



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Sífilis Congénita, Uma Problemática Atual

A Propósito de um Caso Clínico

Francisco Maria Fernandes Vinagre Pinhol Abrantes

JUNHO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Sífilis Congénita, Uma Problemática Atual

A Propósito de um Caso Clínico

Francisco Maria Fernandes Vinagre Pinhol Abrantes

Orientado por:

Dra. Filipa Prata

JUNHO'2019

Resumo

Apesar dos esforços de várias instituições de saúde pública, como o CDC e a OMS, a transmissão vertical de *Treponema pallidum* continua a ser uma causa muito relevante de abortos espontâneos, prematuridade e sífilis congênita. A maioria destes casos ocorre em países subdesenvolvidos, onde os cuidados de saúde são mais precários. No entanto, este também é um problema de saúde pública nos países desenvolvidos, ao qual os profissionais de saúde têm que estar atentos.

Para se diagnosticar um caso de sífilis congênita é necessário um alto nível de suspeição. Em primeiro lugar há que ter atenção à história materna, procurando ativamente fatores de risco e rastreando as mães durante a gestação. Depois é importante ter uma ideia clara de quais as manifestações clínicas típicas, bem como das alterações laboratoriais e radiológicas geralmente associadas. Finalmente, é importante saber como e quando usar os meios diagnósticos à nossa disposição para confirmar a suspeita diagnóstica. O tratamento com penicilina continua a ser altamente eficaz, mantendo-se as taxas de resistência muito baixas e sem registo de aumentos.

Para que o número de casos de sífilis congênita diminua drasticamente ou chegue mesmo um dia a atingir o zero, há que investir em estratégias diferentes do passado. Neste sentido o desenvolvimento de uma vacina contra a sífilis, que já se mostrou ser tecnicamente possível e ter uma boa relação custo-benefício, parece ser o melhor caminho a seguir. Sendo assim, o próximo passo para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a sífilis passará por torná-la uma prioridade para governos e instituições de saúde pública, e uma opção mais apelativa para as empresas farmacêuticas.

Palavras-Chave: Sífilis Congênita; *Treponema pallidum*; Diagnóstico; Tratamento; Vacina;

Abstract

Despite all the efforts made by health care agencies, such as CDC and WHO, the vertical transmission of *Treponema pallidum* still remains a major cause of stillbirths, prematurity and congenital syphilis. The great majority of this cases happens in underdeveloped countries, where the health care quality is poorer. However, this continues to be a health care problem in developed countries for which the health professionals must be alert.

For one to diagnose a case of congenital syphilis, one has to be highly alert for this reality. To begin with, it's important to take in to account the maternal history, actively looking for risk factors and completing all pregnancy screenings. Then, it's important to be aware of the typical clinical manifestations, as of the associated laboratorial and radiological changes. Finally, it's essential to know how and when to use the diagnostic tests available to confirm the diagnosis. The treatment regimen with penicilin continues to be highly effective, and the resistance rates remain low and with no signs of growth.

To reach the goal of drastically decreasing the number of congenital syphilis cases or even eradicate the disease, we need to invest in new strategies. Our best option seems to be a syphilis vaccine, as its feasibility has been proven and it has a good cost to benefit relationship . The next step to speed up the process of developing the vaccine, is to make it a priority for governmental and public health care agencies and a more attractive option for the pharmaceutical industry.

Keywords: Congenital Syphilis; *Treponema pallidum*; Diagnosis; Treatment; Vaccine

Índice

INTRODUÇÃO.....	7
CASO CLÍNICO.....	10
DISCUSSÃO.....	14
I. Transmissão.....	14
II. Manifestações Clínicas.....	14
III. Diagnóstico Diferencial.....	17
IV. Exames Complementares de Diagnóstico.....	19
V. Tratamento.....	21
VI. Seguimento.....	23
VII. Perspetivas Futuras -Vacina.....	24
CONCLUSÃO.....	29
AGRADECIMENTOS.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31
ANEXOS.....	33

Siglas e Abreviaturas

ALP – Fosfatase Alcalina

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

D (1, 2, 3, etc) - Dia (1,2,3,etc) de doença

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

FTA-ABS - Fluorescent Treponemal antibody absorption test

Hb - Hemoglobina

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

K - Potássio

LCR - Líquido cefalorraquidiano

L - Linfócitos

Na - Sódio

N - Neutrófilos

OMS - Organização Mundial da Saúde

P (15,50,etc) -Percentil (15,50,etc)

PCR - Proteína C reativa

PL - Punção lombar

RANU - Rastreo Auditivo Neonatal Universal

RM-CE - Ressonância Magnética Crânio-encefálica

RPR - Rapid Plasma Reagin

SUP - Serviço de Urgência Pediátrica

TPHA - Treponema Pallidum Haemagglutination Assay

TPPA -Treponema Pallidum Particle Agglutination test

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO - World Health Organization

Introdução

A sífilis é uma infeção causada por uma bactéria gram negativa do grupo das espiroquetas, *Treponema pallidum*. É uma doença antiga, existindo evidências arqueológicas de infeção em humanos desde o século I. Pensa-se que este microrganismo tenha sofrido várias mutações desde então, e uma apresentação da doença mais parecida com a que conhecemos hoje surgiu na Europa por volta do século XVI. Nessa altura não existia nenhum tratamento efetivo contra a sífilis, pelo que as pessoas afetadas manifestavam formas graves muitas vezes fatais da doença. A cura só surgiu no século XX, com a descoberta da penicilina. Desde então, a grande evolução nos cuidados de saúde em geral e no diagnóstico e tratamento da sífilis em particular, permitiu controlar esta doença e diminuir drasticamente o seu impacto ao nível da morbilidade e mortalidade.

No entanto, após um período em que a doença parecia estar sob controlo com níveis de incidência relativamente baixos, assistiu-se nos últimos anos, globalmente, a um aumento do número de casos de sífilis primária e secundária em adultos. Em Portugal, essa tendência também se tem verificado, com números particularmente alarmantes no último ano de que temos registos (2015). [1]

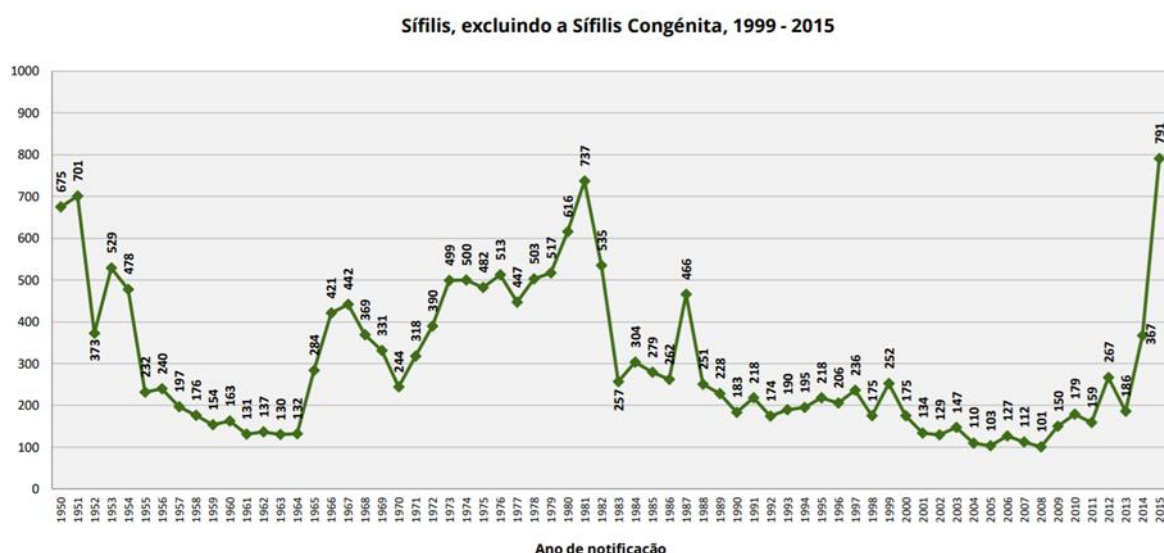


Figura 1- Número de casos notificados de sífilis, excluindo sífilis congénita, por ano de notificação, em Portugal de 1950 a 2015. [1]

Historicamente, a sífilis é conhecida como uma doença sexualmente transmissível, mantendo-se até aos dias de hoje esta via de transmissão como a mais comum e epidemiologicamente mais relevante. No entanto, pode ocorrer a transmissão de *Treponema pallidum* da mãe para o feto durante a gravidez, por via transplacentária, que sendo uma forma de transmissão menos comum é responsável por casos de abortos, prematuridade e sífilis congénita.

A sífilis congénita é assim uma patologia do âmbito da pediatria, com um impacto epidemiológico significativo, especialmente no contexto dos países subdesenvolvidos, onde muitas vezes o seguimento e a vigilância durante a gravidez é pobre ou incompleto. Também nos países desenvolvidos, a sífilis congénita continua a ter impacto epidemiológico. Nos Estados Unidos da América, houve uma subida dos casos reportados nos últimos anos, provavelmente relacionado com o aumento de casos de sífilis primária e secundária em mulheres em idade fértil que foi paralelamente reportado. Na Europa, e em Portugal em particular, os números de casos de sífilis congénita têm vindo a diminuir desde o início do século. [1] [2]

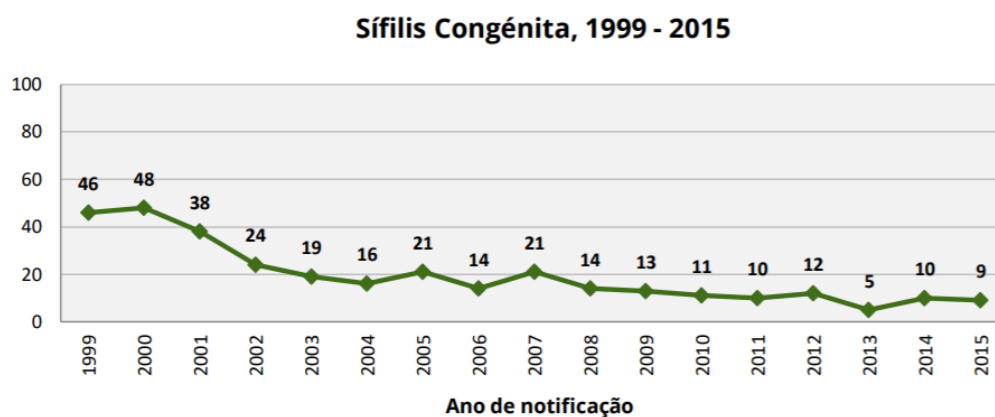


Figura 2- Número de casos notificados de Sífilis Congénita, por ano de notificação, em Portugal de 1999 a 2015. [1]

No entanto, talvez por não ser frequente, a sífilis congénita é muitas vezes subvalorizada não sendo considerada nas hipóteses diagnósticas iniciais. Como consequência, esta acaba por ser uma patologia subdiagnosticada ou diagnosticada tardiamente, com consequências para os doentes. Sabemos ainda, que a sífilis congénita é uma patologia prevenível com a ajuda de uma adequada vigilância materna durante a gravidez e com o tratamento atempado e adequado das mães infetadas, pelo que cada caso de sífilis

congénita deve ser visto como uma falha do serviço nacional de saúde em providenciar o melhor cuidado pré-natal existente.

É também importante referir, que em vários relatórios das agências responsáveis pela vigilância epidemiológica, nomeadamente a European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), se destaca o facto de os abortos relacionados com a infeção do feto por *Treponema pallidum* não serem considerados nem contabilizados nestes relatórios. O que pode significar que a transmissão vertical da sífilis tem um impacto muito maior do que estamos habituados a pensar. [2]

Por todas estas razões, decidi dedicar a minha tese ao tema da sífilis congénita. A partir da exposição de um caso clínico de uma doente internada na Unidade de Infeciologia (IP) do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria em Setembro de 2018, faço uma revisão teórica do tema, abordando as principais manifestações, métodos de diagnóstico e recomendações para o tratamento desta patologia. Finalmente, apresento uma revisão sobre o estado atual do desenvolvimento da vacina contra a sífilis. Uma arma terapêutica que poderá mudar radicalmente o panorama da sífilis e da sífilis congénita no futuro.

Caso Clínico

Matilde, lactente do sexo feminino, com um mês e 29 dias, segunda filha de pais jovens e não consanguíneos. Em relação aos antecedentes pessoais foi uma gravidez vigiada, com serologias e ecografias obstétricas realizadas nos três trimestres de gestação sem alterações e pesquisa de *Streptococcus* do Grupo B negativa. Mãe nega consumo de álcool, tabaco, drogas ilícitas ou qualquer medicação durante a gravidez. O parto foi eutócico às 40 semanas e dois dias no Hospital de Santa Maria. O recém-nascido teve um Índice de Apgar de 10/10 ao primeiro e quinto minuto, sem necessidade de manobras de reanimação. Antropometria adequada à idade gestacional (peso 2630 g, comprimento 48 cm, perímetro cefálico 34 cm). Rastreio Auditivo Neonatal bilateral, rastreio de doenças metabólicas ao quarto dia de vida, reflexo vermelho do olho e rastreio das cardiopatias sem alterações. Período neonatal sem intercorrências tendo tido alta da maternidade ao 2º dia de vida com a mãe.

A lactente tem sido seguida no Centro de Saúde e em termos vacinais apenas efetuou a primeira toma da vacina contra a hepatite B na maternidade. Faz aleitamento materno e suplemento com fórmula para lactentes. Atualmente encontra-se com o peso e o comprimento entre o P3-15 e o perímetro cefálico no P15. Vive em Lisboa com os pais e o irmão, numa casa com saneamento básico, sem animais de estimação.

Esteve aparentemente bem até dez dias antes da admissão, dia 01/09/2018 (51 dias de vida), quando inicia um quadro de febre (temperatura máxima: 38,5°C auricular) e exantema generalizado com atingimento palmo-plantar, sem outras queixas ou alterações ao exame objetivo. Recorreu ao SUP no dia seguinte tendo realizado avaliação analítica que revelou: Hb 8,2 g/dl; leucócitos 11800/UI; plaquetas 182000/UI; PCR 2,74 mg/dl; sódio 131 mmol/L e potássio 5,3 mmol/L. Ficou com hemocultura e urocultura em curso, que mais tarde se revelaram ambas negativas. Visto não cumprir critérios de internamento, teve alta com terapêutica sintomática e indicação para voltar passados três dias para reavaliação clínica. À data da reavaliação clínica, 05/09 (D4 de doença) o exantema estava mais discreto e segundo a mãe só teria tido mais um pico febril de 38°C, pelo que teve alta com indicação para vigilância. Observada no dia seguinte, 06/09, no centro de saúde por ter reiniciado febre, irritabilidade e gemido de agravamento progressivo (mesmo em apirexia) mas a tolerar alimentação, sem cansaço nas mamadas e sem qualquer outra sintomatologia. O irmão estava com febre e otalgia. Ficou com

indicação para manter antipirético e ser reavaliada na consulta dos 2 meses (dia 10/09). Por persistência do quadro de febre com 9 dias de duração, nessa altura mais alta e com dois a três picos por dia, mantendo o exantema, recorre novamente ao SUP no dia 10/09. À entrada e à observação estava febril e irritada, com exantema maculopapular generalizado incluindo palmas e plantas, em algumas zonas descamativo, sem qualquer outra alteração no exame objetivo.



Figura 3



Figura 4



Figura 5

Figuras 3, 4 e 5- Imagens do exantema maculopapular generalizado da criança do caso clínico exposto. Note-se o atingimento das palmas da mão e plantas do pé, bem como as lesões descamativas na figura 4.

Realizou novo estudo analítico, onde se destacava um agravamento da anemia normocítica, normocrômica (Hb 6,5g/dl), leucocitose 15110/UI (37%N e 57%L), trombocitopenia (plaquetas 62000) e uma PCR elevada de 17,9 mg/dl. Restantes análises sem alterações. A Matilde ficou então internada em SO para vigilância clínica e início de terapêutica antibiótica endovenosa. Iniciou antibioticoterapia dupla com ampicilina (200mg/Kg/dia) e gentamicina (5mg/Kg/dia). Foi pedido o apoio da infeciologia pediátrica que colocou a hipótese diagnóstica de sífilis congénita. Voltou-se então a questionar os pais acerca de lesões genitais. Quando pressionado o pai acabou por revelar história de úlcera mole no pénis no final do 3º trimestre da gravidez, duas semanas antes do parto. Foi medicado na altura com penicilina IM. A mãe apesar de lhe ter sido recomendado recorrer aos serviços médicos, não foi novamente testada nem fez tratamento.

Por história familiar e apresentação clínica e analítica sugestiva de sífilis, ainda antes da confirmação laboratorial, optou-se por substituir a ampicilina por penicilina G cristalina aquosa IV (50000 unidades/Kg de 6/6 horas) e suspender a gentamicina. Ainda em SO realizou uma PL (traumática), com saída de LCR com características hemáticas, optando-se por enviar líquido apenas para exame bacteriológico e serologia de sífilis. Dado estar clinicamente estável no 2º dia de internamento foi transferida para a Unidade de Infeciologia Pediátrica para manutenção de terapêutica e vigilância clínica.

À entrada na Unidade de Infeciologia Pediátrica, apresentava-se um razoável estado geral e um peso de 4170g. Ao exame objetivo, mantinha a irritabilidade e palidez cutânea. Apresentava um exantema maculopapular eritematoso com algumas lesões mais escuras, acobreadas, descamativas, com atingimento de palmas e plantas, sem petéquias ou outros sinais de discrasia hemorrágica. Da restante observação destaca-se a ausência de sinais meníngeos e uma fontanela anterior normotensa, bem como o facto de estar eupneica em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória e com uma auscultação cardiopulmonar sem alterações. O abdómen foi de difícil palpação (criança a chorar), criando dificuldades em avaliar organomegalias, nomeadamente hepato ou esplenomegalia. Finalmente, o exame da orofaringe e a otoscopia não tinham alterações. Das restantes análises sanguíneas, destaca-se a positividade dos testes não-treponémicos, com um RPR de 1/128, o que associado aos testes treponémicos também positivos, TPHA de 1/2560 e anticorpo para *Treponema pallidum* reativo (Index 21.38), confirma a hipótese diagnóstica de sífilis congénita. Não foi possível testar o VDRL por soro quiloso. Os testes treponémicos e não-treponémicos também se revelaram positivos no LCR (TPHA-1/2560 e VDRL-1/256, respetivamente). No entanto, por estas análises serem baseadas numa PL traumática com saída de LCR com características hemáticas, os resultados são de difícil valorização, não se podendo diagnosticar ou excluir uma neurosífilis. As outras serologias pedidas foram todas negativas.

Para reavaliação da repercussão da infeção nos outros órgãos e sistemas fez os seguintes exames: Radiografia Esqueleto - Sem evidência de lesões osteolíticas ou alterações da mineralização óssea. Ecografia abdominal - Fígado com dimensões no limite superior do normal. Sem outras alterações. Ecografia transfontanelar - Sem evidência de malformações. Sistema ventricular com forma e dimensões normais. RM-CE – sem alterações. Potenciais Evocados Auditivos (PEA) – Passou bilateralmente. Foi observada

pela Neuropediatria e pela Oftalmologia apresentando um exame neurológico e oftalmológico dentro da normalidade para o grupo etário.

Cumpriu 10 dias de terapêutica endovenosa com penicilina G cristalina aquosa. Durante o internamento, manteve-se sempre hemodinamicamente estável, apirética e com boa tolerância oral. Como intercorrências em D6 de internamento foi diagnosticada candidíase oral e genital medicada com miconazol e clotrimazol tópicos, com boa evolução.

Teve alta para o domicílio após 11 dias de internamento no HSM. Apresentou melhora progressiva do exantema, sendo à data da alta apenas de realçar lesões descamativas nas mãos e nos pés. A nível analítico houve uma subida da hemoglobina (8,5 g/dl), reversão da trombocitopenia (plaquetas 393000/UI) e redução dos parâmetros inflamatórios (leucócitos 9970/UI (29%N e 57%L) e PCR 0,25 mg/dl).

Repetiu análises dois e seis meses depois, com subida da hemoglobina para 10,5 e 11,1 g/dl, e uma diminuição progressiva e constante do título de VDRL para 1/16 e posteriormente para 1/2 diluições, mantendo RPR positivo (sem titulação), e anticorpo para *Treponema pallidum* reativo. (Ver Anexo 1)

Mantém seguimento multidisciplinar em consulta de Neurooftalmologia com observações dentro da normalidade; consulta de Neuropediatria com exame neurológico normal e bom desenvolvimento psicomotor (aos 7 meses interativa, senta-se sem apoio, já quer fazer apoio plantar com apoio dos membros superiores).

Na altura do internamento da Matilde, o pai e a mãe foram orientados para avaliação por Infeciologia e Ginecologia, respetivamente. A mãe tinha RPR positivo, TPHA 1/40960, VDRL 1/64 diluições, anticorpo para *Treponema pallidum* reativo (Index 26.94), tendo cumprido terapêutica com penicilina IM.

Discussão

Transmissão

Existem várias vias de transmissão para a infecção por *Treponema pallidum*. No caso da sífilis congênita, a principal via de transmissão é a transplacentária. No entanto, também é possível a transmissão ocorrer durante o parto, através do contacto do recém-nascido com uma lesão genital ativa, secreções ou sangue materno infetados com a espiroqueta. A transmissão por via transplacentária é possível a partir da 9/10^a semana de gestação e a probabilidade de esta ocorrer depende de vários fatores. A infecção recente da mãe aumenta a probabilidade de transmissão ao feto, sendo este risco mais elevado nos 4 primeiros anos após a infecção materna. O estágio da sífilis materna também tem influência, com taxas de transmissão vertical a variarem de 29% em mães com sífilis primária para 59% em mães com sífilis secundária e 13% em mães com infecção latente tardia. Se a infecção decorrer durante a gravidez, a probabilidade de transmissão aumenta com a idade gestacional do feto. Um acompanhamento pré-natal adequado, o rastreio da sífilis nos três trimestres da gravidez e o correto tratamento e follow-up das mães infetadas diminuem claramente a probabilidade de transmissão da infecção ao feto. Não é contraindicado o aleitamento materno, já que o *Treponema pallidum* não é transferido no leite materno. Essa transmissão só seria possível se a mãe apresentasse uma lesão infecciosa na mama. [3] [4] [5] [6]

No caso da Matilde a transmissão foi provavelmente transplacentária. O fato de a mãe ter uma infecção recente (duas semanas antes do parto), na altura com uma gestação de 38 semanas e não ter feito tratamento aumentaram a probabilidade de transmissão.

Manifestações Clínicas

A infecção do feto pode ter como consequência um aborto, um parto pré-termo e/ou uma série de achados físicos, laboratoriais e radiológicos que são a manifestação clínica da sífilis congênita. As manifestações da doença dependem da idade gestacional e do estágio de sífilis materna aquando da infecção, da precocidade do diagnóstico e tratamento adequado à mãe, da eventual coinfeção materna pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou outra causa de imunodeficiência, bem como da resposta imunológica do feto. Geralmente após a transmissão, *Treponema pallidum* é libertado diretamente na

circulação do feto disseminando-se virtualmente para todos os órgãos, ou seja, a sífilis congênita não tem uma fase primária comportando-se clinicamente como uma sífilis secundária. Caracteriza-se por um grande pleomorfismo clínico e as manifestações clínicas são o resultado da resposta inflamatória do hospedeiro e são altamente variáveis (Ver anexo 2). Os recém-nascidos infetados que sobrevivem podem ser totalmente assintomáticos, apresentar manifestações subtis ou apenas ligeiras alterações laboratoriais, ou infecção grave, fulminante com envolvimento multiorgânico.

Para efeitos práticos, faz-se uma distinção entre crianças com achados clínicos de sífilis congênita antes e depois dos 2 anos de idade. Se as manifestações surgirem nos primeiros dois anos de vida dizemos que a criança tem uma sífilis congênita precoce e se os achados clínicos só forem evidentes após este período tem uma sífilis congênita tardia. Este trabalho vai incidir sobretudo sobre a sífilis congênita precoce por ser esta a apresentação clínica do caso exposto.

Na sífilis congênita precoce as manifestações geralmente surgem entre segunda e a décima semana após o parto. Aproximadamente 40 a 60% dos lactentes infetados têm uma ou mais das seguintes alterações à observação: hepatoesplenomegalia, exantema, linfadenopatias generalizadas, alterações do esqueleto e rinorreia. As crianças afetadas têm habitualmente um atraso do crescimento e desenvolvimento expectáveis para a idade. A rinite é um achado comum mas pouco específico que pode marcar o início do quadro clínico. A rinorreia é mais frequentemente de características mucosas podendo posteriormente tornar-se purulenta ou sanguinolenta por erosão da mucosa nasal e de duração superior às infecções virais comuns nestas idades. Pode ocorrer sobreinfecção bacteriana com rinorreia de características purulentas. O exantema é característico e consiste em lesões ovais, maculopapulares, inicialmente eritematoso e generalizado, não poupando as palmas das mãos e as plantas dos pés. Aparece geralmente, uma a duas semanas depois do início da rinite e progride por uma a três semanas, desaparecendo depois gradualmente e deixando algumas lesões papulares de cor acobreada descamativas no seu lugar. Pode existir um exantema petequial ou purpúrico consequência da trombocitopenia. *Pemphigus syphiliticus* é um exantema que surge apenas no recém-nascido infetado e que se caracteriza por lesões vesiculares e bolhosas que rompem facilmente ficando a pele com um aspeto macerado. Lesões bolhosas com líquido ou ulceradas assim como a rinorreia, contêm elevadas concentrações de espiroquetas, sendo altamente contagiosas. Por esta razão, quando estes achados estão presentes ao exame

objetivo há indicação para isolamento de contacto, nomeadamente o uso de luvas e bata e idealmente (mas não obrigatoriamente) internamento em quarto individual, pelo menos nas primeiras 24 horas após o início da antibioterapia.

A hepatomegalia está presente em praticamente todos os casos, podendo estar ou não associada a esplenomegalia. A icterícia e um padrão colestático nas análises laboratoriais são achados comuns associados a este quadro. São ainda comuns alterações oftalmológicas como uveíte, corioretinite, glaucoma e cataratas bem como alterações esqueléticas. As alterações ósseas surgem em 60 a 80% dos lactentes sintomáticos e 20% dos assintomáticos, incluem osteocondrite, osteíte e periostite. As lesões afetam sobretudo os ossos longos (tíbia, úmero e fémur), costelas e crânio, são habitualmente simétricas, com os membros inferiores mais frequentemente atingidos. Ocasionalmente causam dor que pode limitar os movimentos dessa extremidade simulando uma paralisia (“Pseudoparalise de Parrot”). O sinal de Winberger (mordedura de gato) descreve a osteíte e destruição da metáfise proximal da tíbia e embora possa aparecer em outras situações é altamente sugestiva de sífilis congénita. [7] [8]

É possível existir febre à apresentação, sendo esta manifestação mais comum nos casos em que a infeção materna ocorre em fases mais avançadas da gestação.

É importante referir que em muitos dos casos de sífilis congénita precoce os doentes são assintomáticos, sendo o diagnóstico realizado essencialmente com base em achados laboratoriais e radiológicos. Destes achados são de destacar as alterações hematológicas, sobretudo anemia, leucocitose e trombocitopenia, hipoglicemia, aumento das transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina e alterações do líquido cefalorraquidiano. A afeção do sistema nervoso central, neurosífilis, também é muitas vezes assintomática, sendo diagnosticada com base em alterações do LCR (pleocitose, proteinorraquia elevada) e pela positividade dos testes treponémicos e não-treponémicos neste produto biológico. Quando sintomática, dá um quadro semelhante a uma meningite bacteriana típica ou um quadro mais complexo denominado sífilis meningovascular crónica com hidrocefalia, paralisia de pares cranianos e convulsões. Finalmente, existem ainda manifestações clínicas muito raras e por isso com menos interesse na prática clínica onde se incluem a miocardite, pneumonia alba e a síndrome nefrótica. [8] (Ver anexo 2)

No caso clínico exposto, a mãe tinha VDRL não reativo no início do terceiro trimestre pelo que não foi repetido na altura do parto e a Matilde teve alta da maternidade

assintomática. Iniciou febre e exantema com um mês e onze dias o que está de acordo com o diagnóstico de sífilis congénita precoce em que os sintomas surgem habitualmente antes dos 3 meses de idade. O quadro febril na apresentação é explicado pela infeção materna apenas ter ocorrido duas semanas antes do parto. Dos achados característicos supracitados, a Matilde tinha uma má progressão estaturó-ponderal (P3-15 para o peso e altura e P15 para o perímetro cefálico) e o exantema maculopapular generalizado com atingimento de palmas e plantas que mais tarde progrediu para lesões acobreadas com descamação. Analiticamente tinha anemia, leucocitose, trombocitopenia e um aumento nas transaminases (Hb 6,5g/dl, leucócitos 15110, plaquetas 62000, AST-131 e ALT-73).

Diagnóstico Diferencial

A apresentação clínica inicial de um caso de sífilis congénita é relativamente inespecífica, podendo ser facilmente subvalorizada ou interpretada como uma simples infeção viral, como aconteceu no caso da Matilde. Após o aparecimento de outra sintomatologia nomeadamente do exantema, as hipóteses diagnósticas começam a restringir-se. Perante um exantema é fundamental caracterizar o tipo de lesões, a sua distribuição, a presença de outros sinais e/ou sintomas acompanhantes, a eventual introdução de novos fármacos, alimentos ou viagens recentes, tendo sempre em conta a idade do doente. Neste caso específico foi fundamental fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de febre e exantema generalizado que não poupa palmas e plantas aos 2 meses de idade. Nesse sentido, segue-se uma breve descrição das principais patologias que combinam estes dois sintomas e com as quais é essencial fazer o diagnóstico diferencial.

Febre Escaro-nodular (FEN) – Zoonose, causada por uma *Rickettsia* (*Rickettsia conorii* é a mais comum em Portugal). A transmissão aos humanos ocorre através da picada de uma carraça infetada, e como tal na história clínica deve-se questionar o contacto com animais, atividades ao ar livre ou viagens recentes. A tríade clínica típica é constituída por febre, exantema e escara de inoculação. No período prodrómico surge febre com calafrio, mal-estar, cefaleias, dor ocular e mialgias. O exantema aparece entre o 3º e 5º dia e é geralmente maculopapular (rosáceo, purpúrico ou petequial), com início nos membros inferiores, estendendo-se depois para o tronco e membros superiores. Atinge palmas e plantas, sendo por essa razão semelhante em termos clínicos ao exantema da sífilis congénita mas não existe descamação. A escara de inoculação (“*tache noir*”) e a adenopatia satélite nem sempre estão presentes ou não são detetadas, o que dificulta o

diagnóstico diferencial. Geralmente tem um curso benigno mas há casos mais graves com evolução para falência multiorgânica e morte. [9] [10] Na história clínica da Matilde não havia referência a nenhum dos fatores de risco, a FEN é uma patologia pouco frequente em lactentes com menos de 6 meses e não existia escara de inoculação no exame objetivo.

Doença de Kawasaki - Patologia inflamatória com componente de vasculite, afetando predominantemente artérias de médio calibre como as coronárias (aneurismas das coronárias são a principal complicação). A maioria das crianças afetadas têm idade inferior a 5 anos, com um pico de incidência entre os 18 e os 24 meses e há uma predominância de casos em crianças de etnia asiática. A apresentação clínica típica é caracterizada por febre com mais de 5 dias de evolução, um exantema polimorfo, por vezes escarlatiniforme que atinge mãos e pés e que, tal como na sífilis congénita, pode cursar com lesões descamativas nas extremidades. Outros sintomas característicos são conjuntivite não purulenta, lábio fissurados, queilite, enantema, edema duro das mãos e dos pés e adenomegalia cervical superior a 1,5cm unilateral. [11] Apesar da febre e do exantema a Matilde não tinha qualquer outra alteração no exame objetivo sendo a doença de Kawasaki uma patologia muito pouco frequente aos 2 meses de idade.

Doença Mão-pé-boca - Os principais agentes etiológicos são Coxsackievirus A6 e A16 e Enterovirus 71. As manifestações clínicas, tal como nas restantes patologias aqui discutidas, incluem febre e um exantema que pode ser macular, maculopapular ou vesicular com atingimento de mãos e pés e por vezes região glútea. As lesões da mucosa oral, são habitualmente úlceras dolorosas amareladas com bordos eritematosos, da língua, lábios, mucosa jugal e palato. A Matilde não tinha alterações da orofaringe. O curso da doença é geralmente benigno e autolimitado, no entanto em alguns casos ocorrem complicações cardiopulmonares ou do sistema nervoso central, como por exemplo meningite asséptica. [12]

Sépsis meningocócica - doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* com elevada morbidade e mortalidade. Embora o exantema típico seja purpúrico pode numa primeira fase ser maculopapular mas não é frequente atingir mão e pés. A febre é habitualmente alta e a criança tem um ar doente com rápida deterioração clínica (evolução para choque). A Matilde teve febre durante vários dias sem deterioração clínica significativa.

Síndrome de Choque tóxico (SCT) - causada por exotoxinas de *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes* que funcionando como superantigénios provocam a libertação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. Situação rara na idade pediátrica e ainda

mais rara aos 2 meses de idade. Caracteriza-se por início súbito de febre alta, vômitos, diarreia, exantema, mialgia e hipotensão. No SCT estreptocócico o exantema é macular, eritematoso, generalizado, pode atingir palmas das mãos e plantas dos pés e pode descamar, no entanto a Matilde não cumpria os restantes critérios de SCT.

Exames Complementares de Diagnóstico

Quando nos encontramos perante uma criança com manifestações como as descritas acima, e/ou uma criança com alto nível de suspeição de sífilis congénita por mãe com tratamento inadequado de sífilis durante a gestação, precisamos de recorrer a testes que nos confirmem o diagnóstico.

Treponema pallidum geralmente não cresce em meios culturais, o que dificulta o diagnóstico. No entanto, é possível a sua visualização direta por microscopia de campo escuro ou por marcação fluorescente de anticorpos no material de biópsia de lesões da pele, em fluídos corporais (ex: muco nasal) ou na placenta e cordão umbilical. Numa prova positiva são visíveis espiroquetas em forma de saca-rolhas com motilidade característica. Para esta visualização ser possível, os microrganismos têm que estar vivos, o que geralmente implica que a antibioticoterapia ainda não tenha sido iniciada.

Assim apesar desta possibilidade, os testes mais usados para o diagnóstico são os testes serológicos, que podem ser divididos em dois grandes grupos: os testes não-treponémicos e os testes treponémicos. Os testes não treponémicos são de baixo custo e com resultados rápidos. São muito sensíveis, mas pouco específicos, e os mais utilizados são o VDRL e o RPR. Este conjunto de testes deteta IgM e IgG formados em resposta a um antígeno libertado pelas células hospedeiras, a cardiolipina. Por esta razão podem fornecer-nos resultados quantitativos, que são muito úteis no seguimento para avaliar a resposta à terapêutica ou uma eventual recaída. As titulações representam o número de diluições realizadas até os níveis de anticorpos anticardiolipina serem indetetáveis, ou seja, o resultado da titulação será o da última diluição que apresentar reatividade no teste. Sendo assim, uma amostra com título 1:8 possui mais anticorpos do que uma amostra com título 1:4. A desvantagem destes testes é a elevada taxa de falsos-positivos, que pode chegar aos 28%. Os falsos-positivos podem ocorrer numa série de condições médicas incluindo doenças reumatológicas (ex: Lúpus Eritematoso Sistémico), infecciosas (ex: malária, tuberculose e infeções virais), oncológicas ou a na gravidez.

Os testes treponémicos detetam anticorpos IgG e IgM anti-treponémicos, pelo que são muito mais específicos que os testes não-treponémicos. Os mais usados são o TPHA, o TPPA e o FTA-ABS. Estes testes são os primeiros a positivar aquando de uma infeção recente e geralmente ficam positivos para o resto da vida, pelo que são inúteis na avaliação da resposta à terapêutica. A metodologia diagnóstica mais indicada é assim, começar por pedir os testes não-treponémicos, que são muito sensíveis e cujos resultados são rápidos. No caso de estes serem positivos, confirma-se o diagnóstico com um teste treponémico.

No caso particular dos lactentes, há uma problemática adicional que passa pelo fato de os anticorpos IgG atravessarem a placenta, tornando difícil diferenciar os casos em que a positividade dos testes se deve à passagem passiva de anticorpos maternos para a circulação fetal dos casos em que os anticorpos são produzidos pelo feto/recém-nascido. Pelo contrário, os anticorpos IgM não passam a barreira placentária tornando o diagnóstico de sífilis congénita mais fácil e claro. Por esta razão, existem testes modificados para detetarem só anticorpos IgM, como o FTA-IgM (pouco utilizado porque apesar de ser muito específico tem baixa sensibilidade) e imunoensaios em linha específicos para a IgM, que são mais específicos e sensíveis, sendo úteis em casos duvidosos. Estes últimos são considerados positivos se o índice de reatividade for superior a 1 e são úteis no seguimento pós-tratamento, uma vez que é expectável que o índice de reatividade diminua ao longo do tempo. [13] [14] [15]

Na avaliação de uma criança com suspeita de sífilis congénita, para além de uma história clínica cuidadosa investigando fatores de risco, deve fazer-se um exame físico completo e pesquisar as manifestações clínicas típicas. Na avaliação laboratorial deve ser incluído hemograma completo com contagem de plaquetas, função hepática, serologia VIH, um teste não-treponémico (idealmente deve ser o mesmo que foi feito à mãe para se compararem titulações com maior precisão) e a tentativa de visualização direta de espiroquetas por microscopia de campo escuro. A positividade do teste não-treponémico, deve ser confirmada com um teste treponémico. O diagnóstico de neurosífilis congénita é difícil de estabelecer pois a maioria dos lactentes infetados não têm alterações no exame neurológico. Deve ser efetuada punção lombar com exame citoquímico e pesquisa de VDRL no LCR. As alterações sugestivas de neurosífilis são pleocitose (>18-25 leucócitos/uL) e proteinorráquia (>150 mg/dL) com VDRL reativo. Apesar do resultado do LCR não alterar o tratamento, está indicado fazer punção lombar para avaliar a

necessidade de monitorização sequencial e ter um valor base de VDRL para monitorizar a resposta à terapêutica. Outros exames devem ser realizados para avaliar disfunções dos órgãos geralmente mais afetados, como por exemplo, radiografia de ossos longos, estudos de neuroimagem ou avaliações otorrino e oftalmológicas. [3] [8] [13]

Os testes não-treponémicos e treponémicos pedidos à Matilde confirmaram a hipótese diagnóstica de sífilis congénita que apenas foi colocada após se ter interrogado de novo os pais e se ter sabido da infeção paterna e da ausência de tratamento da mãe. A punção lombar foi traumática com contaminação de sangue pelo que, apesar de valores no líquido de VDRL 1:256 e TPHA 1:2560, não foi possível concluir que a criança tinha neurosífilis.

A Matilde fez um estudo exaustivo de possíveis complicações, nomeadamente radiografia do esqueleto, RM-CE, ecografia abdominal e transfontanelar, PEA e função hepática. Todos os exames estavam dentro da normalidade e sem alterações atribuíveis à sífilis congénita, à exceção da ecografia abdominal que demonstrou um fígado de dimensões no limite superior da normalidade e analiticamente a anemia, trombocitopenia e as alterações da função hepática.

Segundo os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para se considerar um caso provável de sífilis congénita, pelo menos um de dois critérios tem que ser cumprido:

1. A criança tem um teste treponémico reativo e evidências físicas, laboratoriais ou radiológicas de sífilis congénita;
2. A mãe da criança teve um diagnóstico definitivo de sífilis que foi tratada inadequadamente ou que não foi de todo tratada; [16]

Tratamento

Ao contrário do diagnóstico, o tratamento da sífilis congénita é relativamente simples e está bem estabelecido. A terapêutica de eleição é a penicilina G. *Treponema pallidum* é altamente sensível à penicilina, não existindo evidência até a data de aumento nas taxas de resistência. Os dois principais esquemas terapêuticos consistem em Penicilina G cristalina aquosa IV ou Penicilina G procaína IM, ambas na dose de 50000 unidades/Kg. A duração do tratamento e o número de doses diárias varia com a idade da criança e o tipo de apresentação. No caso de a criança ter menos de um mês de idade e ser um caso provável de sífilis congénita (segundo os critérios do CDC apresentados acima), deverá

fazer um regime de tratamento de dez dias com penicilina G cristalina aquosa IV de 12/12 horas durante a primeira semana de vida e de 8/8 horas depois dos primeiros sete dias de vida. O esquema com penicilina procaína IM deverá ser administrada na mesma dose, uma vez por dia, durante dez dias. Filhos de mães com sífilis diagnosticada durante a gestação, que fizeram a terapêutica correta nesse período e com exame físico sem alterações, podem ser tratados com uma dose única de penicilina G benzatínica IM. Na tabela abaixo podem-se consultar os tratamentos recomendados para cada caso.

Critérios	Regimes de tratamento recomendados
<p>Crianças com diagnóstico definitivo ou altamente provável de Sífilis congénita, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Achados físicos, laboratoriais ou radiológicos indicativos de Sífilis congénita -Titulações no soro dos testes não-treponémicos ≥ 4 vezes a titulação da mãe -Exame microscópico positivo 	<p>Penicilina G Cristalina Aquosa IV num regime com 10 dias de duração</p> <p>Penicilina G Procaína IM num regime com 10 dias de duração</p>
<p>Crianças com exame objetivo normal e titulações no soro dos testes não-treponémicos <4 vezes a titulação da mãe, em mães que receberam tratamento inadequado</p>	<p>Penicilina G Cristalina Aquosa IV num regime com 10 dias de duração</p> <p>Penicilina G Procaína IM num regime com 10 dias de duração</p> <p>Penicilina G Benzatina IM em dose única</p>
<p>Crianças com exame objetivo normal e titulações no soro dos testes não-treponémicos <4 vezes a titulação da mãe, em mães que receberam o tratamento adequado</p>	<p>Penicilina G Benzatina IM em dose única</p>
<p>Crianças com exame objetivo normal e titulações no soro dos testes não-treponémicos <4 vezes a titulação da mãe, em mães que receberam o tratamento adequado e tinham testes negativos antes do parto</p>	<p>Sem tratamento recomendado</p>

Figura 6- Regimes de tratamento recomendados para diferentes situações clínicas em crianças com idade inferior a 1 mês. Adaptado de [13]

Nas crianças com mais de um mês de idade, o esquema de tratamento é semelhante: Penicilina G cristalina aquosa IV na dose de 50000 unidades/Kg cada quatro a seis horas durante dez dias. Se a criança tiver uma serologia positiva, mas estiver completamente assintomática e sem alterações no LCR, é aceitável um regime de Penicilina G benzatínica IM na dose de 50000 unidades/Kg em três tomas semanais. Qualquer evidência ou suspeita de neurosífilis obriga à utilização da Penicilina G cristalina aquosa IV, visto que

esta é a única capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica. A Matilde tinha indicação clara para fazer Penicilina G cristalina aquosa IV, não só por se encontrar sintomática como também por ter sido impossível excluir a hipótese de neurosífilis devido à punção lombar ter sido traumática. Completou 10 dias de terapêutica endovenosa com penicilina G cristalina aquosa, tal como indicado nas recomendações.

No caso de uma falha nas tomas superior a 24 horas, todo o esquema de tratamento deve ser reiniciado. Apesar de a penicilina ter uma toxicidade mínima e ser rara a ocorrência de efeitos adversos, está descrita uma reação, denominada de Jarisch-Herxheimer, que consiste em febre duas a doze horas após o início da terapêutica. Esta reação está relacionada com a libertação de endotoxinas de *T. pallidum* após a lise provocada pela penicilina. É rara em recém-nascidos, podendo ocorrer em crianças mais velhas e ter outros sintomas mais graves associados.

Finalmente, caso a criança tenha ou desenvolva alergia à penicilina, deve fazer dessensibilização e completar o tratamento com penicilina, dada a eficácia reconhecida deste fármaco e a ausência de alternativas com eficácia comprovada. [8] [13] [17]

Seguimento

Após o tratamento, estas crianças têm que manter um seguimento apertado para nos certificarmos que houve uma resposta adequada ao tratamento e para detetarmos precocemente eventuais sequelas ou manifestações tardias do processo infeccioso.

A avaliação da resposta à terapêutica deve ser realizada com recurso a testes não-treponémicos. O teste utilizado deve ser o mesmo utilizado para o diagnóstico inicial e deve ser realizado a cada dois a três meses até estar negativo ou até as titulações terem diminuído pelo menos quatro vezes. Considera-se que houve falência terapêutica, quando após seis a 12 meses as titulações não atingiram a diminuição esperada de pelo menos quatro titulações ou quando houve um aumento nas titulações nesse período. Crianças incluídas neste último grupo devem repetir a avaliação completa (incluindo punção lombar) e repetir o tratamento com penicilina G endovenoso durante dez dias. Os testes treponémicos não devem ser utilizados para avaliar a resposta à terapêutica porque podem permanecer positivos mesmo após terapêutica eficaz. Crianças com alterações na avaliação do LCR aquando do diagnóstico devem repetir punção lombar de seis em seis meses até que haja normalização bioquímica, citológica e serológica. Um VDRL positivo

na reavaliação do LCR ou outras alterações não explicadas por eventuais patologias concomitantes, implicam também novo tratamento por suspeita de neurosífilis. [13] [18] Neste contexto, a Matilde foi reavaliada em hospital de dia de Infeciologia pediátrica aos 2 e aos 7 meses. Destacando-se a ausência de intercorrências desde a alta bem como uma boa evolução estatura-ponderal. Na consulta dos 2 meses estava no P50 de peso, P15 de comprimento e P50-85 de perímetro cefálico comparando com os percentis entre o P3 e o P15 na altura do internamento. À observação, a Matilde apresentava-se com um bom estado geral. Já não tinha qualquer evidência de exantema ou lesões associadas, nem adenopatias periféricas ou organomegalias palpáveis. Na avaliação analítica realizada mantinha anemia normocítica, normocrômica (apesar de subida dos níveis de hemoglobina em relação à alta de 8,5 para 10,5 e posteriormente 11,1 g/dl). Sem leucocitose, sem trombocitopenia ou alterações da função renal e hepática. Destacava-se a positividade do VDRL com titulação de 1/16 aos 2 meses e 1:2 aos 7 meses, correspondendo a uma redução superior a quatro vezes da titulação. No entanto, a titulação pré-tratamento foi feita com o RPR e a de reavaliação com o VDRL, o que difere da abordagem estabelecida nas várias recomendações, segundo as quais se deve manter o mesmo teste não-treponémico na avaliação da resposta à terapêutica. Apesar desta discrepância na reavaliação, como a Matilde não tinha qualquer sinal ou sintoma suspeito, as análises apresentaram melhorias e a descida das titulações foi significativa (apesar de realizada com testes diferentes) não existia qualquer indicação no sentido de uma falência terapêutica.

Nas consultas de Neuropediatria aos 2 e 7 meses descreve-se doente sem alterações ao exame neurológico com desenvolvimento psico-motor adequado. Foi ainda observada em consulta de Neuroftalmologia, no dia 12/12/2018 não tendo alterações na observação.

Perspetivas Futuras-Vacina

A sífilis mantém-se uma doença altamente prevalente a nível mundial, estimando-se que, atualmente, cerca de 18 milhões de pessoas estejam infetadas e que ocorram cerca de 5.6 milhões de novos casos todos os anos. Apesar de 90% destes casos ocorrerem em países em desenvolvimento, temos assistido a um aumento do número de casos em países desenvolvidos nos últimos anos. Este fato contribui largamente, como seria de esperar, para um aumento do número de casos de sífilis congénita. Estima-se que, 1,36 milhões de grávidas sejam infetadas por ano, com algum tipo de impacto negativo (aborto

espontâneo, prematuridade, sífilis congénita, etc.) a ocorrer em cerca de 520 mil destas gestações. [19]

Estes números não são novos, e no passado, já foram feitos grandes esforços para se tentar diminuir o impacto desta doença. O CDC fez duas grandes campanhas, em 1999 e 2006, para tentar eliminar por completo a sífilis nos Estados Unidos da América (EUA). [20] [21] Estas iniciativas, tiveram um grande impacto ao diminuírem a incidência de sífilis nos EUA e, ao alertarem o público em geral, para a realidade da transmissão vertical da doença. No entanto, ambas as campanhas acabaram por falhar no seu objetivo principal de erradicar a sífilis dos EUA, como podemos constatar pelos números atuais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou outra grande iniciativa, com o objetivo de eliminar a sífilis congénita a nível mundial. [22] Esta iniciativa teve um grande impacto em alguns países, como por exemplo Cuba, no entanto não se atingiu o objetivo inicial de diminuir a sífilis congénita para apenas 3.9 casos por cada 100.000 nados-vivos nos EUA, e de mais tarde eliminar a sífilis congénita a nível mundial.

O insucesso destas campanhas, onde foram concentrados muitos esforços e meios económicos, levou à procura de novas soluções para este problema. Chegou-se à conclusão de que se o tratamento altamente eficaz com penicilina e estas campanhas não foram suficientes para eliminar a sífilis, então a erradicação desta doença era improvável sem o recurso a novas soluções. Foi neste contexto que se começou a investir no desenvolvimento de uma vacina para a sífilis, que tornasse as perspetivas de erradicação da doença mais realistas.

A vacina contra a sífilis é ainda, atualmente, uma área pouco estudada e que permanece numa fase muito precoce de desenvolvimento. Isto deve-se em parte, à escassez de investigadores que se dediquem ao estudo do *Treponema pallidum* e às complexidades técnicas associadas ao estudo desta bactéria: é impossível de cultivar ou de manipular geneticamente; tem uma membrana externa muito frágil que facilmente se destrói não permitindo identificar quais as proteínas expressas na sua superfície; para além do homem o único animal utilizado em laboratório e suscetível á sífilis é o coelho, mas neste a infeção é autolimitada num curto espaço de tempo implicando infetar novos coelhos regularmente para estudar a bactéria.

A principal evidência de que é possível desenvolver uma vacina eficaz contra o *Treponema pallidum*, é um estudo publicado em 1973 no *Jornal of Immunology* em que se inativou o *Treponema pallidum* com recurso a radiação-gama. Posteriormente, os

microrganismos inativados foram inoculados em modelos animais (neste caso coelhos). Após exposições subsequentes, os coelhos imunizados mantiveram-se sem evidência de infecção, o que foi demonstrado pela ausência de manifestações clínicas ou de bactérias nos locais de inoculação e/ou em gânglios linfáticos à distância. Esta proteção manteve-se até pelo menos um ano após a imunização, no entanto, os coelhos imunizados não ficaram protegidos contra outras estirpes de *Treponema pallidum*. [23]

A partir deste estudo, foi possível tirar a conclusão de que é possível adquirir proteção contra a infecção por *Treponema pallidum* através da imunização com agentes inativados em modelos animais. Esta foi a base para vários outros estudos nos anos seguintes. Outras tentativas com recurso à imunização passiva de componentes humorais ou à transferência de células T em modelos animais, não tiveram o mesmo sucesso. Posteriormente, vários antigénios de *Treponema pallidum* foram selecionados e testados individualmente como possíveis alvos de imunização.

De todos estes, há que destacar o Tp0751, que é uma adesina vascular de *Treponema pallidum* que parece estar implicada na disseminação hematogénea deste microrganismo. A utilidade deste antigénio para uma futura vacina foi comprovada num estudo que foi publicado em Agosto de 2016 na revista Nature. Neste estudo, comparou-se o impacto da infecção por *Treponema pallidum* em dois grupos de coelhos: um grupo imunizado com Tp0751 (comprovado por titulações elevadas de anticorpos anti-Tp0751) contra um grupo de controlo. Ambos os grupos foram inoculados com injeções intradérmicas de *Treponema pallidum* e de seguida foram avaliados uma série de *outcomes* nos dois grupos. Os resultados demonstraram que os coelhos imunizados tinham lesões primárias mais atenuadas (menor carga bacteriana, mais tempo para se desenvolverem e menor ulceração) e com maior infiltração celular de neutrófilos e linfócitos (responsáveis pela eliminação bacteriana). Mas, mais importante, foi demonstrado que os coelhos imunizados tinham cargas bacterianas nos órgãos à distância (fígado, baço e osso) significativamente inferiores às dos coelhos do grupo de controlo. Finalmente, gânglios distantes dos locais de inoculação foram retirados dos coelhos de ambos os grupos e transferidos para coelhos *naive*, ou seja, sem exposição prévia a *Treponema pallidum*. Os coelhos que receberam gânglios do grupo de controlo desenvolveram infecção com serologias positivas. No grupo que recebeu gânglios dos coelhos imunizados, nenhum apresentou sinais de infecção e apenas 1 em 3 teve serologia positiva (reação fraca e tardia

ao VDRL). Estes resultados indicam que o Tp0751 poderá ser um candidato promissor para a imunização contra a sífilis. [24]

Outros estudos semelhantes foram realizados com muitos outros antígenos, mas chegou-se à conclusão de que a proteção contra a infecção não poderá ser atingida com recurso a apenas um antígeno individual, sendo provavelmente necessário um “cocktail” de antígenos para produzir uma vacina eficaz. De toda a evidência recolhida, chegou-se a quatro pontos principais necessários para a produção de uma vacina eficaz, são eles: evitar o desenvolvimento do cancro (lesão inicial com elevada infecciosidade), a disseminação hematogénea do *Treponema*, a sua persistência no indivíduo infetado (estado latente da infecção) e as reinfeções (nomeadamente por outras estirpes). [19]

Assim, apesar de existir alguma evidência de que é tecnicamente possível criar uma vacina que confira proteção contra a infecção pelo *Treponema pallidum*, este será sempre um processo complexo, longo e dispendioso. Estima-se que os custos totais para o desenvolvimento da vacina até esta estar disponível comercialmente atinjam entre 200 a 900 milhões de euros, e que todo esse processo demore entre 8 a 19 anos. [25]

No sentido de avaliar a relação custo-benefício, foram feitos estudos com base em modelos matemáticos para calcular o impacto epidemiológico que uma hipotética vacina contra a sífilis teria. Nomeadamente comparando com as estratégias atuais, essencialmente baseadas no rastreio, conhecidas como “*screen and treat*”. Num destes estudos, foram simuladas 4 tipos de intervenções diferentes: vacinação em massa (VaxMass), na qual se vacinaria toda a população sexualmente ativa a uma taxa de 10% ao ano; vacinação de grupos de risco (VaxHiRisk), na qual se vacinaria apenas indivíduos com alto risco de contrair a infecção (trabalhadoras do sexo, homens que fazem sexo com homens, etc.) a uma taxa de 20% ao ano; vacinação de mulheres jovens (VaxYoung), na qual se vacinaria as mulheres com idade inferior a 18 anos a uma taxa de 80% ao ano e um último grupo (TrEnh), no qual se aumentaria a cobertura do tratamento da sífilis em 30% ao ano, sem vacinação. Os resultados mostram que, tal como seria de esperar, a intervenção mais eficaz foi a VaxMass, reduzindo a prevalência estimada de sífilis para valores inferiores a 0,01% ao fim de 20 anos e atingindo reduções de até 70% nas taxas de sífilis congénita no mesmo espaço de tempo. Intervenções como a VaxHiRisk ou a VaxYoung também levaram a reduções significativas na prevalência total de sífilis e de sífilis congénita (menos 52% e 25%, respetivamente), apesar de os números serem inferiores ao da intervenção VaxMass. Uma possível explicação encontrada para os

valores inferiores na intervenção VaxYoung, foi o facto de as populações mais velhas (não elegíveis para vacinação) continuarem a propagar a infeção durante vários anos. Já a intervenção TrEnh, sem vacinação, atingiu reduções muito inferiores na prevalência de sífilis, com valores entre 0,02 e 0,08% ao fim de 20 anos e na sífilis congénita, com reduções máximas de 9.8% no mesmo período. Com base nestes resultados, conclui-se neste estudo que uma hipotética vacina contra a sífilis terá o potencial de erradicar a transmissão horizontal e vertical da sífilis num período de cerca de 20 anos. A vacinação em massa seria claramente a intervenção mais eficaz, mas uma intervenção especialmente dirigida para grupos de alto risco também teria resultados muito positivos. A intervenção dirigida apenas a mulheres jovens não parece ser tão eficaz, pelo menos numa janela de 20 anos. Finalmente, a intervenção com aumento do tratamento mas sem recorrer à vacinação, apresentou os piores resultados, não se perspetivando como uma medida realista para a erradicação da sífilis ou da sífilis congénita. [26]

Parece claro, até pela experiência que temos com outras vacinas, que investir nesta estratégia preventiva é uma medida custo-efetiva. No entanto, para a vacina contra a sífilis se tornar uma realidade num futuro próximo é necessário torná-la uma prioridade tanto para os governos e instituições de saúde pública como para as empresas farmacêuticas. Uma medida que poderá ser apelativa para a indústria farmacêuticas é a combinação desta vacina com outras vacinas contra doenças sexualmente transmissíveis, estratégia esta que foi muito eficaz por exemplo nas vacinas combinadas da infância (Exs:Difteria + Tétano + Tosse Convulsa ou Sarampo + Parotidite epidémica + Rubéola). [19]

Com medidas como esta e o empenho e esforço dos agentes responsáveis, a disponibilidade comercial da vacina da sífilis poderá ser uma realidade a médio/longo prazo. Isto associado a eventuais intervenções de vacinação em massa da população (ou de grupos de risco específicos) pode-nos deixar esperançosos em relação a uma eventual diminuição drástica da incidência e prevalência da sífilis e da sífilis congénita e, quem sabe, uma possível erradicação destas doenças a longo prazo.

Conclusão

A sífilis congénita é ainda, nos dias que correm, uma patologia relevante e com impacto em termos de saúde pública. No início deste século foram feitos grandes esforços por parte de agências como o CDC ou a OMS, no sentido de diminuir drasticamente a incidência e prevalência desta patologia. Inicialmente estas iniciativas foram bem-sucedidas, mas após um breve período de estabilização assistimos a um novo aumento do número de casos de sífilis e de sífilis congénita nos últimos anos.

Como tal, podemos facilmente concluir, que a sífilis congénita irá continuar a ser uma patologia com a qual vamos ter contacto nos próximos anos. Por esta razão, é essencial que os médicos em geral e os pediatras em particular estejam familiarizados com a sua apresentação clínica, marcha diagnóstica e tratamento. O caso clínico apresentado é mais um exemplo de que esta é uma realidade bem próxima de nós, e de que é imperativo incluir patologias menos comuns nas hipóteses diagnósticas, já que é necessário um alto nível de suspeição para se chegar ao seu diagnóstico.

O caso clínico exposto reflete ainda a importância de uma boa história clínica. Uma história clínica deve ser sempre o mais completa possível, abordando fatores de risco, contexto social e história familiar, entre outros, de uma forma aprofundada e, que em casos mais complexos pode ser a chave para um diagnóstico atempado e um desfecho clínico mais favorável para o doente.

Finalmente, apesar de existirem estudos animadores que nos mostram o impacto que a vacinação contra a sífilis poderá vir a ter no futuro, o desenvolvimento desta arma terapêutica ainda está numa fase muito precoce. Esta é pois uma área que necessita de atenção mediática, apoio governamental e financeiro e interesse da indústria farmacêutica, para que a vacina possa estar disponível para comercializar o mais rapidamente possível. Esta estratégia parece ser a única que reúne as condições necessárias para ambicionar realisticamente a erradicação da sífilis e da sífilis congénita a médio/longo prazo.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dra. Filipa Prata por toda a ajuda, disponibilidade e orientação que me deu ao longo dos últimos meses e que foram essenciais para a elaboração do meu trabalho final de mestrado.

Queria também agradecer à minha família, em particular aos meus pais e à minha irmã, e a todos os meus amigos por me acompanharem neste percurso e por me apoiarem e motivarem sempre que foi preciso.

Finalmente, queria agradecer a todos os professores, assistentes e restantes funcionários da Faculdade de Medicina de Lisboa e do Hospital de Santa Maria que contribuíram para que tivesse uma educação médica de excelência.

Bibliografia

- [1] Direção Geral de Saúde. (2016). Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015. Volume I:74-76.
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Congenital syphilis. Annual epidemiological report for 2016. ECDC. 2018. Disponível em <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6739a3>
- [3] Cooper JM, S. P. J. (2018). Congenital Syphilis. *Semin Perinatol.* 42(3):176-184.
- [4] Harter C, B. K. (1976). Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 124(7):705-11.
- [5] Rac MW, R. P. (2017). Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 216(4):352-363.
- [6] Slutsker JS, H. R. (2018). Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases - New York City, 2010-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67(39):1088–1093.
- [7] Ortiz-Lopez N, D. M. (2012). Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000-2010. *Pediatr Infect Dis J.* 31(9):988-90.
- [8] Rodríguez-Cerdeira C, S.-L. V. (2012). Congenital syphilis in the 21st century. *Actas Dermosifiliogr.* 103:679-693.
- [9] Sousa R, S. D. N. (2003). Sobre a realidade da Febre Escaro-nodular em Portugal. *Acta Médica Portuguesa.* 16:429-436.
- [10] Colomba C, L. S. (2006). Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infectious Diseases* 2006:6-60
- [11] Eleftheriou D, L. M. (2014). Management of Kawasaki disease . *Arch Dis Child.* 99(1):74-83.
- [12] World Health Organization, (2011). A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). WHO 2011:1-71. Disponível em <http://www.wpro.who.int/publications/docs/GuidancefortheclinicalmanagementofHFMD.pdf>
- [13] Kwak J, L. C. (2015). A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann.* 44(5):e108-14.
- [14] Herremans T, K. L. (2010). A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29(5):495-501.
- [15] Ministério Saúde Brasil, Departamento de DST, Aids e Hepatites Vitais. (2016). Manual Técnico para o Diagnóstico de Sífilis. Disponível em https://www.pncq.org.br/uploads/2016/Qualinews/Manual_Tecnico_para_o_Diagnostico_da_Sifilis20%MS.pdf.

- [16] Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance Case Definitions. (2014). CDC:1-8. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/stats/CaseDefinitions-2014.pdf>.
- [17] Paryani SG, V. A. (1994). Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr.* 125(3):471-5.
- [18] Lago EG, V. A. (2013). Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 40(2):85-94.
- [19] Lithgow KV, C. C. (2017). Vaccine development for syphilis. *Expert Rev Vaccines.* 16(1):37-44.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. (1999). The national plan to eliminate syphilis from the United States. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, 1999:1-84.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. Together we can. The National Plan to Eliminate Syphilis from the United States. (2006). US Department of Health and Human Services, 2006: 1-66. Disponível em <https://www.cdc.gov/stopsyphilis/SEEPlan2006.pdf>
- [22] World Health Organization. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. (2007). WHO 2007:1-46. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43782/9789241595858_eng.pdf;jsessionid=0E9A8CDCB9CFA67F8B7305EA9CE9B759?sequence=1.
- [23] Miller JN. (1973). Immunity in experimental syphilis. VI. Successful vaccination of rabbits with *Treponema pallidum*, Nichols strain, attenuated by γ -irradiation. *J Immunol* 110(5):1206-15.
- [24] Lithgow KV, R. H. (2016). A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Nat. Commun.* 8, 14273 doi: 10.1038/ncomms14273.
- [25] Cameron CE, L. S. (2014). Current status of syphilis vaccine development: need, challenges, prospects. *Vaccine.* 32(14):1602-9.
- [26] Champredon C, C. C. E. (2016). Epidemiological impact of a syphilis vaccine: a simulation study. *Epidemiol. infect.* 144(15):3244-3252.

Anexos

Anexo 1- Valores analíticos da Matilde ao longo do tempo

Data	02/09/2018 D1 internamento	10/09/2018 D9 internamento	20/09/2018 Data da alta	22/11/2018 Reavaliação 2 meses	19/02/2019 Reavaliação 7 meses
Hemoglobina (g/dl)	8,2	5,8	8,5	10,5	11,1
Leucócitos (UI)	11800	15110	9970	10080	16210
Plaquetas (UI)	182000	62000	393000	517000	746000
PCR (mg/dl)	2,74	17,9	0,25	-	-
TP/INR		11,9/1,03			
ALT/AST (U/L)	43/80	73/131	42/49	29/42	
LDH (U/L)		534			
GGT (U/L)		69	46		
Bil. Total (mg/dL)		0,34			
ALP (U/L)		345			
RPR	-	1:128	-	Positivo	Positivo
VDRL		Soro quiloso		1:16	1:2
TPHA	-	1:2560	-	-	-
Anticorpo Anti-Tp	-	Reativo Index 21,38	-	Reativo Index 18,11	Reativo Index 14,27
TPHA (LCR)		1:2560			
VDRL (LCR)		1:256			
VIH1,2		Negativo			

Valores dos testes treponémicos e não-treponémicos da Mãe da Matilde

RPR		Positivo			
VDRL		1:64			
TPHA		1:40960			
Anticorpo Anti-Tp		Reativo Index 26,94			

Anexo 2-Tabela das possíveis manifestações clínicas de sífilis congênita (Precoce e Tardia) [3]

Table 1 – Clinical, laboratory, and radiographic findings in congenital syphilis. However, the majority of infected newborns have a normal physical examination and no laboratory or radiographic abnormalities.

Early congenital syphilis (< 2 years of age):

Physical examination findings:

Stillborn
Preterm
Nonimmune hydrops fetalis
Intrauterine growth restriction / small for gestational age
Hepatomegaly^a with or without jaundice
Splenomegaly^a
Skin rash (Figure 2)^a
Adenopathy (characteristically palpable epitrochlear nodes)
Rhinitis (snuffles)
Mucus patch
Condylomata lata
Pseudoparalysis of Parrot
Eye: chorioretinitis, cataract
Central nervous system: asymptomatic invasion,^a cranial nerve palsies, seizures

Laboratory findings:

Anemia
Thrombocytopenia^a
Hypoglycemia
Cerebrospinal fluid pleocytosis, elevated protein content
Liver transaminitis and direct hyperbilirubinemia

Radiographic findings:

Bone abnormalities: periostitis, osteochondritis^a
Pneumonia alba

Other:

Nephrotic syndrome, pancreatitis, myocarditis, fever, gastrointestinal malabsorption, hypopituitarism (diabetes insipidus)

Late congenital syphilis (> 2 years of age):

Dentition: Hutchinson's teeth,^b Mulberry molars
Eye: interstitial keratitis,^b healed chorioretinitis
Eighth nerve deafness^b
Rhagades
Central nervous system: mental retardation, hydrocephalus, seizures, optic nerve atrophy, juvenile general paresis, cranial nerve palsies
Bone/Joint: frontal bossing, saddle nose deformity, protuberant mandible, short maxilla, high palatal arch, saber shin, sternoclavicular joint thickening (Higouménakis sign), Clutton joints

Adapted from Syphilis. Velaphi S and Sánchez PJ. in *Infectious Disease: Congenital and Perinatal Infections: A Concise Guide to Diagnosis*. Edited by: C. Hutto © Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2005.

^aProminent feature

^bComprise Hutchinson's Triad that is specific for congenital syphilis.

Anexo 3- Critérios de tratamento inadequado da sífilis materna [13]

TABLE 1.

Inadequate Treatment of Maternal Syphilis

- No treatment or undocumented treatment
- Treatment with a nonpenicillin antibiotic
- Treatment ≤ 4 weeks before delivery
- Evidence of inadequate response to therapy (< 4 -fold decline in titers)
- Evidence of maternal reinfection or relapse (≥ 4 -fold increase in titers)