentos disponíveis e as possíveis complicações relacionadas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica desenvolvida com base em material já publicado, constituído de livros, manuais e artigos científicos específicos da área de sífilis e de saúde pública. A pesquisa foi realizada com base em consulta às publicações nacionais e internacionais nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *U.S. National Library of Medicine* (Pubmed), com inclusão de materiais publicados entre os anos de 2004 a 2019, embora não tenham sido excluídas publicações anteriores cujo conteúdo mostrou-se relevante para a revisão.

4 ASPECTOS ETIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA SÍFILIS

A sífilis é uma doença crônica bacteriana cuja fisiopatologia decorre da interação direta da bactéria com os tecidos afetados, com indução de processo inflamatório inicialmente agudo que pode se tornar crônico com a evolução da doença.

4.1 Etiologia da Sífilis

O agente causador da sífilis é a espiroqueta gram-negativa *Treponema pallidum*, bactéria fina, firmemente enovelada e flexível, caracterizada como não cultivável, uma vez que apresenta crescimento lento *in vitro*, o que torna inviável o inóculo em meio de cultura (LEVISON, 2016). A bactéria tem cerca de 5-20 µm de comprimento, com apenas 0,1-0,2 µm de largura e move-se o longo do seu eixo longitudinal. É um organismo anaeróbio facultativo que tem a mucosa urogenital humana como habitat (GARCIA, 2009; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). A célula do treponema cora-se fracamente por meio das colorações bacterianas usuais, tal como a coloração de Gram, e não possui as enzimas necessárias para produzir moléculas complexas, por isso utiliza muitos componentes das células do hospedeiro para sua manutenção e perde a infectividade fora do hospedeiro mamífero em pouco tempo (LEVINSON, 2016; TORTORA; FUNK; CASE, 2015; FERREIRA, 2013).

O *T. pallidum* não tem fatores de virulência evidentes, como endo e exotoxinas, porém produz diversas lipoproteínas que induzem uma resposta imune inflamatória. Aparentemente, a intensa ativação do sistema imune pelos antígenos treponêmicos é a causa da destruição tecidual da doença (TORTORA; FUNK; CASE, 2015). Durante a patogênese, as espiroquetas penetram nas mucosas, principalmente após contato sexual e podem invadir o sistema linfático e se disseminar pelo organismo por via hematogênica (BRASIL, 2006; AVELLEIRA; BOTTINA, 2006; LINS, 2014; LEVINSON, 2016).

4.2 Fisiopatologia e Estágios da Sífilis

Clinicamente, a sífilis pode ser dividida em estágios denominados de sífilis primária (Figura 1). Em seu estágio primário a sífilis é caracterizada pelo aparecimento de lesão ulcerada e pequena no sítio da inoculação, que corresponde ao local pelo qual os treponemas entram no organismo. Essa lesão primária é denominada protossifiloma, popularmente conhecido como cancro duro, e aparece geralmente três semanas após a infecção. A maioria das lesões primárias surge nos órgãos genitais, mas em alguns casos há protossifilomas extragenitais em diversas localidades. No homem a lesão é mais comum no prepúcio, meato uretral ou mais raramente na região intra-uretral, e na mulher é mais frequente nos pequenos lábios,

parede vaginal e colo uterino. As localizações extragenitais mais comuns são a região anal, boca, língua e região mamária, mas lesões nas pontas dos dedos, nariz e no queixo também podem ocorrer. O protossifiloma regride espontaneamente em um período que pode variar de quatro a cinco semanas sem deixar cicatriz. Inicialmente, tal lesão é uma pápula rósea, com aproximadamente de 1 a 2 cm de diâmetro, geralmente única e indolor, com bordas de consistência fibrosa, de fundo liso e brilhante (KALININ et al., 2015; AVELLEIRA, 2006).

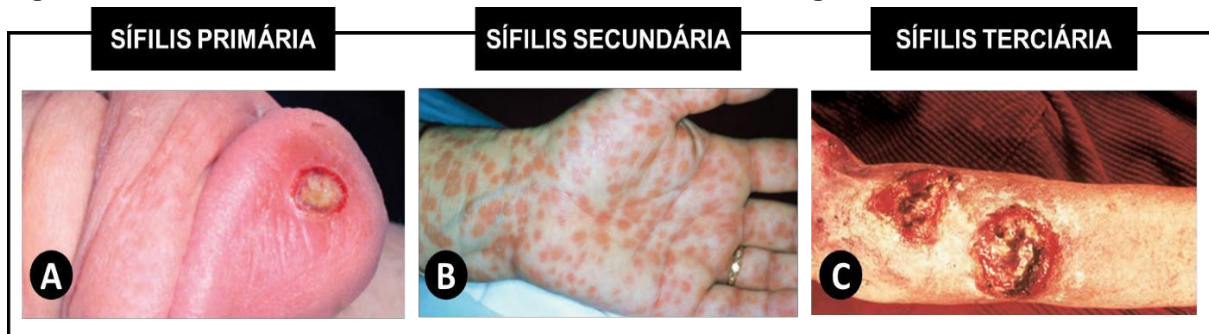
Na sífilis secundária, o *T. pallidum* dissemina-se pelo corpo e os sinais são mais facilmente observados. Usualmente o estágio secundário inicia-se de quatro a dez semanas após o aparecimento da lesão inicial. É a fase em que ocorre grande parte das manifestações clínicas e os pacientes relatam mal-estar generalizado, mialgias, artralgias, micropoliadenopatia, febre baixa, cefaleias, faringite, rouquidão, hepatomegalia e perda de apetite. Neste estágio, as lesões são chamadas sífilides e ocorrem por meio de surtos e de forma simétrica, geralmente na forma de erupções máculo-papulares difusas, indolores, de cor eritematosa e de duração breve, que são conhecidas como roséolas sífilicas ou na forma de pápulas escamosas com aspecto psoriforme, quando a descamação é intensa. Atualmente tem sido descrita uma forma distinta de sífilis secundária chamada de sífilis maligna precoce que acomete pacientes imunodeprimidos, com maior prevalência em pacientes com AIDS, a qual é caracterizada por lesões ulceradas necrótico-hemorrágicas que acometem principalmente a face e o couro cabeludo (KALININ et al., 2015).

A fase terciária da sífilis ocorre em cerca de 30-40% dos pacientes não tratados ou tratados de forma inadequada. Normalmente suas manifestações surgem cerca de três anos após a infecção e são frequentemente localizadas na pele, mucosas, sistema cardiovascular e sistema nervoso. As lesões são caracterizadas pelo aparecimento de granulomas e podem ser solitárias, assimétricas, endurecidas e policíclicas. Na região orofacial os granulomas podem difundir-se e perfurar o palato duro e o septo nasal (KALININ et al., 2015; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

No estágio terciário, a sífilis cardiovascular resulta mais severamente em enfraquecimento da aorta. Já a neurosífilis, que ocorre em até 10% dos pacientes não tratados, pode variar em sinais e sintomas de acordo com o local do sistema nervoso que é afetado. O paciente pode apresentar alterações de personalidade,

demência, convulsões, perda da coordenação dos movimentos voluntários, paralisia parcial, perda da capacidade de compreensão da fala, perda da visão ou audição ou perda do controle da bexiga e do intestino. Poucos patógenos são encontrados nas lesões e eles não são considerados muito infecciosos (TORTORA; FUNK; CASE, 2015).

Figura 1. Lesões características associadas aos diferentes estágios da sífilis.



A. Protossifiloma típico da sífilis primária em área genital masculina. B. Erupções cutâneas eritematosas da fase secundária na palma da mão. C. Lesões gomosas típicas do estágio terciário no dorso do braço.

Fonte: Adaptado de Tortota et al. (2012).

Por fim, a sífilis congênita é decorrente da transmissão vertical da gestante contaminada para o feto. A transmissão vertical do *T. pallidum* pode ocorrer em qualquer fase gestacional, porém, é mais comum no primeiro trimestre da gestação, no qual o fluxo placentário está mais ativo (FEITOSA; ROCHA; COSTA, 2016; BRASIL, 2006; BERMAN, 2004). A probabilidade de contaminação do feto pela placenta é maior na sífilis primária e varia entre 70-100% dos casos, tal fato ocorre, pois há um maior número de *T. pallidum* no sangue nesse estágio da doença. A possibilidade de contaminação do feto decresce com a evolução da doença da mãe, com cerca de 40% de probabilidade de transmissão na sífilis secundária e apenas 10% na terciária (FEITOSA; ROCHA; COSTA, 2016; BERMAN, 2004; WICHER; WICHER, 2001).

A sífilis congênita é clinicamente classificada em precoce, quando ocorre as manifestações ocorrem até o segundo ano de vida, e a tardia quando surge após esse período. A maior parte dos casos precoce é assintomática, porém o recém-nascido pode apresentar prematuridade, baixo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas como pênfigo sífilítico, condiloma plano, petéquias, púrpura e fissura peribucal, além periostite, osteocondrite, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia,

linfadenopatia generalizada, síndrome nefrótica, convulsão e meningite, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia. Na sífilis congênita tardia, as manifestações clínicas são raras e resultantes da cicatrização da doença sistêmica precoce em diversos órgãos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2008).

5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A escolha do exame laboratorial para diagnóstico da sífilis depende do estágio evolutivo em que o paciente se encontra. Nos estágios iniciais da doença indica-se a realização de exames diretos nos quais as bactérias podem ser diretamente visualizadas e nos estágios posteriores é mais adequado os testes sorológicos que verificam a presença de anticorpos produzidos pelo sistema imune em resposta à infecção, os quais começam a surgir na corrente sanguínea cerca de 7-10 dias após o aparecimento da lesão primária (BENZAKEN, 2015; MCPHERSON; PINCUS, 2012; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

5.1 Exames Diretos

Os métodos de diagnóstico por exame direto são aqueles que demonstram a presença das células bacterianas na amostra do paciente. A pesquisa direta do *T. pallidum* pode ser realizada por microscopia de campo escuro, utilizando-se amostras de lesões primárias e secundárias ou ainda por pesquisa direta da bactéria em material corado (BENZAKEN, 2015).

Na técnica de microscopia de campo escuro, a amostra usada é o exsudato seroso que se forma sobre a lesão e, por isso, deve-se ter cuidado na escolha das lesões para coleta ideal de amostra. Sugere-se que a coleta seja feita após 48 h sem uso de qualquer antisséptico ou medicamento tópico, uma vez que tais substâncias podem interferir na carga bacteriana local. Além disso, a análise da amostra deve ser feita imediatamente após a coleta do material, para que seja possível observar a presença de espiroquetas móveis. Nesse procedimento é possível verificar a sua morfologia, tamanho e movimentos típicos da bactéria e a visualização é clara, pois a bactéria é iluminada contra um fundo preto. A sensibilidade do exame de campo escuro varia de 74-86% e sua especificidade pode alcançar 97%, de acordo com a experiência do avaliador (BRASIL, 2016; MCPHERSON; PINCUS, 2012).

Na pesquisa direta com material corado a amostra obtida é colocada em uma lâmina que pode ser corada utilizando-se quatro técnicas de coloração que incluem os métodos de Fontana-Tribondeau, de Burri, Giemsa e Levaditi. O método de Fontana-Tribondeau basicamente é a impregnação da prata na parede do treponema que o torna mais facilmente visível. No método de Burri é utilizada a tinta da china ou nanquim, já na coloração de Giemsa o *T. pallidum* é corado palidamente, o que torna mais difícil a observação da espiroqueta e, por fim o último método de coloração utilizado é o Levanditi, no qual a prata é utilizada em cortes histológicos (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Por fim, o exame direto também pode ser feito por microscopia de fluorescência, utilizando-se anticorpos específicos para *T. pallidum* que são marcados com isotiocianato (FITC). A sensibilidade do método pode chegar até 100% quando utilizado para a análise de líquidos de lesões ainda frescas (BRASIL, 2019).

5.2 Métodos Não Treponêmicos Para Triagem da Sífilis

Os testes de triagem sorológica da sífilis são métodos que avaliam a presença de anticorpos não específicos na circulação do paciente. São os testes laboratoriais mais utilizados, uma vez que podem ser utilizados tanto na triagem quanto no acompanhamento do tratamento da infecção. As análises dos testes sorológicos podem ser qualitativas ou quantitativas. Nos testes qualitativos determina-se presença ou ausência de anticorpos na amostra analisada para determinação do diagnóstico inicial, já nos testes quantitativos é possível observar o título dos anticorpos, o que é de grande importância para o monitoramento do tratamento.

Os testes não treponêmicos são ensaios de imunodiagnóstico baseados na técnica de floculação, que envolve a ligação de anticorpos produzidos pelo paciente às chamadas micelas, que correspondem a uma suspensão antigênica formada por solução alcoólica contendo cardiolipina, colesterol e lecitina purificada. Essa ligação resulta na formação de flocos ou grumos, estruturas arredondadas que podem até ser observadas a olho nu ou com auxílio de microscópio.

Todos os testes não treponêmicos detectam anticorpos IgM e IgG chamados de reaginas, imunoglobulinas não específicas encontradas no material lipídico que é liberado pelas células danificadas, as quais são geradas pelo sistema imune em diversas situações além da sífilis, tais como em casos de doenças crônicas como lúpus eritematosos sistêmicos, síndrome antifosfolipídica, hepatite crônica,

hanseníase e malária, além de uso de drogas ilícitas injetáveis. A presença das reaginas no soro nessas situações geralmente ocorre em baixas concentrações, mas pode resultar em testes falso-positivos. Dessa forma, sempre que um teste não treponêmico de flocculação apresenta-se positivo torna-se necessária a realização de outros testes imunológicos para a confirmação do diagnóstico (DOMINGUES, 2016; GUINSBURG; SANTOS 2010; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Os métodos sorológicos não treponêmicos são divididos em quatro tipos de testes com a metodologia de flocculação, denominados VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), RPR (*Rapid Teste Reagin*), USR (*Unheated Serum Reagin*) e TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Teste*). O VDRL é muito comum no dia a dia das rotinas laboratoriais e se baseia na utilização de um reagente composto de lecitina, colesterol e cardiolipina purificada. Já RPR, USR e TRUST são modificações do VDRL que servem para aumentar a estabilidade da suspensão antigênica com o intuito de possibilitar a utilização do plasma como amostra (RPR e TRUST) e facilitar a leitura dos resultados obtidos a olho nu (RPR e TRUST) (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Adicionalmente, vale salientar que nos testes não treponêmicos pode ocorrer o fenômeno de prozona que se refere à ausência de reatividade em uma amostra positiva analisada na forma não diluída. E esse fenômeno origina-se da relação desproporcional entre a quantidade de antígenos e anticorpos, o que resulta em falsos-negativos e é muito comum em lesões secundárias, fase em que há uma grande produção de anticorpos. Dessa forma, indica-se testar todas as amostras negativas na forma diluída para confirmar a negatividade do resultado (JAPOLLA et al., 2015).

5.3 Métodos Treponêmicos Para Confirmação da Sífilis

Os testes treponêmicos são baseados em antígenos recombinantes empregados para detecção de anticorpos IgG e IgM específicos contra componentes celulares do *T. pallidum*. Esses testes são usados para a confirmação do diagnóstico após a realização de testes não treponêmicos e são os primeiros a dar positivo após a infecção. Em grande parte dos casos os testes treponêmicos permanecem reagentes durante um longo período, até mesmo por toda a vida dos infectados mesmo tratados. Portanto, esses testes não são utilizados no monitoramento do tratamento como ocorre com o VDRL, cujo título de anticorpos durante o tratamento

está diretamente relacionado com a eficácia da antibioticoterapia. Atualmente, os testes treponêmicos disponíveis incluem ensaios de aglutinação, ensaios de imunofluorescência indireta, testes imunoenzimáticos (ELISA), Western blot (WB) e testes rápidos por imunocromatografia (BRASIL, 2019).

O teste treponêmico mais amplamente empregado é o teste de imunofluorescência indireta denominado FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody-absorption*), que é o primeiro a positivar após a infecção. Para realização do FTA-Abs é necessário microscópio de fluorescência, além reagentes de qualidade e diluição apropriada do conjugado e também especialistas em microscopia de imunofluorescência. A técnica envolve a utilização de lâminas nas quais são fixados antígenos do *T. pallidum* extraídos do tecido testicular de coelhos infectados pela bactéria. Essas lâminas podem ser preparadas no laboratório ou serem obtidas comercialmente. A reação ocorre se a amostra possuir anticorpos anti-*T. pallidum* que se ligam aos antígenos fixados na lâmina, com a formação de complexos de antígeno-anticorpo. Para realizar a visualização desses complexos é utilizado o microscópio de fluorescência, uma vez que na etapa final do processo ocorre marcação com anticorpo secundário conjugado com composto fluorescente, o que permite que os antígenos do treponema sejam visualizados na cor verde-maça brilhante (SILVEIRA, 2017).

Os ensaios de aglutinação como o TPHA (*T. pallidum Haemagglutination test*) e o MHAT (*Micro-Haemagglutination Assay for T. pallidum*) baseiam-se na ligação dos anticorpos treponêmicos que estão presente no soro do paciente com os antígenos da bactéria que estão adsorvidos na superfície da hemácia, o que resulta na aglutinação das células. Nos testes imunoenzimáticos como o ELISA são utilizadas placas sensibilizadas com antígenos totais de *T. pallidum* ou componentes antigênicos sintéticos obtidos por biologia molecular ou engenharia genética. O teste é baseado na formação de imunocomplexos entre antígeno-anticorpo que estão presentes nas amostras. Após a formação do complexo adiciona-se um composto conjugado formado por IgG de cabra biotinilada anti-humana marcada por estreptavidina-peroxidase (HRP), que resulta na formação de antígeno-anticorpo-conjugado com enzima. A detecção desse complexo ocorre devido a incubação do complexo enzimático com um substrato, que é oxidado pela enzima peroxidase, resultando no surgimento da cor. A intensidade da cor resultante é lida em espectrofotômetro e a quantidade de anticorpos presentes na amostra é proporcional a intensidade da cor

(BRASIL, 2019).

Os testes rápidos permitem a execução e a interpretação do resultado dentro de no máximo, em 30 minutos e não tem necessidade de uma infraestrutura laboratorial, além disso a amostra de sangue total empregada pode ser coletada por punção venosa ou digital, além de ser possível o uso de amostras de soro ou plasma (JAPOLLA et al., 2015). Tais testes são baseados na técnica de imunocromatografia de fluxo lateral, os quais são compostos de filtro de amostra, suporte do conjugado, membrana de nitrocelulose e filtro de adsorção. O dispositivo do teste possui uma região chamada de T (Teste), que corresponde a área de teste onde estão fixados os antígenos do *T. pallidum* e a outra região é chamada de região C (Controle) que é a região onde se tem o controle da reação (BRASIL, 2016).

6 TRATAMENTO DA SÍFILIS

O tratamento da sífilis é fase-dependente, ou seja, a escolha do tratamento é determinada pelos sinais e sintomas e pelo perfil sorológico do paciente. A droga de primeira escolha é a penicilina benzatina e sua dose varia conforme a fase da infecção. Para pessoas sensíveis à penicilina, tratamentos com outros antibióticos podem ser realizados, tais como doxiciclina, tetraciclina ou estearato eritromicina. Em relação à gestação, o tratamento da mãe com antibióticos durante os dois primeiros trimestres irá prevenir a transmissão congênita (TRABULSI; ALTERTHURM, 2015; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A quantidade terapêutica de antibiótico recomendada para sífilis primária preconizada pelo Ministério da Saúde é penicilina benzatina 2.400.000 UI, intramuscular, em dose única. Na sífilis secundária e latente, recomenda-se penicilina benzatina em duas doses de 2.400.000 UI, intramuscular, com intervalo de uma semana entre cada dose, sendo a dose total de 4.800.00 UI. E na sífilis terciária recomenda-se o uso da penicilina benzatina 2.400.00 UI, intramuscular semanal, por três semanas, sendo a dose total de 7.200.000 UI (ISRAEL, 2008; BRASIL, 2006).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis é uma infecção cujo tratamento e controle é imprescindível para romper a cadeia de transmissão do treponema. Mesmo sendo uma patologia

conhecia há séculos e de fácil detecção, tratamento de baixo custo e com uma grande eficácia, ainda sim é considerada um grave problema na saúde pública. Também é importante ressaltar que, cada vez mais pessoas se tornam portadoras da bactéria por falta de prevenção, sendo que poderia ser evitada com uso de preservativo, o cuidado com materiais perfuro cortantes, o acompanhamento do pré-natal e planejamento das equipes de saúde no combate a esta infecção.

REFERÊNCIAS

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

BENZAKEN, A. S. Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis. Manaus: Fundação Oswaldo Cruz, 2015.

BERMAN, S. M. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. Bulletin of the World Health Organization, USA, v. 82, n. 6, abr. 2004.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. rev. Brasília, D.F. Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde. 2006.

BRASIL. Testes para diagnóstico da Sífilis: Relatório de recomendação. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brasília, 2015. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Testes-IST_final.pdf>. Acesso em 11 jun. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Nota informativa nº 006/2016/GAB/DDAHV/SVS/MS. [Internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>. Acesso em 07 mai. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. O papel dos testes rápidos no diagnóstico da sífilis. Brasília: Ministério da saúde, 2019. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/o-papel-dos-testes-rapidos-no-diagnostico-de-sifilis-pamela-gaspar>>. Acesso em 12 jun. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2018. Brasília: Ministério da saúde; 2018. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>>. Acesso em 13 jun. 2019.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 32, n. 6, e00082415, jun. 2016.

FEITOSA, J. A. S.; ROCHA, C. H. R.; COSTA F. S. Artigo de Revisão: Sífilis congênita. Revista Medicina e Saúde de Brasília, Brasília, v. 5, n. 6, p. 286-293, set. 2016.

FERREIRA, L. J. M. Infecção por *Treponema pallidum*: análise serológica e pesquisa de DNA. 84 f., 2013. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

GARCIA, F. L. B. Prevalência de sífilis em adolescentes e jovens do sexo feminino no estado de Goiás. 78 f., 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

GUINSBURG, R.; SANTOS, A. M. N. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. São Paulo: Departamento de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, [s.n], 2010.

ISRAEL, M. et al. Diagnóstico da sífilis a partir das manifestações bucais. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, v 62, n. 2, p. 159-164, jul-dez. 2008.

JAPOLLA, G. et al. Teste imunocromatográfico de fluxo lateral: uma ferramenta rápida de diagnóstico. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v. 11, n. 22, p. 2635, 2015.

KALININ, Y. et al. Sífilis: aspectos clínicos, transmissão, manifestações orais, diagnóstico e tratamento. Odonto, v. 23, n. 45-46, p. 65-76, out. 2015.

LEVINSON, W. Microbiologia Médica e Imunológica. 13. ed. São Paulo: AMGH, 2016.

LINS, S. D. M, Epidemiologia da sífilis gestacional e congênita no extremo setentrional da Amazônia. 2014. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Roraima. Disponível em

<http://www.bdttd.ufr.br/tde_arquivos/6/TDE-2014-07-14T120900Z-166/Publico/CynthiaDantasdeMacedoLins.pdf>. Acesso em 06 mar. 2019.

MAGALHÃES D. M. S, KAWAGUCHI I. A. L, DIAS, A.; CALDERON, I. M. P. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. Cadernos de Saúde Pública, v. 29, n. 6, p. 1109-1120, jun. 2013.

McPHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 21. ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2012.

SÁEZ-ALQUÉZAR A. et al. Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue - confirmação dos resultados por meio de três testes treponêmicos (FTA ABS, WB e TPHA). Revista de Patologia Tropical, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 215-228, set-dez. 2007.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SP. Sífilis congênita e sífilis na gestação. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 42, n. 4, p.768-772, 2008.

SILVA, A. C. Z., BONAFÉ, S. M. Sífilis: Uma abordagem geral. Anais do VIII Encontro Internacional de Produção Científica, Cesumar, Maringá, 2013.

SILVEIRA, S. L. A. Estudo epidemiológico da sífilis congênita: a realidade de um hospital universitário terciário. 54 f. Dissertação (Mestrado Profissional - Residência Médica) - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

SUMIKAWA, E. S. et al. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 1. ed, [S.I]: Telelab, 2010.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia, 6.ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TORTORA, J.; FUNKE, R.; CASE, L. Microbiologia. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.