

UMA BREVE ANÁLISE SOBRE CEPAS DE *Treponema pallidum* RESISTENTES A AZITROMICINA

Beatriz Neris de Souza¹; Natália Prearo Moço²; Gabriel Capella Machado^{3,5}; Catarina Akiko Miyamoto^{4,5*}

¹ Biomédica – FITL/AEMS; ² Doutora em Patologia – FMB/UNESP, biomédica – IBB/UNESP, endereço atual – docente do Centro Universitário UniLaSalle/Lucas; ³ Doutor em Ciência Biológicas (Genética) – IBB/UNESP; ⁴ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinany@gmail.com

RESUMO

A sífilis está entre as dez ISTs bacterianas mais comuns e continua sendo um problema de saúde pública. A sífilis, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, é transmitida por contato (i) sexual direto com o protossifiloma primário, (ii) lesões secundárias, (iii) gestacional ou (iv) por perfuração com objetos contaminados. O *T. pallidum* pode sobreviver no organismo por vários anos e ocasionar três estágios da sífilis. Nas fases iniciais da infecção (sífilis primária) há o surgimento do protossifiloma que sofrerá um processo de cicatrização de 10 a 90 dias após a exposição, com ou sem antibioticoterapia. O desaparecimento da ferida sem tratamento leva ao falso diagnóstico de cura, porém a doença se torna assintomática e avança para o segundo estágio, este caracterizado pela presença de eritemas por todo o corpo e o de maior risco de transmissão. O terceiro estágio pode surgir entre 2 a 40 anos após a infecção inicial; é caracterizado por lesões cutâneas, ósseas, cardiovasculares e neurológicas, e pode levar à morte. O diagnóstico laboratorial é realizado por testes sorológicos treponêmicos e não treponêmicos. Desde o século XV (Europa), a sífilis tem sido tratada com penicilina (primeira linha), porém antibióticos orais de segunda linha (macrolídeos e tetraciclina) têm sido utilizados como medicamentos de primeira linha para tratamento de sífilis precoce, uma vez que a penicilina pode causar reações alérgicas. Os macrolídeos têm atividade bacteriostática devido à sua ligação nos nucleotídeos 2058 e 2059 do domínio V do rRNA 23S. Mutações nestas mutações podem causar modificações conformacionais com subsequente impedimento estérico à ligação de macrolídeos.

PALAVRAS-CHAVE: penicilina G; macrolídeos; mutações A2058G e A2059G.

1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são um importante problema de saúde global, com incidência de aproximadamente 250 milhões de casos por ano (CHBIB et al., 2021). A sífilis está entre as dez ISTs bacterianas mais comuns e continua sendo um problema

de saúde pública em todo o mundo, mesmo com tratamento eficaz e de baixo custo. Em 2019, nos Estados Unidos da América (EUA), são registrados 129.813 novos casos de sífilis, destes 1.900 correspondem à congênita (transmissão gestante-feto) (CENTER OF DISEASE CONTROL-CDC, 2019; MCLNTOSH, 2020).

No Brasil, entre 2011 e 2021, conforme o boletim epidemiológico da OMS (2022), são notificados 1.035.942 casos de sífilis adquirida, 466.584 casos de sífilis em gestantes e 221.600 casos de sífilis congênita, dos quais 2.064 resultam em óbitos. A maioria dos casos notificados se concentra no sexo masculino (60,6%) que se distribui conforme a idade, entre 20-29 anos (35,6%) e 30-39 anos (22,3%). No período de 2015 a 2021, houve um aumento de 2,2 vezes nos casos de sífilis em adolescentes (13-19 anos). Em 2021, a relação de infectados entre o sexo masculino e feminino é de dezessete homens para cada dez mulheres, porém entre os adolescentes a relação é de sete meninos para cada dez meninas.

Os testes positivos em gestantes com sífilis vêm se mantendo em crescimento, porém com intensidade menor em relação a 2018. Entre 2011 e 2017, a incidência de sífilis congênita é de aproximadamente 17,6%, e em 2021, há uma ligeira queda para 16,7%. No mesmo ano, há um aumento no percentual de tratamento apropriado da sífilis durante a gestação (81,4%) (OMS, 2022).

No Brasil, novas políticas têm sido adotadas para se ampliar o diagnóstico precoce da sífilis e possibilitar o tratamento adequado da doença, disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2016). A notificação obrigatória, alinhada com uma série de outras ações, informações e testagens, tem servido de base para a tentativa de controle da doença no país.

O objetivo deste trabalho é descrever a importância da base nitrogenada adenina da posição 2058 do gene do rRNA do *Treponema pallidum* para a eficácia do tratamento da sífilis com macrolídeos.

Este trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica de artigos científicos indexados em plataformas virtuais especializadas, tais como Scielo, Google Scholar e Pubmed. Para tanto, utilizou-

se as palavras chaves *Treponema pallidum*, *Treponema pallidum* resistência, *Treponema pallidum* penicilina, *Treponema pallidum* macrolídeos, *Treponema pallidum* vacina, entre outras. O acervo dos dados priorizou estudos entre os anos de 2012-2022, contudo sem excluir dados anteriores relevantes ao tema proposto.

2 HISTÓRIA DA SÍFILIS

Desde os tempos remotos, a sífilis tem sido considerada uma doença moralmente condenada e vergonhosa, assim as populações afetadas pela infecção culpam os países vizinhos, os inimigos, em grande maioria, pelo ocorrido. Desta forma, Itália, Alemanha e Reino Unido chamam a sífilis de “doença francesa”, os franceses de “doença napolitana”, os russos de “doença polonesa”, e assim por diante (ROTHSCHILD, 2005; FOA, 1990).

Por muitos séculos, as doenças transmitidas por contato (i) sexual foram consideradas como uma única doença. A distinção entre gonorreia, cancroide e sífilis foi estabelecida apenas no século XIX (HACKETT, 1963). Em meados de 1767, John Hunter (1728-1793), um médico especialista em doenças venéreas, inoculou a secreção uretral de um paciente com gonorreia no prepúcio de um paciente saudável; pouco depois, o último desenvolveu sífilis. Logo, o médico concluiu que a sífilis resulta da gonorreia (FORRAI, 2011; QVIST, 1977).

Em 1831, Philippe Ricord (1800-1889), um médico cirurgião e especialista em doenças venéreas, desenvolveu um estudo mais aprofundado sobre sífilis e gonorreia e concluiu que a última ocorre apenas após o contato de pacientes com a gonorreia, enquanto a primeira ocorre apenas após o contato de pacientes com a sífilis (FORRAI, 2011).

Em 1905, Schaudinn (1871-1906) e Hoffman (1868-1959), ambos médicos bacteriologistas, identificam em lesões

causadas pela doença, o agente etiológico da sífilis em amostras frescas e em fixadas e coradas pelo método de Giemsa, e o nomeiam *Spirochaeta pallida*; posteriormente, os mesmos autores renomeiam a bactéria para *Treponema pallidum* (FORRAI, 2011; SOUZA, 2005; SEFTON, 2001).

Em 1906, Landteiner introduz o método da microscopia de campo escuro para detecção da espiroqueta da sífilis, e em 1910, o bacteriologista alemão August Wasserman (1866-1925) desenvolve o primeiro teste sorológico (HACKETT, 1963).

Em 1949, Nelson e Mayer desenvolvem um teste direto de imobilização do *T. pallidum* (TPI) através pela descoberta de que os soros de pacientes sífilíticos imobilizam a bactéria, ou seja, é o primeiro teste de detecção de anticorpos antitreponema (SEFTON, 2001; LUGER, 1991).

3 *Treponema pallidum*

O *Treponema pallidum* pertence ao filo Spirochaets, ordem Spirochaetales e família Spirochaetaceae, tem a morfologia de espiroqueta de 6-20 µm de comprimento e diâmetro de 0,1-0,2 µm. Pode ser visualizado por microscopia óptica (campo escuro), eletrônica, de contraste, de campo escuro (para detecção de *T. pallidum* em lesões genitais ou cutâneas de pacientes com sífilis precoce) ou por colorações especiais (RADOLF; HAZLETT; LUKEHART, 2006). Apresenta envoltório semelhante à das bactérias Gram-negativas (SENA et al., 2015; LUMEIJ; MIKALOVA; SMAJS, 2013; RADOLF; HAZLETT; LUKEHART, 2006), com bicamada lipídica, membrana citoplasmática composta por lipoproteínas e por proteínas de ligação à penicilina (PBP). Também apresenta glicolipídios e cardiolipina (resultantes na produção dos anticorpos pesquisados pelos testes sorológicos não treponêmicos). No entanto, a antigenicidade é pobre devido à

arquitetura estrutural, pois observa-se pouca reatividade dos anticorpos contra as diversas proteínas. Apresenta também uma membrana externa (ME) (SMAJS et al., 2011), com quantidade menor de proteínas inseridas na membrana plasmática em relação às Gram-negativas, além disso, os flagelos do *T. pallidum* estão localizados no periplasma. A ME, por ser desprovida de lipopolissacarídeo (LPS), é passível às rupturas com manuseio físico leve e/ou tratamentos químicos (RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2014; KLAUSNER, 2013).

Acredita-se que a fragilidade da ME e a motilidade (modulada por mecanismos de transdução sensorial, associados com respostas quimiotáticas para a invasão dos tecidos) são essenciais para a patogênese da doença, uma vez que esta estrutura apresenta grande capacidade de evasão imunológica. Estas características externas fazem com que o *T. pallidum* seja um “patógeno furtivo” por resistir a interferências externas do organismo humano e manter seu estilo de vida parasitário (LUMEIJ; MIKALOVA; SMAJS, 2013; OMS, 2012; RADOLF; HAZLETT; LUKEHART, 2006).

4 SÍFILIS

A sífilis é uma doença infectocontagiosa sistêmica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, transmitida por (i) contato direto com o protossifiloma primário ou lesões secundárias, (ii) contato vertical (sífilis congênita) ou (iii) por perfuração com objetos contaminados (CDC, 2017; LUKEHART, 2008).

A doença apresenta três estágios; no primeiro estágio ou sífilis primária, há presença de úlceras na glande, coroa, lábios, fourchete ou períneo que deixam o local da inoculação rígido. Estes podem ser múltiplos, dolorosos ou atípicos devido à ocorrência de infecção simultânea com outros agentes infecciosos; desaparecem no período de 10-90 dias

após a exposição (média de 21 dias), conforme o tamanho do inóculo. No entanto, pode ocorrer também adenopatia indolor localizada (SINGH ROMANOWSKI, 1999).

Na sífilis secundária, ocorre a disseminação bacteriana, com erupção cutânea difusa, simétrica, maculopapular, possivelmente pruriginosa (BAUGHN; MUSHER, 2005; SINGH; ROMANOWSKI, 1999). É comum apresentar erupção cutânea nas palmas das mãos ou plantas dos pés (sintomas primários). Lesões com muco, alopecia irregular, febre, cefaleia e adenopatia generalizada indolor (sintomas secundários) também podem ocorrer (COX; BALLARD, 2010; BAUGHN; MUSHER, 2005; GOH, 2005; SINGH; ROMANOWSKI, 1999). Os sintomas secundários surgem de 2-24 semanas após a infecção, simultaneamente ou até a 8ª semana após o protossifiloma, e desaparecem de forma espontânea após algumas semanas com ou sem tratamento (COX; BALLARD, 2010; SINGH; ROMANOWSKI, 1999). Sintomas de neuro sífilis precoce acomete cerca de 25-60% das pessoas (OLIVER et al., 2016; COX; BALLARD, 2010; BAUGHN; MUSHER, 2005; GOH, 2005; GOLDEN; MARRA; HOLMES, 2003; SINGH; ROMANOWSKI, 1999).

A sífilis latente tem estágios iniciais e tardios (SINGH; ROMANOWSKI, 1999). A doença latente precoce pode ser infecciosa e inclui o período de potencial recaída dos sintomas devido à replicação bacteriana, geralmente ocorre no período entre 1-2 anos desde a inoculação (JANIER et al., 2014) ou em menos de 1 ano (CDC, 2015; KINGSTON et al., 2015) A sífilis latente tardia ocorre de 1-2 anos após a infecção e não é infecciosa (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010).

Na sífilis terciária não tratada (período de 2-40 anos), entre 14-40% dos infectados evoluem para a forma crônica da doença que causa danos irreversíveis a qualquer órgão. Os danos principais

são neurológicos (neuro sífilis), cutâneos, cardiovasculares ou goma (lesões granulomatosas necróticas patognomônicas de sífilis terciária) (LAFOND; LUKEHART, 2006; SINGH; ROMANOWSKI, 1999). A neuro sífilis, no entanto, pode se manifestar em qualquer estágio da doença (STOLTEY; COHEN, 2015).

4.1 Diagnóstico laboratorial da sífilis

Os testes sorológicos para sífilis consistem em testes treponêmicos e não treponêmicos. São os principais métodos para triagem, diagnóstico e monitoramento da doença (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010).

Os testes treponêmicos são ensaios qualitativos para detectar imunoglobulinas (Igs) das classes IgG e IgM contra uma gama de antígenos de *T. pallidum*. Os IgMs anti-treponêmicos indicam infecção recente em adultos e neonatos, no caso de sífilis congênita. Se tratada a doença, as IgMs diminuem ou até desaparecem em torno de 4 meses, mas podem persistir por mais tempo se a doença não for tratada. Por outro lado, as IgGs permanecem, mesmo após a cura da doença (CDNA, 2018; SORENG; LEVY; FAKILE, 2014). Os anticorpos ativados pelo sistema imune são detectáveis entre 2-4 semanas após a exposição (FORRESTEL; KOVARIK; KATZ, 2020; SORENG; LEVY; FAKILE, 2014).

Os testes não treponêmicos quantitativos são realizados em soros fracionados por várias diluições para a detecção de IgM e IgG contra antígenos como cardiolipina e lecitina (AGUERO; PILLAY, 2019; PEELING et al., 2017; MORSHED; SINGH, 2015; SORENG; LEVY; FAKILE, 2014). Exemplos de testes não treponêmicos incluem *venereal disease research laboratory* (VDRL), reagina plasmática rápida (RPR) e teste de soro não aquecido vermelho de toluidina (TRUST) (AGUERO; PILLAY; RADOLF, 2019; PEELING et al., 2017).

O VDRL é um teste de microfloculação para identificar anticorpos no soro

contra a reagina, um antígeno formado pela combinação de cardiolipina, lecitina e colesterol (MORSHED; SINGH, 2015). O RPR é um teste baseado em macrofloculação que utiliza o mesmo antígeno do VDRL, porém com reagina ligada a uma partícula de carvão, ou seja, o agente de visualização é a aglutinação dessas partículas de carvão. O RPR é um dos testes não treponêmicos mais requisitado (AGUERO; PILLAY; RADOLF, 2019; MORSHED; SINGH, 2015). O TRUST é um teste parecido ao RPR, mas usa vermelho de toluidina como agente de visualização ao invés de carvão. Tem sensibilidade idêntica, mas melhor especificidade (AGUERO; PILLAY; RADOLF, 2019).

No Brasil, a notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita é obrigatória, de acordo com a portaria vigente (BRASIL, 2016). Tal ação, implementada em 1986, visa auxiliar o controle da doença, porém ainda sem atingir o resultado esperado, pois o cenário de contágio tem mudado pouco, fato preocupante devido às complicações decorrentes da doença (MOREIRA, 2017 apud SUZUKI, 2017).

4.2 Tratamento

Desde o século XV, na Europa, a sífilis tem sido tratada com penicilina (CHBIB et al., 2021; TORTORA; FUNKE; CASE, 2010), porém seu tratamento é fase-dependente, isto é, depende do perfil sorológico do paciente, dos sinais e sintomas apresentados (LEÃO et al., 2019).

Os tratamentos de primeira linha utilizado para sífilis primária, secundária e latente precoce é com de Penicilina G benzatina (2,4×10 unidades, administração intramuscular, dose única) ou Doxiciclina (100 mg, via oral, duas vezes ao dia por 14 dias) (KINGSTON et al., 2015). Os tratamentos alternativos de primeira linha são Ceftriaxona (1 g, administração intravenosa ou intramuscular, uma vez ao dia por 10 dias);

Penicilina G procaína (1,2×10 unidades, via intramuscular, uma vez ao dia por 10 dias) e Azitromicina (2 g) (SEÑA et al., 2015).

Os tratamentos de primeira linha em casos de estado de latência tardio são recomendados Penicilina G benzatina (2,4×10 unidades, via intramuscular, uma vez por semana durante 3 semanas); Doxiciclina (100 mg, via oral, duas vezes ao dia por 28 dias). Por outro lado, para os tratamentos alternativos são recomendados, Ceftriaxona (1 g, administração intravenosa ou intramuscular, uma vez ao dia por 10 dias) e Penicilina G procaína (1,2×10 unidades, via intramuscular, uma vez ao dia por 14-21 dias) (STAMM, 2015; CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

5 RESISTÊNCIA DO *Treponema pallidum* A AZITROMICINA

Os antibióticos orais de segunda linha (macrolídeos e tetraciclina) têm sido utilizados como medicamentos de primeira linha para o tratamento de sífilis precoce uma vez que a penicilina benzatina pode causar reações alérgicas. Esse tratamento é inconsistente com as diretrizes de tratamento do CDC e do Reino Unido, e tem levado ao surgimento de cepas de *T. pallidum* clinicamente resistentes aos macrolídeos (STAMM, 2012, 2010).

Os macrolídeos têm atividade bacteriostática devido à sua ligação reversível, principalmente, nos nucleotídeos 2058 e 2059 do domínio V do rRNA 23S. Mutações nestas posições de interação pode causar modificações conformacionais com subsequente impedimento estérico à ligação de macrolídeos (PFISTER et al., 2004).

Experimentos de combinação de amplificação por PCR e sequenciamento de DNA demonstram a mutação de transição A2058G no gene de rRNA presente em ambas as cópias deste gene da cepa SS14 de *T. pallidum*. Por outro

lado, a mutação A2058G não está presente na cepa do tipo Nichols (isolada em 1912), com certa sensibilidade aos macrolídeos. A cepa SS14 está presente na maioria dos casos de resistência (STAMM, BERGEN, 2000). A mutação A2059G, no mesmo gene, também tem sido associada a pacientes resistentes ao tratamento com macrolídeos (MATEJKOVÁ et al., 2009).

O futuro da antibioticoterapia é preocupante, uma vez que tem sido demonstrada a crescente resistência por várias bactérias (KULP; KUEHN, 2010). O uso indiscriminado está diretamente relacionado à resistência e, como consequência, dificulta a cura e facilita o progresso para os estágios subsequentes da doença (STAMM, 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis continua sendo um importante problema de saúde pública em diversos países, principalmente os de baixa renda, onde é endêmica, existindo também o ressurgimento nos países de alta renda, em grupos considerados de alto risco, como homens que se relacionam sexualmente com homens (HSH). Os casos de sífilis em HSH apresentam uma grande preocupação, e as lesões causadas pela sífilis precoce amplificam o risco de contrair e transmitir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Sem o devido tratamento, a sífilis pode causar danos irreversíveis, principalmente aos sistemas cardiovascular e nervoso central, resultando em morbidade e possivelmente mortalidade. Além disso, os casos de sífilis congênita resultam em até 40% de morte perinatal e pode causar deformidade físicas e complicações no sistema nervoso central das crianças que sobrevivem. O uso inadequado e não recomendado dos antibióticos é motivo de preocupação, pois pode ocasionar o aparecimento de microrganismos resistentes a ação destes fármacos. Isto põe em risco a eficácia do

tratamento da antibioticoterapia consequentemente o aumento de infecções causadas por vírus, bactérias, fungos e parasitos.

REFERÊNCIAS

AGUERO, A. C.; PILLAY, A.; RADOLF, J. D. Treponema e Brachyspira. Espiroquetas Associadas a Hospedeiros Humanos. p.1083-1108, 2019.

BAUGHN, R. E.; MUSER, D. M. Secondary syphilitic lesions. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 18, n. 1, p. 205-216, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais, 2016.

CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças). Diretrizes de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis de 2015 – Sífilis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>>. Acesso em: 13 nov. 2022.

CDC Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Vigilância de doenças sexualmente transmissíveis 2017- Sífilis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/stats17/syphilis.htm>>. Acesso em: 13 nov. 2022.

CDC-STD Diseases & Related Conditions. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/general/default.htm>>. Acesso em: 13 abr. 2021.

CDNA. 2018. Diretrizes nacionais do CDNA para unidade de saúde pública.

- disponível em: p.17-28, 2020.
<[https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2ECD660086F7FCBCA257C94001BFB4B/\\$File/syphilis-SoNG2018.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2ECD660086F7FCBCA257C94001BFB4B/$File/syphilis-SoNG2018.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- GOH, B.T. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect*, 2005.
- CHBIB, C. et al. Potential Applications of Microparticulate-Based Bacterial Outer Membrane Vesicles (OMVs) Vaccine Platform for Sexually Transmitted Diseases (STDs): Gonorrhea, Chlamydia, and Syphilis. *Vaccines*. v. 9, p. 1245, 2021.
- GOLDEN, M. R.; MARRA, C. M.; HOLMES, K. K. Atualização em sífilis: ressurgimento de um antigo problema. *JAMA*, 2003.
- CLEMENT, M. E.; OKEKE, N. L.; HICKS, C. B. Treatment of syphilis: a systematic review, 2014.
- GRANT, J. S. et al. Doxycycline prophylaxis for bacterial sexually transmitted infections. *Clin Infect Dis*. v. 70, n. 6, p.1247-1253, 2020.
- COX, D.; BALLARD, R.C. Syphilis. In: Morse SA, Ballard RC, Holmes KK, Morland AA, eds. *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*. 4th ed Elsevier, 2010.
- JANIER, M. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. Disponível em: <<https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2022.
- FIOCRUZ no ar - Sífilis e resistência a antibióticos entre jovens. [Locução de]: Maya Sangawa. Rio de Janeiro: Fiocruz no Ar, 13 fev. 2020. Podcast. Disponível em: <<https://soundcloud.com/user-881543515/fiocruznoar-sifilis-e-resistencia-a-antibioticos-entre-jovens>>. Acesso em: 13 abr. 2022.
- KINGSTON, M. et al. Membros do grupo de revisão das diretrizes da sífilis 2015 diretrizes nacionais do Reino Unido sobre o manejo da sífilis, 2015.
- FOA, A. compilador. In: O novo e o velho: a propagação da sífilis (1494-1530) Baltimore: Johns Hopkins University Baltimore: Johns Hopkins University Press. p.26-45, 1990.
- KLAUSNER, J. D. O som do silêncio: perdendo a oportunidade de salvar vidas ao nascer. *Bull World Health Organ*. v. 91, p. 158-158, 2013.
- FORRAI, J. compilador. In: História de diferentes terapêuticas de doenças venéreas antes da descoberta da penicilina, Sífilis - Reconhecimento, Descrição e Diagnóstico. Dra. Neuza Satomi Sato. 2011.
- KULP, A.; KUEHN, M. J. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annu. Rev. Microbiol*. v. 64, p. 163-184, 2010.
- LAFOND, R. E.; LUKEHART, S. A. Bases biológicas da sífilis. *Clin Microbiol Rev*, 2006.
- FORRESTEL, A. K.; KOVARIK, C.L.; KATZ, K.A. Sífilis sexualmente adquirida: diagnóstico laboratorial, manejo e prevenção. *J Am Acad Dermatol* v.82, LEÃO, B. S. O.; OSELAME, H. C.; SANTOS, T. D. M. A.; MOÇO, N. P. Sífilis: fisiopatologia, diagnóstico laboratorial e tratamento. Três Lagoas, 2019.
- LUGER, A. The significance of Karl Landsteiner's works for syphilis research. *Wien Klin Wochenschr*. v. 103, p.146-151, 1991.

- LUKEHARD, S. A. Biologia dos treponemas. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al., eds. Doenças Sexualmente Transmissíveis. 4ª edição McGraw Hill. p. 647-660, 2008.
- LUMEIJ, J. T.; MIKALOVA, L.; SMAJS, D. Existe diferença entre sífilis de lebre e sífilis de coelho? Experiências de infecção cruzada entre coelhos e lebres. Microbiol. Veterinário. v. 42, p.164-190, 2013.
- MATEJKOVÁ, P. et al. Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: A novel A2059G mutation in 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. J. Med. Microbiol., v. 58, p. 832-836, 2009.
- MCLINTOSH, E. D. G. Development of vaccines against the sexually transmitted infections gonorrhoea, syphilis, Chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus and Zika virus. Ther. Adv. Vaccines Immunother, 2020.
- MOREIRA, K. F. A. et al. Perfil dos casos notificados de sífilis congênita. Porto Velho: [s.n], 2017.
- MORSLED, M. G.; SINGH, A. E. Tendências recentes no diagnóstico sorológico da sífilis. Clin Vaccine Immunol. v. 22, p. 137-147, 2015.
- OLIVER, S. E. et al. Ocular syphilis-eight jurisdictions, United States, 2014-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016.
- OMS. Incidência global e prevalência de infecções sexualmente transmissíveis curáveis selecionadas-2008. Organização Mundial da Saúde; Genebra: 2012.
- PEELING, R. W. et al. Sífilis. Nat Rev Dis Primers, 2017.
- PFISTER, P. et al. The structural basis of macrolide-ribosome binding assessed using mutagenesis of 23S rRNA positions 2058 and 2059. J. Mol. Biol. v. 342, n. 5, p. 1569-1581, 2004. doi: 10.1016/j.jmb.2004.07.095.
- QVIST, G. John Hunter's alleged syphilis. Ann R Coll Surg Engl. v.59, p.205-209, 1977.
- RADOLF, J. D.; HAZLETT, K. R. O.; LUKEHART, S. A. In: Pathogenic treponema: Cellular and molecular biology. Radolf JD, Lukehart SA, editors. Caister Academic Press; Norfolk, UK. p.197-236, 2006.
- RADOLF, J. D.; TRAMONT, E. C.; SALAZAR, J. C. In: Princípios e Prática de Doenças Infecciosas de Mandell, Douglas e Bennett. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Churchill Livingstone Elsevier; Filadélfia. p.2684-2709, 2014.
- ROTHSCHILD, B. M. História da sífilis. Doenças Infecciosas Clínicas. v. 40, p.1454-1463, 2005.
- SEÑA, A. C. et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. BMC Infect Dis, 2015.
- SENA, A. C. et al. In: Manual de Microbiologia Clínica. Jorgensen JH, et al., editores. Imprensa ASM; Washington, DC. p.1055-1081, 2015.
- SINGH A. E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev; v. 12, p. 187-209, 1999.
- SMAJS, D. et al. Sequência completa do genoma de *Treponema paraluis-cuniculi*, cepa Cuniculi A: a perda de infectividade para humanos está associada ao

decaimento do genoma, 2011.

SORENG, K.; LEVY, R.; FAKILE, Y. Teste sorológico para sífilis: benefícios e desafios de um algoritmo reverso. *Clin Microbiol Newsl.* v. 36, p.195-202, 2014.

SOUZA, E. M. A hundred years ago, the discovery of *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol.* v. 80, p. 547-548, 2005.

STAMM, L. V. Antibiotic resistance in *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the syphilis agent. In: Embers, ME, ed. *The Pathogenic Spirochetes: Strategies for Evasion of Host Immunity and Persistence.* New York, NY: Springer Science+Business Media. p.213-228, 2012.

STAMM, L. V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* v. 54, p. 583-589, 2010.

STAMM, L. V. Syphilis: Antibiotic treatment and resistance. *Epidemiology and Infection.* v. 143, n. 8, p. 1567-1574, 2015.

STAMM, L. V.; BERGEN, H. L. A point mutation associated with bacterial macrolide resistance is present in both 23S rRNA genes of an erythromycin-resistant *Treponema pallidum* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* v. 44, p. 806-807, 2000.

STOLTEY, J. E.; COHEN, S. E. Transmissão da sífilis: uma revisão das evidências atuais. *Saúde Sexual*, 2015.

SUZUKI, M. O. Sífilis congênita: etiologia, complicações e diagnóstico. Três Lagoas, 2017.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia.* 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.