

Sandra Rodrigues Neto Estudo da prevalência de *Treponema pallidum* na
população de dadores de sangue do CSTP-IPST
(2010-2014)

Sandra Rodrigues Neto **Estudo da prevalência de *Treponema pallidum* na população de dadores de sangue do CSTP-IPST (2010-2014)**

O presente trabalho destina-se a instruir o processo para admissão às provas públicas para obtenção do Título de Especialista em Análises Clínicas e Saúde Pública, pelo Instituto Politécnico do Porto, segundo emanado no Decreto-lei n.º 206/2009 de 31 de agosto e Despacho n.º 14093/11 de 18 de outubro.

“He who knows syphilis, knows medicine”
Sir William Osler

agradecimentos

À Dra. Lucinda Queirós, onde encontro sempre incentivo e apoio para abraçar alguns desafios profissionais e académicos, e pela disponibilidade que demonstra permanentemente na procura da melhoria, mesmo perante marés difíceis...

Ao Dr. Jorge Condeço, pela sabedoria que serenamente sabe transmitir, acompanhada sempre da visão de conjunto que - quantas vezes – faz a diferença!

À Cristina, que, discretamente, arregaça as mangas como poucos, quando se trata de ajudar com prontidão e incondicionalmente.

A todos os colegas do CSTP-IPST que, sob várias formas, colaboraram para que este trabalho fosse possível.

E, claro, à minha família (pais, marido, filho e irmã, sobretudo), quartel-general da minha felicidade e tranquilidade...

palavras-chave

Treponema pallidum, epidemiologia, diagnóstico, doadores de sangue, transfusão.

resumo

A possibilidade de transmissão de agentes patogénicos (conhecidos ou não) por transfusão sanguínea representa um desafio para a medicina transfusional. Neste particular, os estudos epidemiológicos constituem uma ferramenta útil que contribuem para a hemovigilância, um elemento da segurança transfusional e, igualmente, um sistema privilegiado de vigilância epidemiológica da transfusão de produtos sanguíneos.

A sífilis é uma doença sistémica de evolução crónica, que, de acordo com a forma de transmissão, pode ser classificada em sífilis Adquirida e Congénita. Caracteriza-se por períodos sintomáticos alternados por longos períodos de latência, com vários estádios e manifestações severas.

Este trabalho tem por objetivo caracterizar os doadores de sangue do Centro de Sangue e Transplantação do Porto - Instituto Português do Sangue (CSTP-IPST) com resultados serológicos positivos para sífilis, num período de cinco anos (2010-2014).

No período de estudo, o perfil epidemiológico dos doadores com sífilis confirmadamente positiva eram na sua maioria doadores de "primeira vez", do sexo masculino, no grupo etário 41-50 anos e casados.

A prevalência de sífilis encontrada na amostra de doadores em cada ano de estudo apresentou uma variação entre 74 e 122 casos por 100.000 doadores de sangue.

A prevalência encontrada no nosso estudo - maior do que os dados europeus que tomámos como referência - poderá apontar para a necessidade de uma maior atuação no desenvolvimento e planeamento de estratégias de diagnóstico, prevenção e controlo da prevalência de sífilis na população em geral, bem como a adoção de novas estratégias educacionais não só para a sífilis, mas também para as demais DST.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	ii
Índice de Figuras	iii
Índice de Gráficos	iv
Índice de Tabelas.....	v
1. Introdução.....	1
2. Agente etiológico e dados históricos	3
3. Transmissão e evolução da doença	4
4. Aspectos clínicos da doença	7
4.1. Manifestações clínicas	7
4.2. Diagnóstico.....	8
4.3. Tratamento.....	16
5. Epidemiologia.....	18
6. Objetivo.....	23
7. Material e métodos	23
7.1. Tipo de estudo	23
7.2. Identificação da população de estudo e da amostra	23
7.3. Metodologia.....	23
8. Resultados.....	25
9. Discussão	33
10. Conclusão	36
11. Referências bibliográficas.....	38

Lista de Abreviaturas

- AgHBs- Antígeno de Superfície da Hepatite B
CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças
CE- Conselho da Europa
CIA- Imunoensaio por Quimioluminescência
CSTP - Centro de Sangue e Transplantação do Porto
DGS - Direção Geral da Saúde
DST- Doença Sexualmente Transmissível
DTT- Doenças Transmissíveis por Transfusão
ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
EIA- Imunoensaio Enzimático
EIA IgG- Imunoensaio Enzimático anti-*T. pallidum* IgG
EIA IgM - Imunoensaio Enzimático anti-*T. pallidum* IgM
EUA - Estados Unidos da América
EU/EEE - União Europeia / Espaço Económico Europeu
FTA-ABS - *Fluorescent Treponemal Antibody-Absortion*
GUD - Doença Ulcerativa Genital
HSH - Homens que fazem sexo com homens
HTLV- Vírus T-linfotrópico Humano
Ig G - Imunoglobulina G
Ig M- Imunoglobulina M
IHQ- Imunohistoquímica
IPST - Instituto Português do Sangue e da Transplantação
IUSTI - *International Union against Sexually Transmitted*
NPES - Plano Nacional de Erradicação da Sífilis
ODM - Objetivos de Desenvolvimento do Milénio
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCR - Reação da Polimerase em Cadeia
RPR- *Rapid Plasm Reagin*
SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC- Sistema Nervoso Central
TNT- Teste não Treponémicos
TPHA- *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*
TPPA- *Treponema Pallidum Particle Agglutination*
TT- Teste Treponémico
VDRL- *Veneral Disease Research Laboratory*
VHB- Vírus da Hepatite B
VHC- Vírus da Hepatite C
VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice de Figuras

Figura 1- Imagem <i>T pallidum</i> microscopia eletrónica. Fonte: CDC/NCHSTP/Division of STD Prevention	3
Figura 2 - <i>T. pallidum</i> em microscopia em campo escuro. Fonte: CDC/ Divisão de Prevenção de DST. Diapositivos Clínicos DST.	10
Figura 3 - Padrão serológico de resposta ao <i>T. pallidum</i> . Fonte: Figura adaptada de Peeling R. et al. 2004. ⁵²	13
Figura 4- Algoritmo de rastreio laboratorial de sífilis na Europa , com TT segundo a diretiva Europeia IUSTI 2014.	14
Figura 5- Algoritmo de rastreio laboratorial de sífilis na Europa, com TNT segundo a diretiva Europeia IUSTI 2014.	14
Figura 6- Algoritmo laboratorial de rastreio reverso de sífilis, com ambos os testes TT e TNT, recomendado pela diretiva europeia IUSTI 2014	15
Figura 7 - Algoritmo laboratorial de rastreio de rotina da sífilis, CSTP-IPST.	16
Figura 8- Guia europeia para o tratamento da sífilis na Europa. Fonte: <i>European guideline on the management of syphilis, 2014</i>	18
Figura 9- Distribuição do número de casos de sífilis por 100.000 habitantes, reportados na UE/EEE de 1990-2010. Fonte: <i>Serveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010</i> .	20
Figura 10- Casos de sífilis por 100.000 habitantes em quatro países da UE/EEE, 1990-2010. Fonte: <i>Serveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010</i> .	21
Figura 11 - Número de casos de sífilis por 100.000 habitantes, reportados na UE/EEE, 2006-2010. Fonte: <i>Serveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010</i> .	21
Figura 12- Número de casos notificados de sífilis Precoce, por ARS, 2010-2013. Fonte: Relatório DGS, 2010-2013.	22

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição dos doadores seropositivos sífilis de acordo com o género, 2010-2014.....	26
Gráfico 2- Distribuição dos doadores seropositivos sífilis em função da idade, 2010-2014.....	27
Gráfico 3 -Caracterização da amostra de doadores seropositivos sífilis quanto ao tipo de dador (“Primeira vez” ou “Regular”), 2010-2014.....	27
Gráfico 4- Distribuição da população de doadores do CSTP em função do género e do grupo etário, 2010-2014.....	28
Gráfico 5- Distribuição da amostra de casos 2010-2014 em função do género e grupo etário.	28
Gráfico 6 -Distribuição dos doadores seropositivos sífilis por ano em função do tipo de dádiva, 2010-2014.....	29
Gráfico 7- Incidência e prevalência por 100.000 doadores, na amostra de doadores do CSTP de 2010 a 2014.....	30
Gráfico 8- Distribuição dos doadores seropositivos sífilis, em função da naturalidade e nacionalidade, 2010-2014.....	32
Gráfico 9- Distribuição dos resultados obtidos no teste EIA IgM e EIA IgG, dos doadores sífilis confirmadamente positivos (2010-2014).....	32

Índice de Tabelas

Tabela 1- Distribuição da população de dadores do CSTP, segundo género e grupo etário, 2010-2014. ..	25
Tabela 2- Distribuição da amostra de dadores confirmadamente positivos em função do género e do grupo etário, 2010-2014.....	26
Tabela 3 - Distribuição da Prevalência de Sífilis nos dadores de "primeira vez", nos dadores "regulares" e na amostra total de dadores confirmadamente positivos do CSTP, de 2010 a 2014 (casos/100.000 dadores).	29
Tabela 4- Distribuição da Incidência de sífilis nos dadores do CSTP, de 2010 a 2014 (casos/100.000 dadores).	30
Tabela 5 - Associação da sífilis com outros marcadores serológicos de rastreio obrigatório positivos	31
Tabela 6- Resultados dos testes confirmatórios Sífilis EIA IgM e EIA IgG dos casos de associação de sífilis com outros marcadores serológicos no período de estudo.....	33

1. Introdução

A evolução do Homem na Terra é, desde os primórdios, indissociável de um convívio evolutivo com inúmeros agentes infecciosos. A complexidade da origem e evolução da vida tal qual a conhecemos chega mesmo a encontrar paralelo na génese e desenvolvimento de muitos vírus e bactérias (ou qualquer outro dos organismos que a Ciência descobriu e classificou) que – também – habitam o nosso planeta.

O passado e o presente permitem intuir que a inevitabilidade e a imprevisibilidade são duas certezas que continuarão a cruzar o percurso de ambos. Com a desvantagem, para o Homem, de que entre a descoberta e o encontro de um tratamento e/ou uma cura medeia frequentemente dezenas e, por vezes, centenas de anos.

Hoje em dia, e apesar das ferramentas de combate que as ciências médicas providenciam (diagnóstico, tratamento, vacinas e outros medicamentos), alguns fatores próprios da forma como as sociedades vivem o seu(s) tempo(s) – veja-se, por exemplo, o fenómeno da globalização e da mobilidade planetária -, vieram aumentar a complexidade da luta contra diversos agentes infecciosos. E em causa ficam a saúde pública, a estabilidade socioeconómica das comunidades, num desafio (amiúde hercúleo) ao conhecimento e às políticas públicas.

O século XX foi marcado por um avanço considerável na Medicina, e, nele, o uso terapêutico do sangue, seus componentes e derivados tornou-se cada vez mais importante e, mesmo, indispensável numa panóplia de casos.

A transfusão de sangue é na atualidade um procedimento terapêutico essencial aos cuidados de saúde e que salva milhões de vidas todos os anos.¹ Mas apesar das incontestáveis qualidades terapêuticas do sangue, a transmissão de agentes patogénicos, através da transfusão de produtos e componentes derivados, é bem (re)conhecida, embora cada vez mais rara.²

Ora, a possibilidade de transmissão de agentes patogénicos (conhecidos ou não) por transfusão sanguínea representa, assim, um desafio para a medicina transfusional. E, neste particular, os estudos epidemiológicos constituem uma ferramenta útil que

contribuem para a hemovigilância (o conjunto de procedimentos que permite avaliar, monitorizar e alertar todos os intervenientes da cadeia³⁴) - um elemento da segurança transfusional e, igualmente, um sistema privilegiado de vigilância epidemiológica da transfusão de produtos sanguíneos.⁴

E eis-nos chegados à sífilis, motivo deste estudo... Exclusiva dos seres humanos e sem outros hospedeiros naturais conhecidos⁵, transmissível sexualmente e, também, por via sanguínea, a doença – muito contagiosa - não é nova nem (re) emergente. É conhecida desde o séc. XV, mas o seu agente, o *Treponema pallidum*, só foi descrito no séc. XX.

Ficou conhecida como a “grande simuladora”, pela variedade de manifestações clínicas que apresenta, mas é facilmente curável, quando detetada numa fase inicial. No entanto, não obstante a grande eficácia da penicilina no tratamento da sífilis e a existência de medidas de prevenção à altura do problema (tais como a utilização de preservativos e outras opções terapêuticas eficientes e de baixo custo^{6 7}), verifica-se que a sífilis voltou a constituir-se hoje em dia como um importante problema de saúde pública.

A ironia é que a eficácia da cura parece ter contribuído significativamente para a circunstância da vigilância e do estudo da doença (supostamente sob controlo) terem sido relegados para segundo plano, num baixar de guarda que fez com que ela ressurgisse em várias partes do globo.

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), aliás, estimavam o surgimento de cerca de 10,6 milhões de novos casos de sífilis a cada ano.⁸

O papel da sífilis como fator facilitador na transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) veio, entretanto, ocasionar um renovado interesse pela doença e apontar a necessidade de se voltar a apostar nas estratégias para o seu controlo.^{9 10 11}

Os estudos de prevalência de sífilis estão direcionados a grupos específicos, como mulheres e homens jovens sexualmente ativos, grávidas, populações prisionais, doadores de sangue, etc..

Apesar de, ao nível internacional, terem já sido publicados muitos estudos sobre a prevalência da sífilis, esta é uma realidade que, em Portugal, e nos últimos anos, tem sido pouco estudada na população de doadores de sangue. Foi efetuada uma pesquisa

bibliográfica sobre o tema deste trabalho, contudo não foi encontrada literatura referente a Portugal e os estudos encontrados foram realizados no Brasil.

Neste contexto, foi definido como objetivo deste estudo caracterizar os doadores de sangue do Centro de Sangue e Transplantação do Porto - Instituto Português do Sangue (CSTP-IPST), com testes serológicos da sífilis confirmadamente positivos, no período 2010-2014, com a finalidade de conhecer a epidemiologia desta doença na nossa população em relação à idade, género e frequência de dádiva.

2. Agente etiológico e dados históricos

A semelhança com um fio torcido (*Treponema*) e a sua cor pálida¹² (*pallidum*) fixaram-lhe o nome científico, mas a sífilis conheceu várias denominações ao longo dos tempos, das geografias e das realidades sócio-demográficas: *Great Pox*, *Lues Venereum* (doença venérea), *Gallicus morbus* (doença francesa), *mal italiano*, *mal espanhol*, entre outros...¹³

O *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), da subespécie *pallidum*, é uma espiroqueta que pertence à Ordem das *Spirochaetales*, à Família *Spirochaetaceae* e ao Género *Treponema*. São bactérias anaeróbias facultativas, espiraladas, que, morfológicamente se apresentam sob a forma de bacilos finos e helicoidais. Devido às suas pequenas dimensões (0,1 a 0,2 µm de diâmetro por 5 a 20 µm de comprimento), são apenas visíveis por microscopia de fundo escuro ou eletrónica.¹³¹⁴¹⁵¹⁶



Figura 1- Imagem *T pallidum* microscopia eletrónica. Fonte: CDC/NCHSTP/Division of STD Prevention

Apresentam flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e se encontram junto à camada externa, ao longo do eixo longitudinal. Movem-se por rotação do corpo em volta desses filamentos.^{17 18}

O *T. pallidum* não é cultivável e é destruído pelo calor e pela falta de humidade, não resistindo muito tempo fora do seu ambiente.¹³

As *Spirochaetales* abrangem três géneros patogénicos para os seres humanos: a *Leptospira*, a *Borrelia* e o *Treponema*. O género *Treponema* inclui o *T. pallidum pallidum*, que causa a sífilis venérea, e os *T. pallidum pertenue* e *T. pallidum endemicum*, responsáveis pelas trepanomatoses endémicas ou não venéreas. Estas diferem da sífilis venérea pelo modo de transmissão, características clínicas e distribuição geográfica. Não se conhecem estudos referentes às sífilis não venéreas.^{18 19}

A origem da sífilis é controversa. Há dados que apontam a disseminação pela Europa e responsabilizam os navegadores de Cristóvão Colombo, mas há também evidências muito anteriores, desde o Egito e o Império Romano. O primeiro surto bem descrito da infeção ocorreu, no entanto, em Nápoles, em 1494, altura em que se espalhou pela Europa, com uma alta taxa de mortalidade.^{20 21 22}

O primeiro relato de sífilis em território português é datado 1496-1497 e consta do cancionero de Garcia de Resende, num poema de Pedro Homero. Vários séculos passaram até que a importância da doença e o desenvolvimento da sociedade lusa tornassem pertinente a criação da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, a 22 de Maio de 1936, pela iniciativa de Sá Penella. Dez anos depois, em Março, iniciava-se a publicação da Revista Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, numa altura (14 de Dezembro de 1944) em que os médicos portugueses já possuíam autorização para utilizar a penicilina para tratamento da sífilis.²³

3. Transmissão e evolução da doença

A sífilis é uma doença sistémica de evolução crónica, que, de acordo com a forma de transmissão, pode ser classificada em sífilis Adquirida e Congénita. Caracteriza-se por períodos sintomáticos alternados por longos períodos de latência, com vários estádios e manifestações severas.^{13 17}

A sífilis Adquirida é transmitida por meio de contato sexual com lesões ou fluídos corporais infetados, inoculação acidental ou através de objetos cortantes e, raramente, por transfusão de sangue.^{24 25 26}

Em Portugal, e tomando como referência o *site* Hemovigilância.net, não existem casos notificados de sífilis por transfusão sanguínea nos últimos 7 anos.

Atualmente, o risco de transmissão da sífilis através de transfusão sanguínea é praticamente nulo, devido a procedimentos como a triagem clínico-epidemiológica rigorosa (na entrevista médica) que integra o exame clínico e físico do dador, a sua história clínica, a identificação de fatores de risco ou outros que possam comprometer a segurança transfusional – tudo isto associado a testes de rastreio laboratorial, cada vez mais sensíveis e específicos.

A transmissão da sífilis por transfusão de sangue e componentes sanguíneos é, contudo, possível, uma vez que o *T. pallidum* sobrevive até cinco dias no sangue armazenado e refrigerado²⁷, apesar de relativamente frágil, em especial ao calor, pois o armazenamento a +20°C, por mais de 72 horas, resulta em danos irreparáveis para o microrganismo, de tal modo que já não é infeccioso. Assim, embora potencialmente infeccioso, o risco de transmissão através de transfusão de sangue e componentes sanguíneos armazenados abaixo de + 20°C é muito baixo.^{27 28 29}

O primeiro caso relatado de sífilis transmitida por transfusão sanguínea data de 1915. E, desde então, mais de cem casos aparecem descritos em literatura. Nos últimos 35 anos, entretanto, apenas três casos de sífilis transmitida por transfusão surgem em literatura inglesa.^{26 28 30}

Quanto à transmissão sexual, as lesões da sífilis primária, e algumas da fase secundária, são ricas em treponema e altamente infetantes. Assim, a taxa de transmissão é maior nos estádios iniciais da doença, quando o número de espiroquetas em circulação é maior, atingindo 70%-100% nas fases primária e secundária. Por outro lado, decresce para 40% na fase latente recente, e 10% na latente tardia.¹³

De acordo com o tempo de evolução da doença, a sífilis adquirida pode ser classificada em duas fases: a precoce e a tardia³¹. A forma precoce abrange, por sua vez, três fases da nomenclatura clássica: primária, secundária e latente precoce.

Esta última é uma infeção assintomática diagnosticada com base somente na serologia positiva, adquirida há menos de um ano, segundo os critérios do Centro de Controlo e

Prevenção de Doenças (CDC), ou há menos de 2 anos de acordo com os critérios da OMS.^{31 32 33}

A forma tardia, por seu lado, engloba parte do período latente e as manifestações clínicas da fase terciária, que surgem depois de período variável de latência. A sífilis latente tardia é uma infecção assintomática adquirida há mais de um ano (critérios do CDC), ou há mais de dois anos (critérios da OMS).^{31 32 33}

Cerca de um terço dos casos não tratados de sífilis latente vai evoluir para sífilis terciária, num período de 10 a 20 anos. Esta atinge tipicamente o sistema cardiovascular e/ou neurológico.²⁸

A sífilis terciária é, atualmente, uma forma de doença rara, devido ao fácil acesso aos antibióticos. Mas a emergência de doenças venéreas associadas ao VIH tem levado ao aumento da incidência desta infecção.³⁴

Já no que à sífilis Congénita diz respeito, nela dá-se a transmissão da sífilis da mãe para o feto durante a gestação, que pode resultar em fetos nadomortos, em abortos espontâneos ou na síndrome da sífilis congénita³⁵. Pode ocorrer em qualquer fase da gravidez, no entanto, a lesão fetal só ocorre geralmente depois das 16 semanas de gestação, quando a competência imunológica fetal começa a desenvolver-se.¹⁸

Existe, ainda, a possibilidade de contaminação direta do *T. pallidum* para o feto, durante a passagem pelo canal de parto, sempre que existam lesões genitais na gestante. Quanto ao aleitamento, a transmissão também é viável, desde que estejam presentes lesões mamárias.³⁶

A sífilis congénita, de acordo com o momento em que surge, subdivide-se em: precoce (nos dois primeiros anos de vida) e tardia (quando se revela numa fase posterior da vida)^{31 35}. O risco de infecção fetal durante a sífilis materna precoce sem tratamento é de cerca de 75 a 95%, diminuindo para cerca de 35% na sífilis materna com mais de dois anos. O tratamento adequado da mãe antes das 16 semanas de gestação deve prevenir a lesão fetal.¹⁸

São vários os aspetos sociais que podem ser considerados relevantes na transmissibilidade da sífilis (e que influenciam a ocorrência da doença na população).

As mudanças do comportamento humano é um deles, condicionadas por vários fatores como a liberalização sexual, o uso de contraceptivos orais, o aumento do turismo sexual e a prática sexual entre indivíduos do mesmo sexo, principalmente, entre homens.^{37 38 39}

A associação da sífilis com outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) está bem estabelecida^{40 41 42}. No seu estágio inicial, a presença de lesões ulceradas pode desencadear complicações significativas se não for tratada, e, como qualquer doença ulcerativa genital (GUD), facilita a transmissão de outras doenças sexualmente transmissíveis, em particular a do VIH.^{34 41 43}

Atualmente, a sífilis e o VIH aparecem frequentemente associados, já que afetam grupos semelhantes. As duas doenças influenciam-se, assim, de diversas formas.^{7 22 44} A infecção pelo VIH pode alterar a evolução natural da sífilis, daí que nos indivíduos com esta coinfeção possa existir maior prevalência de lesões ulceradas, resultados serológicos atípicos com atraso no diagnóstico e comprometimento mais frequente e precoce do sistema nervoso central (SNC).^{9 34 45}

4. Aspetos clínicos da doença

4.1. Manifestações clínicas

Na ausência de tratamento, a história natural da sífilis tem uma evolução que se caracteriza por episódios de doença ativa alternados por períodos de latência¹⁸.

Inicialmente, decorre um período de incubação, assintomático (de 9 a 90 dias). Cerca de três semanas após a inoculação surge a lesão clássica, desenvolvendo-se uma pápula que rompe e origina uma lesão ulcerosa com bordo elevado e firme, base lisa e limpa, denominada de cancro duro (geralmente 14 a 21 dias após a exposição).²⁶

Neste momento há um aumento dos gânglios linfáticos locais (uma a duas semanas depois do aparecimento do cancro duro) devido à replicação local da espiroqueta. A lesão primária é altamente contagiosa, com resolução espontânea, em média quatro a seis semanas após o seu aparecimento, geralmente sem deixar cicatriz.^{18 24}

Seis a oito semanas após este estágio dá-se a fase de sífilis Secundária, caracterizada pela reprodução rápida e disseminação das espiroquetas, com tradução clínica sistémica,

podendo estar presentes sintomas constitucionais gerais, envolvimento do SNC e pele (dermatose disseminada constituída por pápulas não pruriginosas, de tonalidade violácea e tamanhos variáveis com envolvimento palmo-plantar). As manifestações da sífilis secundária incluem irritação cutânea, *Condiloma Lata*, febre, alopecia, artralgias, pápulas húmidas, lesões muco-cutâneas e linfadenopatia generalizada.^{5 24 35}

As lesões secundárias regridem espontaneamente em um a 6 meses, e a infeção entra no estágio latente, só detetado por testes laboratoriais serológicos.^{16 18}

O denominado período de sífilis Latente é traduzido pela ausência de sintomas ou manifestações clínicas, podendo, no entanto, ocorrer reativações da fase secundária. A latente precoce é uma infeção assintomática diagnosticada com base somente nos testes serológicos positivos, adquirida há menos de um ano, segundo os critérios do CDC, ou há menos de dois anos, de acordo com os critérios da OMS.^{32 33}

Já a sífilis latente tardia é uma infeção assintomática que não apresenta manifestações clínicas de infeção por treponemas, adquirida há mais de um ano (critérios do CDC) ou há mais de dois anos (critérios da OMS).^{32 33}

Por fim, anos após a exposição inicial (chegando a atingir os 30 anos) pode desenvolver-se em alguns doentes o estágio de sífilis Terciária. Em 60% a 70% dos casos não há progressão da para este estágio tardio.^{13 16}

Em cerca de 30% a 40% das pessoas com sífilis não tratada a doença evolui para sífilis terciária (sintomática tardia).^{11 25 45} Esta dá-se quando, após latência de um a vários anos, surgem lesões localizadas, graves e destrutivas na pele e órgãos internos. É caracterizada por complicações crónicas em órgãos-alvo, em geral muitos anos após a infeção inicial, ocorrendo uma inflamação crónica lentamente progressiva, caracterizada pelo aparecimento de gomas sífilíticas, lesões granulomatosas que se podem manifestar preferencialmente a nível neurológico e cardiovascular.^{5 31 33}

4.2. Diagnóstico

Na atualidade, a medicina transfusional é considerada uma prática terapêutica segura. Os estudos epidemiológicos das doenças transmitidas por transfusão (DTT) resultam no

desenvolvimento, padronização e implementação de um conjunto cada vez maior de imunoensaios em todo o mundo no rastreio analítico do sangue de doadores voluntários. Nos últimos 30 anos, o desenvolvimento da biotecnologia conduziu ao aumento da sensibilidade e especificidade dos testes serológicos e moleculares usados nos bancos de sangue, reduzindo o período de janela para os diferentes tipos de agentes patogénicos.

Para que um agente infeccioso seja considerado um risco na medicina transfusional, o mesmo deve apresentar uma fase do seu ciclo de vida na corrente sanguínea do hospedeiro, assintomática, podendo ser curta ou prolongada. O agente infeccioso deve ter a capacidade de sobreviver ou persistir nas condições de armazenamento e de produção dos componentes e derivados sanguíneos, e de causar a infeção quando inoculado por via intravenosa.^{2 26 46}

Os testes serológicos para rastreio do *T. pallidum* foram dos primeiros testes a serem implementados nas rotinas laboratoriais dos bancos de sangue. Em Portugal, no despacho 19/91 de 12 de setembro de 1991, foi aprovado o regulamento sobre transfusão de sangue, e foram estabelecidos os critérios mínimos de segurança transfusional, para além de definidos quais os testes de rastreio de agentes transmissíveis obrigatórios - onde constava o rastreio serológico da sífilis (*Veneral Disease Research Laboratory* -VDRL ou equivalente) como obrigatório.

Para assegurar a qualidade e segurança transfusional, o Conselho da Europa (CE) aprovou um conjunto de diretivas, destacando-se, entre outras, a diretiva 2002/98/CE, que estabelece as normas de qualidade e segurança aplicadas à colheita e à análise de sangue humano.

Esta diretiva foi transposta para a ordem jurídica portuguesa e transformada no Decreto-lei n.º 267/2007, de 24 julho.⁴⁷ Define um conjunto de requisitos cuja verificação é fundamental para assegurar a qualidade do sangue e a segurança do dador e/ou do recetor.

A Circular Normativa N.º 2/CN-IPST,IP/14 de 31 de Outubro de 2014⁴⁸ estabelece os requisitos em matéria de análise das dádivas de sangue e os critérios de aceitação/rejeição, que é ainda mais restritiva e estabelece a obrigatoriedade do rastreio de *T. pallidum*.

O diagnóstico da sífilis deve assentar na complementaridade dos dados clínicos, com base na evolução clínica e dos resultados laboratoriais, com a detecção do agente causal e confirmação por testes serológicos. Contudo, o diagnóstico não é simples devido aos períodos assintomáticos e de latência da doença.

Como o *T. pallidum* não cresce em cultura, o diagnóstico laboratorial da sífilis baseia-se em métodos diretos de pesquisa da espiroqueta nos tecidos e exsudados (microscopia em campo escuro, Imunofluorescência direta, biopsia com marcação Imunohistoquímica-IHQ e Reação de Polimerase em Cadeia-PCR), bem como em métodos indiretos que detetam os anticorpos resultantes da resposta imunológica do hospedeiro à presença do *T. pallidum* – Testes Serológicos, que são os mais frequentemente utilizados⁴³. Estes últimos adquirem particular importância no diagnóstico e monitorização do tratamento da sífilis.¹⁴

Os exames diretos são usados na sífilis primária e em algumas lesões da secundária, ao passo que os testes serológicos podem ser realizados a partir da segunda ou terceira semana após o aparecimento da lesão inicial, quando os anticorpos começam a ser detetados.¹³

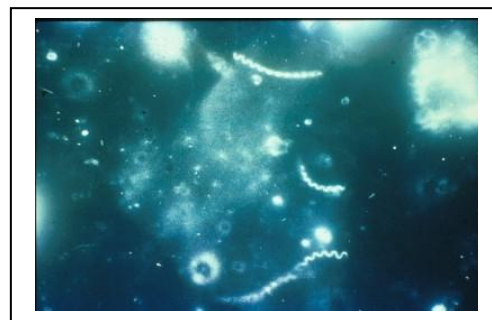


Figura 2 - *T. pallidum* em microscopia em campo escuro. Fonte: CDC/ Divisão de Prevenção de DST. Diapositivos Clínicos DST.

A microscopia em campo escuro é a prova de eleição na sífilis primária sintomática, antes do aparecimento de anticorpos, quando há lesões ativas, e é considerado o único teste capaz de estabelecer um diagnóstico direto nos casos de sífilis primária, secundária e congênita precoce.^{43 49} Tem como limitação a necessidade de um microscópio com um condensador de campo escuro e condições técnicas rigorosas, o que leva a só existir em laboratórios especializados. Precise-se ainda que o exame microscópico deve ser realizado imediatamente após a colheita da amostra, uma condição difícil para a maioria dos laboratórios, o que torna a sua implementação na rotina laboratorial difícil.

O teste de Imunofluorescência direta surge como procedimento alternativo e mais satisfatório, uma vez que a amostra é colhida da lesão ou tecido, deixada a secar na lâmina, e enviada a um laboratório de referência, ou, de uma outra forma, pode ser

colhida em tubos capilares, posteriormente fechados e mantidos a 4°C para envio por correio.¹⁹

Estes dois métodos são muito importantes nas fases de sífilis precoce, e nos doentes imunodeprimidos, quando ainda não existem títulos de anticorpos detetáveis laboratorialmente.

A biópsia com marcação IHQ - e que utiliza marcadores anti-Treponema - permite distinguir lesões de sífilis de outras não relacionadas, que podem estar presentes em doentes com um verdadeiro positivo ou num falso positivo nos testes serológicos. Daí que este teste se tenha revelado muito importante no diagnóstico da doença.⁵⁰

Entretanto, foram mais recentemente desenvolvidas técnicas de PCR para o *T. pallidum*, mais sensíveis, mas não ainda comercialmente disponíveis.^{18 32}

Os testes serológicos são, assim, os mais utilizados no diagnóstico de rotina da sífilis. E a sensibilidade destes varia com o estágio da doença e com o tipo de teste.

No hospedeiro, o *T. pallidum* promove a produção de dois tipos de anticorpos: as reaginas - Anticorpos (Ac) inespecíficos Imunoglobulinas M (IgM) e Imunoglobulinas G (IgG) contra cardiolipina -, e os Ac específicos contra o *T. pallidum*. Com base nestes conceitos, os testes serológicos dividem-se em treponémicos (deteção de Ac específicos do *T. pallidum*) e não treponémicos (utilizam cardiolipinas que floculam na presença de Ac anti-treponémicos).

Os principais testes não treponémicos (TNT) são o *Rapid Plasm Reagin* (RPR) e o VDRL. O resultado destes é expresso de forma qualitativa (positivo/negativo) ou quantitativo (título que representa a maior diluição na qual se obtém um resultado positivo). Estes testes positivam na 4.^a ou 5.^a semana após a infeção e negativam em cerca de 25% a 30% dos doentes na fase tardia¹⁷. Têm como principal vantagem a possibilidade do resultado ser dado de forma quantitativa, o que permite a monitorização da resposta ao tratamento. Como limitações têm o facto de serem testes manuais e não automatizáveis, a necessidade de uma leitura manual e uma baixa sensibilidade, que se traduz na presença de falsos negativos na sífilis primária.^{13 14 18 33}

Em cerca de 1 a 2% dos pacientes portadores da coinfeção VIH/Sífilis ocorre o chamado fenómeno prozona, que gera resultados falso-negativos em testes não treponémicos, como o VDRL, mesmo com o paciente apresentando clínica de sífilis secundária.^{9 51}

Os testes treponémicos (TT) utilizam antígenos recombinantes treponémicos e detetam Ac IgG e/ou Ac IgM. São mais sensíveis e específicos que os não treponémicos. São utilizados para confirmar resultados positivos dos testes não treponémicos e como confirmação do diagnóstico. Positivam um pouco mais cedo do que os não treponémicos, e, em cerca de 85% das pessoas tratadas com sucesso, os resultados mantêm-se reativos por anos ou até mesmo por toda a vida¹³³³, o que impossibilita a distinção entre infeção recente e latente, e entre sífilis latente tratada e não tratada.¹⁴

Debrucemo-nos agora sobre os principais testes treponémicos, que são: o *Fluorescent Treponemal Antibody-Absortion* (FTA-ABS), o *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay* (TPHA), o *Treponema Pallidum Particle Agglutination* (TPPA) e os Imunoensaios (Imunoensaios por Quimioluminescência-CIA, Imunoensaios Enzimáticos - EIA, ...).

O FTA-ABS é o mais sensível dos testes clássicos na deteção de sífilis primária (está a ficar obsoleto devido ao custo, tempo de execução e dificuldade de leitura). O TPHA e TPPA são baratos e muito usados na Europa.³³

Os TT, têm como principal vantagem a elevada especificidade e sensibilidade, a fácil automatização do processo, a leitura objetiva dos resultados e a redução dos custos...¹⁴

Geralmente, os TT positivam duas a cinco semanas após a infeção inicial e permanecem positivos durante anos. Os Ac IgM são geralmente detetáveis duas a três semanas após a infeção, seguido pela deteção dos Ac IgG aproximadamente duas semanas depois.⁵²

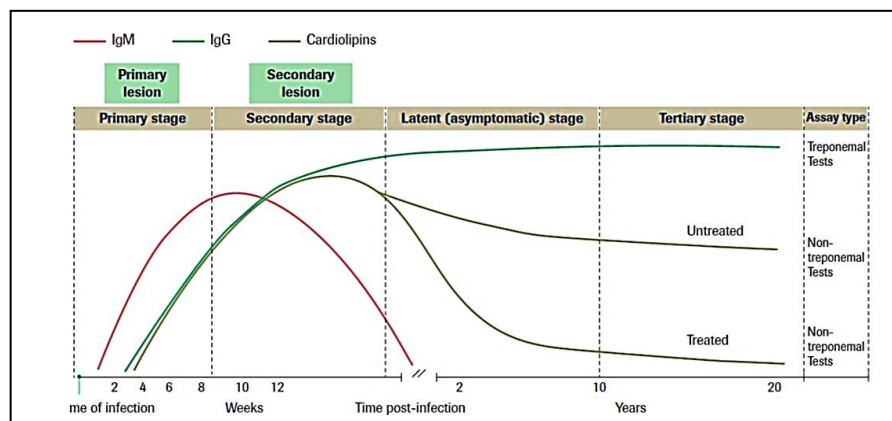


Figura 3 - Padrão serológico de resposta ao *T. pallidum*. Fonte: Figura adaptada de Peeling R. et al. 2004.⁵²

A dificuldade de distinguir uma infecção recente de uma passada e tratada, é um a limitação que se coloca atualmente aos testes laboratoriais em uso. A presença de Ac Anti-*T.pallidum* IgM é considerado um marcador imunológico de sífilis ativa.^{33 53}

Na atualidade, a utilização de novos testes laboratoriais e a aplicação de outros algoritmos de decisão para o diagnóstico da sífilis está a ser alvo de debate internacional. A existência de diretivas americanas e europeias refletem os dilemas que estas novas abordagens trazem ao rastreio da sífilis.

Ora, na abordagem laboratorial para rastreio da sífilis, os resultados discordantes na definição de algoritmos de decisão estão a levantar questões quanto à correta abordagem e tratamento destes indivíduos, com o conseqüente aumento dos custos pela repetição de testes, a necessidade de seguimento/monitorização e, igualmente, eventuais tratamentos desnecessários. Esta problemática coloca-se principalmente no rastreio de populações de baixo risco, como os dadores de sangue, com menor probabilidade de infecção e maior probabilidade de falsos positivos.^{33 54}

As diretivas europeias recomendam três algoritmos de rastreio laboratorial de sífilis (Fig.4, Fig.5, e Fig.6). O algoritmo com TT como rastreio inicial (preferencialmente EIA ou CIA automáticos) que no caso de positividade, deve ser confirmado com outro TT (Ex. TPPA/TPHA se rastreio inicial com EIA/CIA ou EIA/CIA se rastreio inicial com TPPA/TPHA). No caso de discordância dos dois testes recomenda-se a realização de um teste EIA IgM específico³³, caso este seja positivo é considerado um potencial marcador de doença ativa⁵³ (Fig.4)

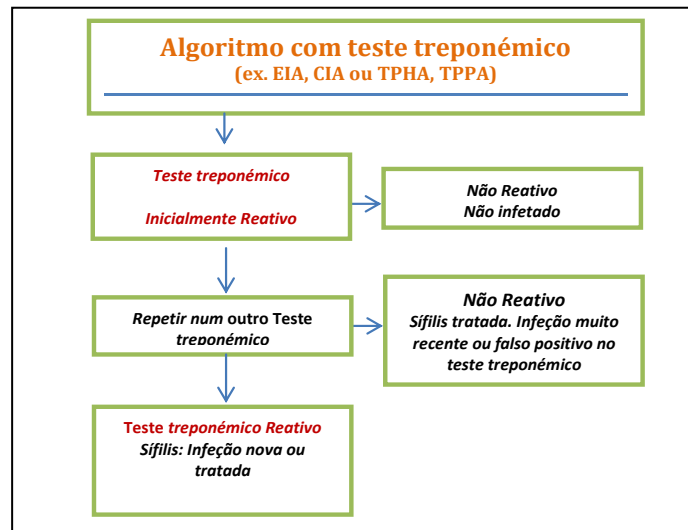


Figura 4- Algoritmo de rastreio laboratorial de sífilis na Europa , com TT segundo a diretiva Europeia IUSTI 2014.

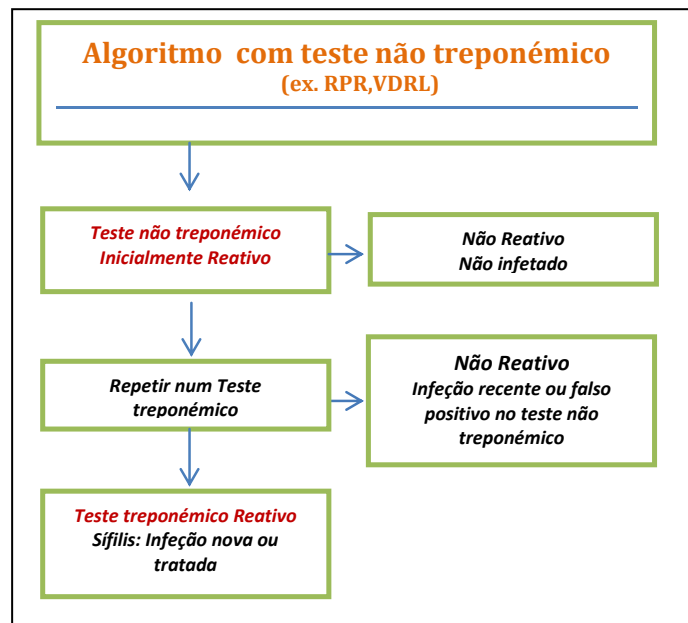


Figura 5- Algoritmo de rastreio laboratorial de sífilis na Europa, com TNT segundo a diretiva Europeia IUSTI 2014.

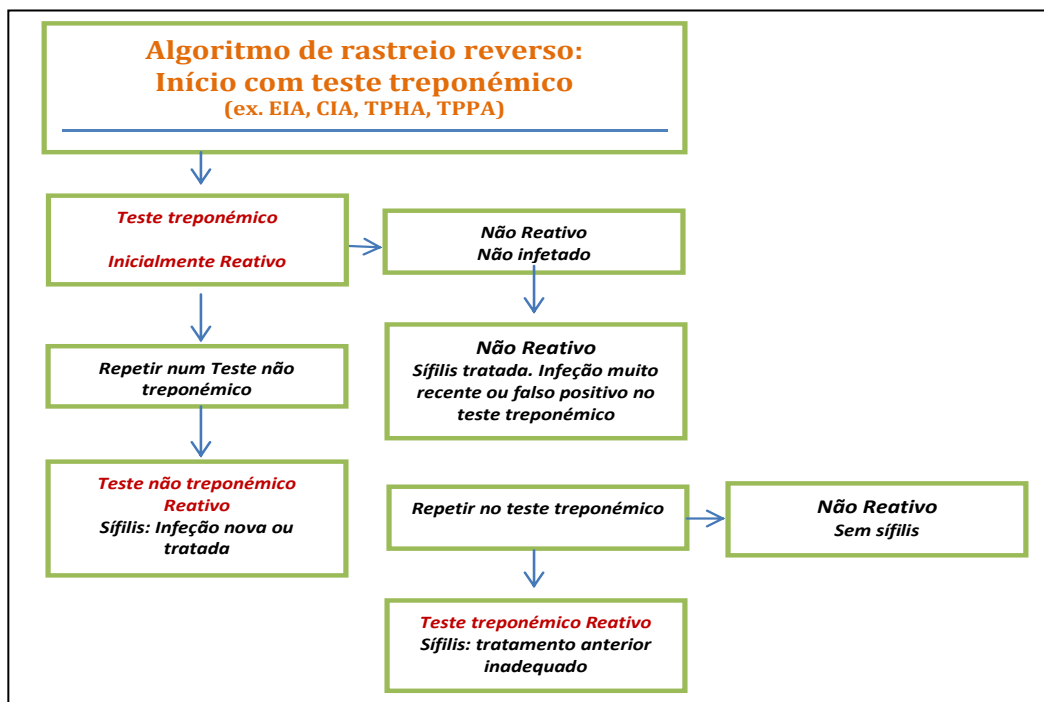


Figura 6- Algoritmo laboratorial de rastreio reverso de sífilis, com ambos os testes TT e TNT, recomendado pela diretiva europeia IUSTI 2014

Os Anticorpos (Ac) da classe IgG e IgM estão presentes durante a sífilis primária e secundária, os Ac IgM tem a sua atividade diminuída e tornam-se indetetáveis nos estádios tardios e após tratamento, os Ac IgG permanecem reativos o que justifica a sua positividade nos testes treponémicos por longos períodos de tempo (anos). Após tratamento, tanto na sífilis primária como na secundária, os Ac anti-treponémicos da classe IgM diminuem rapidamente, tornando-se indetetáveis ao fim de seis a 12 meses. Esta diminuição parece traduzir uma resposta adequada ao tratamento.^{14 55}

Nenhum teste serológico para a sífilis permite diferenciar, contudo, a sífilis venérea das outras trepanomatoses não venéreas (*T. pallidum subespecie endemicum, e carateum*). Estes patogéneos são morfológica e antigenicamente semelhantes, mas só podem ser diferenciados pelo modo de transmissão, epidemiologia e manifestações clínicas.³³

No Laboratório de Agentes Transmissíveis por Transfusão do CSTP, até dezembro de 2014, o rastreio serológico de *T. pallidum* era realizado com testes EIA e CIA Anti-*T. pallidum* Total (IgG + IgM). Todas as amostras inicialmente reativas eram repetidas em duplicado, e as repetidamente reativas efetuavam um teste EIA anti-*T. pallidum* IgM (EIA IgM) e um EIA anti-*T. pallidum* IgG (EIA IgG). São consideradas amostras

confirmadamente positivas quando o teste EIA Total é positivo e o teste EIA IgM e/ou EIA IgG é positivo.

O algoritmo de decisão laboratorial para resultados da sífilis usado no CSTP é apresentado na figura 7.

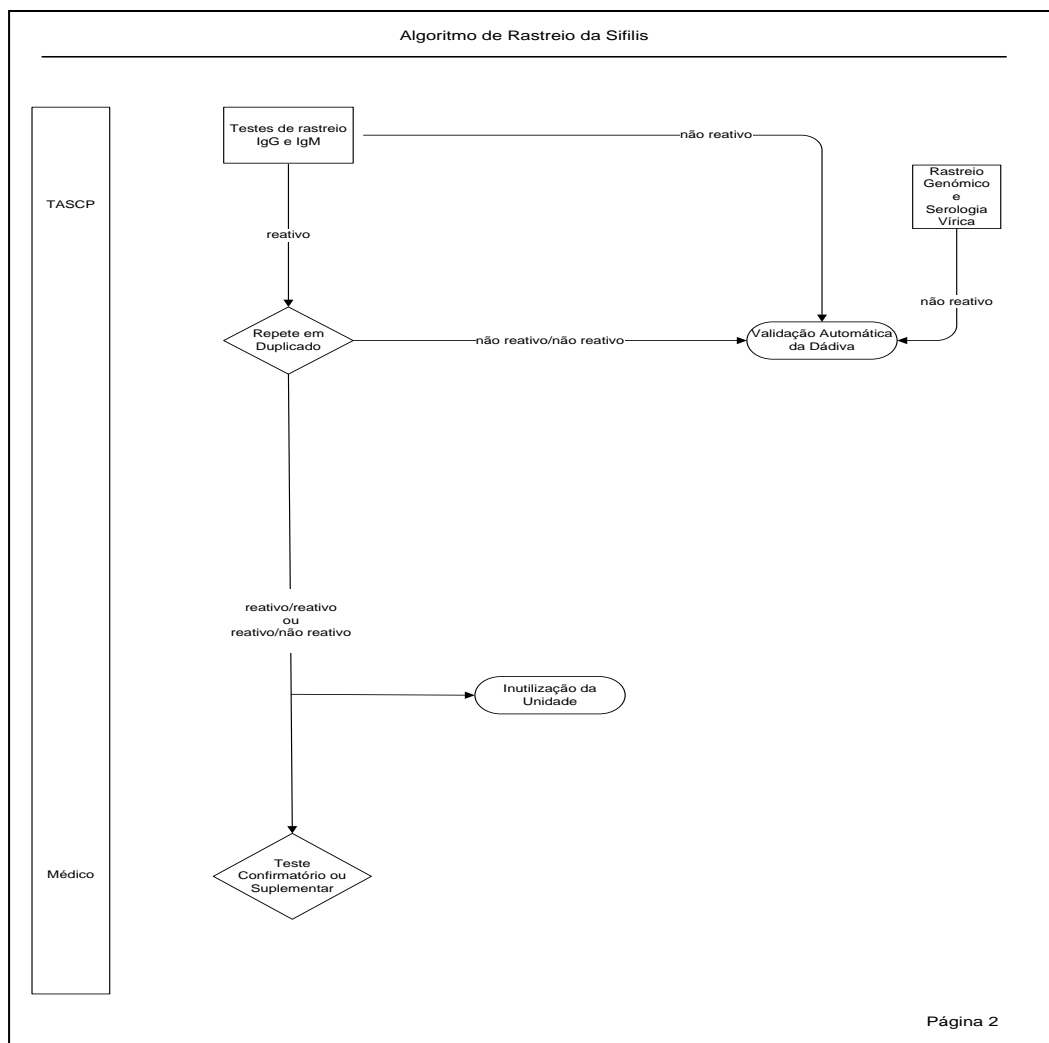


Figura 7 - Algoritmo laboratorial de rastreio de rotina da sífilis, CSTP-IPST.

4.3. Tratamento

Descoberta em 1928, por Fleming, a penicilina mudou radicalmente a história da sífilis a partir de 1943, data do primeiro uso no combate à doença. É, até aos dias de hoje, o tratamento mais eficaz. Os seus antecessores foram o mercúrio, o arsénio e, entre outros, os iodetos – os recursos que, perante o aumento de número de casos de sífilis, a

ciência médica encontrou então, contudo, com uma baixa eficácia, toxicidade à mistura e dificuldades várias na execução dos tratamentos.^{13 56}

A penicilina G, administrada por via parentérica, permanece, pois, o medicamento de eleição para o tratamento de todos os estágios da sífilis. A preparação utilizada, a dosagem e a duração do tratamento dependem da fase e das manifestações clínicas da doença^{12 32}, sendo que as etapas iniciais são mais infecciosas, mas respondem melhor ao tratamento.³²

Note-se que é necessário atingir um determinado nível treponemicida de antimicrobianos no soro e no líquido cefalo-raquidiano (LCR) para se conseguir um tratamento efetivo da sífilis. E, de uma outra forma, o tratamento parentérico com penicilina é preferível ao oral, por garantir uma biodisponibilidade e um tratamento sob vigilância. Todos os pacientes com sífilis cardiovascular e neurosífilis devem ser monitorizados ao longo de muitos anos. O seguimento deve incluir exames clínicos, sorológicos, do LCR e, dependendo da avaliação clínica do estado do paciente, também radiológicos.^{32 35}

No seguimento dos pacientes tratados de sífilis inicial deve avaliar-se a condição clínica destes, tentando detetar-se uma reinfeção no primeiro ano após a terapia. Os pacientes com sífilis inicial que tenham sido tratados com doses e preparações adequadas de penicilina benzatina devem ser clínica e sorologicamente avaliados, usando um teste não-treponémico, três meses após para a avaliação dos resultados da terapia.³⁵

Deve, depois, proceder-se a uma segunda avaliação passados seis meses e, se os resultados o aconselharem nesse momento, novamente 12 meses mais tarde - isto para reavaliar-se a condição do paciente e detetar-se uma possível reinfeção. Em todas as fases da doença deve considerar-se a repetição do tratamento se: persistirem, ou ocorrerem, sinais ou sintomas clínicos de sífilis ativa; ou no caso de haver um aumento confirmado no padrão de um teste não-treponemico.^{32 35}

Em 2014, um grupo formado pela *International Union against Sexually Transmitted* (IUSTI) e a OMS (IUSTI/OMS) atualizou as guias europeias para o tratamento da sífilis na Europa, que estão resumidas na figura 8.

<p>Sífilis precoce (primária, secundária e latente precoce, ou seja Adquirida ≤1 ano antes)</p> <p>Opção terapêutica de primeira linha Penicilina benzatina G (BPG), 2,4 milhões de unidades por via intramuscular (IM) (Uma injeção de 2,4 milhões de unidades ou 1,2 milhões de unidades em cada nádega) no dia 1 [Ib; A]</p> <p>Alergia à penicilina ou recusa de tratamento parentérico Doxiciclina 200 mg por dia (100 mg duas vezes diariamente ou como toma única de dose de 200 mg) por via oral durante 14 dias [III; B] ou 2 g de azitromicina por via oral de dose única [I; B]</p>
<p>Latente tardia (ie Adquirida > 1 ano ou de duração desconhecida), sífilis cardiovascular e gomatosas</p> <p>Opção terapêutica de primeira linha Penicilina benzatina G (BPG) 2,4 milhões de unidades IM (uma injeção de 2,4 milhão de unidades ou 1,2 milhões de unidades em cada nádega, dose única) semanal no dia 1, 8 e 15 [III; B]</p> <p>Alergia à penicilina ou parentérica recusado tratamento Dessensibilização à penicilina ou doxiciclina 200 mg por dia (100 mg duas vezes diariamente ou como uma dose única de 200 mg) por via oral durante 21 a 28 dias [III; B]</p>
<p>Neurosífilis, sífilis ocular e auricular.</p> <p>Opção terapêutica de primeira linha Penicilina Benzil 18-24000000 unidades IV diariamente, como 3-4 milhões de unidades a cada 4 h durante os dias 10 a 14 [III; B]</p> <p>Opção de terapia de segunda linha (se a hospitalização e IV benzil penicilina é impossível) Ceftriaxone 1-2 g IV diariamente durante 10 a 14 dias [III; B] Penicilina procaína 1,2-2.400.000 unidades IM diária e probenecid 500 mg quatro vezes ao dia, durante 10 a 14 dias [IIb; B]</p> <p>Alergia à penicilina A dessensibilização à penicilina seguida de regime de primeira linha [III; B]</p>
<p>A sífilis na gravidez As mulheres grávidas devem ser tratadas com a opção terapêutica de primeira linha adequado ao estágio da sífilis e se alérgica à penicilina deve ser dessensibilizada.</p>
<p>A sífilis em HIV O tratamento deve ser administrado como para pacientes não-infetados pelo HIV, embora haja muito poucos dados sobre a utilização de opções de segunda linha</p>

Figura 8- Guia europeia para o tratamento da sífilis na Europa. Fonte: *European guideline on the management of syphilis*, 2014

5. Epidemiologia

Com a introdução da penicilina, após a Segunda Guerra Mundial, a incidência mundial da doença diminuiu significativamente. Na década de 80, no entanto, aumentou rapidamente com o aparecimento VIH. Entre 1990 e 2000, nos Estados Unidos da América, por exemplo, a incidência de sífilis diminuiu cerca de 89%, como resultado das campanhas de prevenção do VIH.²³ E nos anos 90 registaram-se as taxas de

incidência mais baixas, tendo o CDC estabelecido como meta a erradicação da sífilis, na sequência da implementação do Plano Nacional de Erradicação da Sífilis (NPES).^{57 58}

Seria de esperar que a forma congénita da doença estivesse atualmente erradicada, em face da existência de uma terapêutica dirigida, específica e eficaz - e com esforços nesse sentido.

Apesar do fácil tratamento, esta patologia apresenta uma elevada prevalência. Afeta, de acordo com a OMS, dois milhões de gestantes no mundo e é quatro vezes mais prevalente que qualquer outra infeção neonatal (incluindo a infeção pelo VIH). Ao contrário de outras doenças neonatais, contudo, a sífilis é uma doença curável e preventível, que pode ser eliminada mediante o rastreio sistemático nas mulheres grávidas e o tratamento das infetadas.^{36 59}

A OMS tem, pois, desenvolvido uma estratégia mundial que tem por objetivo eliminar a sífilis congénita enquanto problema de saúde pública. Tal reduziria o número de abortos, mortes fetais, partos prematuros, recém-nascidos de baixo peso e mortes perinatais, o que contribuiria para atingir os Objetivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM) adotados por todos os Estados-membros das Nações Unidas em 2001, com três objetivos diretamente relacionados com a saúde materno-infantil: reduzir a mortalidade infantil, melhorar a saúde materna e combater o VIH/ Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), o paludismo e outras doenças.⁵⁹

Segundo a OMS, existiriam em 2008 cerca de 36,4 milhões de adultos infetados com sífilis no mundo, e ocorreriam 10,6 milhões de novos casos a cada ano, com uma incidência de 0,6 casos por 1.000 habitantes e uma prevalência de 0,1% na Europa. Por idades, o grupo mais comprometido era a faixa etária entre os 15 e os 49 anos.⁸

A incidência da sífilis tem sofrido uma flutuação no último século, com picos de incidência aproximadamente a cada 10 anos.^{21 60} Na América do Norte e na Europa Ocidental, onde o número de casos desta doença é menos comum, a sífilis surge progressivamente e cada vez em maior número em determinadas populações, tais como homossexuais do sexo masculino, profissionais do sexo e usuários de drogas ilícitas.⁶¹

Recentemente foram notificados números mais altos de casos em países europeus como Inglaterra⁶², Irlanda, Reino Unido^{39 63}, em alguns Estados dos Estados Unidos da América (EUA)⁶⁴ (como a Flórida³⁸), na China⁴², entre outros.

Em 2010, segundo o relatório do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), foram notificados 17.884 casos de sífilis em 29 estados-membros da União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE), numa taxa global de 4,4 casos por 100.000 habitantes.⁶⁵

A estatística tem permitido ainda relevar outros dados: a sífilis foi descrita três vezes mais frequentemente nos homens do que nas mulheres - com uma taxa global de 6,6 casos por 100.000, em homens, e 1,8 nas mulheres (Fig.9) -; um sexto de todos os casos de sífilis em 2010 (17%) eram jovens entre 15 e 24 anos de idade; a maioria dos casos referiam-se a indivíduos com mais de 25 anos; e metade (55%) das ocorrências relacionadas diziam respeito a homens que praticam sexo com homens (HSH).⁶⁵

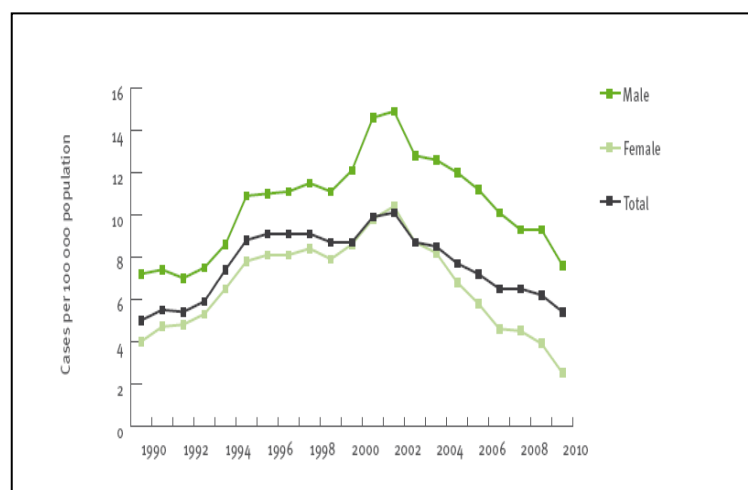


Figura 9- Distribuição do número de casos de sífilis por 100.000 habitantes, reportados na UE/EEE de 1990-2010. Fonte: Surveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010.

Segundo o relatório do ECDC, foi possível observar - de 1990 e 2010 - uma variação na distribuição dos casos de sífilis entre os países da UE/EEE que permitiam oscilações entre 1 e 15 casos por 100.000 habitantes, sendo que o decréscimo da taxa global parecia ser grandemente condicionada pela diminuição substancial de casos em quatro países (Estónia, Letónia, Roménia e Bulgária), de onde se extraíam taxas muito altas da doença na última década. Tais descidas, no entanto, podem ser originadas por mudanças

nos sistemas de saúde ou nos sistemas de comunicação, em vez de uma diminuição real na prevalência da doença... O oposto aconteceu em quatro países - a República Checa, a Dinamarca, a Espanha e o Reino Unido -, onde se constatou aumentos dramáticos entre 2000 e 2010⁶⁵ (Fig.10 e Fig.11).

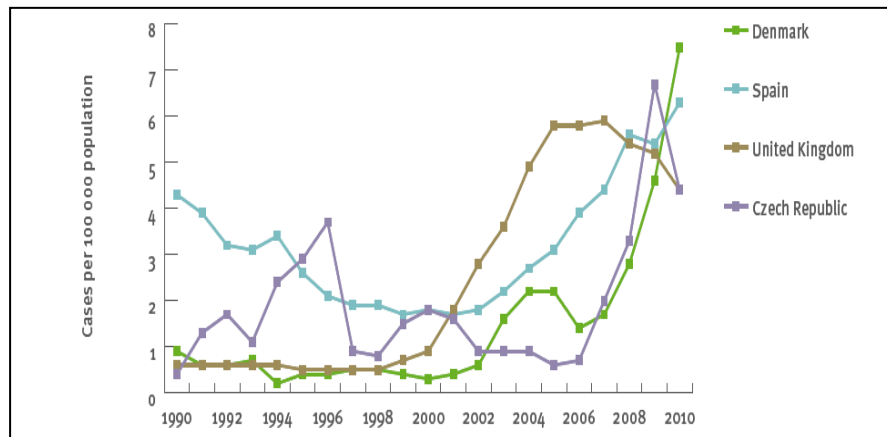


Figura 10- Casos de sífilis por 100.000 habitantes em quatro países da UE/EEE, 1990-2010. Fonte: *Serveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010*.

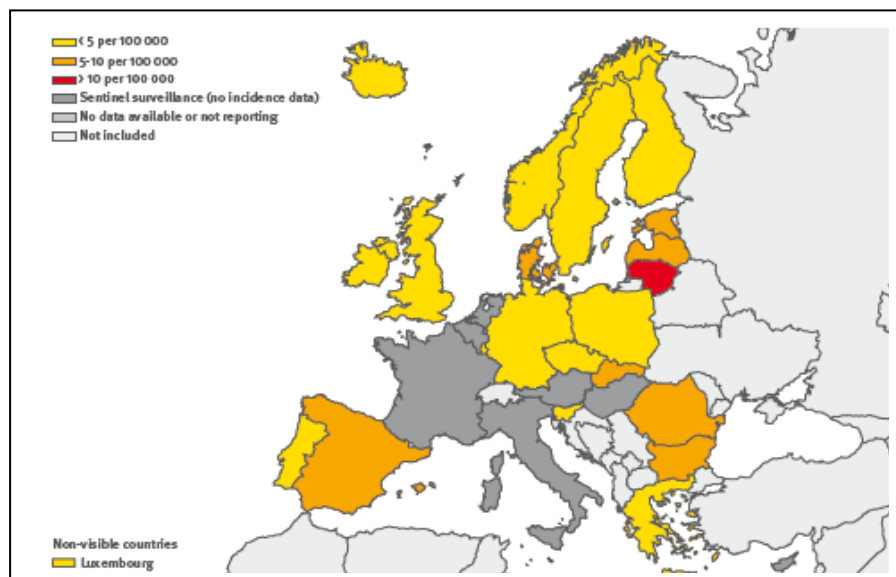


Figura 11 - Número de casos de sífilis por 100.000 habitantes, reportados na UE/EEE, 2006-2010. Fonte: *Serveillance Report - Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010*.

Em 2010, ainda segundo o ECDC, foram reportados 59 casos de sífilis congénita, referentes a 21 países: sete deles relataram zero de casos e 14 nacionalidades notificaram 59 casos, todos confirmados. A maioria deles referia-se à Polónia (18 casos), Portugal (11), Itália (8) e na Roménia (6).

O número de casos notificados em 2010 diminuiu 40% em relação a 2009 – uma circunstância parcialmente explicável pelo facto da Bulgária ter relatado 30% de todos os casos em 2009 e não ter apontado casos de sífilis congénita em 2010.⁶⁵

Em Portugal, a sífilis integra o conjunto de doenças de declaração obrigatória. Segundo um estudo publicado sobre a evolução da sífilis em Portugal, de 2001 a 2012 foram notificados 169 casos de sífilis congénita, dos quais 11 em 2012. No que se refere à sífilis precoce, apontaram-se 1.471 ocorrências no período compreendido naqueles anos, sendo que no último existiu informação sobre 152 situações.⁶⁶

Ora, de acordo com o relatório da Direção Geral da Saúde (DGS), a sífilis foi a doença de declaração obrigatória mais notificada em Portugal, de 2010 e 2013, com um total de 791 casos⁶⁷. Neste lapso temporal foram notificados 38 casos de sífilis congénita, todos eles no grupo etário com idade inferior a um ano.^{67 68}

Quanto à distribuição do número de casos por regiões, do total de sífilis precoce 51,6% são na região da Grande Lisboa, 8,6% no Grande Porto e 7,6% na Península de Setúbal⁶⁸ (Fig.11).

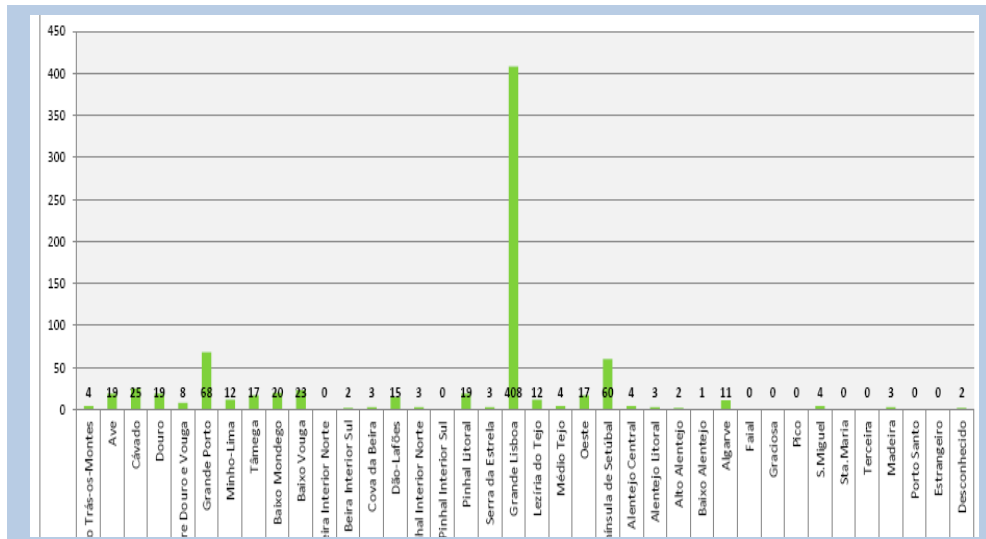


Figura 12- Número de casos notificados de sífilis Precoce, por ARS, 2010-2013. Fonte: Relatório DGS, 2010-2013.

No nosso País, os valores têm oscilado entre 1,76 e 2,37 casos por 100.000 habitantes, com um aumento nos últimos anos associado à infeção por VIH.^{69 70}

6. Objetivo

Este trabalho tem por objetivo caracterizar os dadores de sangue do Centro de Sangue e Transplantação do Porto - Instituto Português do Sangue (CSTP-IPST) com resultados serológicos positivos para sífilis, num período de cinco anos (2010-2014).

7. Material e métodos

7.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal, através da utilização de registos.

7.2. Identificação da população de estudo e da amostra

A amostra foi retirada da população de dadores do CSTP-IPST, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, que durante o período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2014 que realizaram rastreio analítico no CSTP-IPST.

A amostra é constituída por todos os dadores que no período de estudo apresentaram pela primeira vez testes serológicos confirmadamente positivos para sífilis e foram excluídos enquanto dadores de sangue, com o código de eliminação "Marcadores de Sífilis Positivos".

7.3. Metodologia

A recolha de dados foi efetuada a partir do sistema informático ASIS. Foram avaliados os resultados do teste de rastreio serológico realizado na rotina para do *T. pallidum* no período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2014.

Como critério de inclusão no presente estudo foi definido todo o registo de dador que no sistema informático ASIS, no período em estudo, tivesse serologia confirmadamente positiva para a sífilis e código de eliminação - "Marcadores de Sífilis Positivos".

Após a seleção inicial dos doadores com o código de eliminação, foram excluídos todos os doadores com teste de rastreio Anti-*T. pallidum* Total positivo, mas com teste EIA Anti-*T. pallidum* IgM e EIA Anti-*T. pallidum* IgG negativos, bem como todos os doadores que já tinham o teste de rastreio serológico positivo para sífilis em datas anteriores ao estudo.

Os doadores confirmadamente positivos foram caracterizados quanto ao Género (Masculino e feminino); Idade (definida como o intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data da eliminação como dador de sangue); Estado civil (situação no momento da eliminação categorizado como: casado, solteiro, divorciado, viúvo, união de facto); Número de dádivas; Naturalidade; Nacionalidade; Resultados dos testes EIA confirmatórios: IgM e IgG; e, por último, o Resultado de outros testes de rastreio positivos.

Quanto à idade, os doadores foram agrupados em oito grupos etários: inferior a 19 anos, 19-20 anos, 21-30 anos, 31-40 anos, 41-50 anos, 51-60 anos, 61-65 anos e superior a 65 anos.

Em relação à frequência das dádivas foram consideradas as definições do Manual de Gestão de doadores⁷¹. Os doadores positivos confirmados foram considerados dador de "primeira vez", se efetuaram a sua primeira dádiva no CSTP no período entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2014, e dador "Regular", os que já tinham efetuado duas ou mais dádivas no período de estudo.

Para o tratamento dos dados utilizou-se o aplicativo Microsoft Office Excel[®] 2007 que permitiu a respetiva organização em gráficos e tabelas.

Foi definida como Seroconversão os doadores "Regulares" seronegativos nas dádivas anteriores ao estudo e que no período de estudo passaram a ser positivos para sífilis.

Para o cálculo da prevalência e da incidência foram usadas as fórmulas recomendadas pela diretiva da Agência Europeia do Medicamento para o tratamento de dados epidemiológicos de agentes transmissíveis por transfusão sanguínea.⁷²

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de doadores positivos num determinado período de tempo}}{\text{N}^\circ \text{ total de doadores nesse período}} \times 100.000$$

$$\text{Incidência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de seroconversões num determinado período de tempo}}{\text{N}^\circ \text{ total de doadores regulares nesse período}} \times 100.000$$

A prevalência e a incidência foram calculadas na amostra total de doadores, nos doadores de "primeira vez" e nos "regulares", separadamente.

8. Resultados

Durante o período de estudo, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2014, estavam inscritos na base de dados do CSTP-IPST 145.465 doadores de sangue.

Durante os cinco anos de estudo, no laboratório de Agentes Transmissíveis do CSTP foram sujeitos a processamento analítico 411.206 dádivas de sangue, referentes a 116.640 doadores.

Do total de dádivas realizadas, 37,7% (43.950) eram de doadores de "primeira vez" e 62,3% (72.690) eram de doadores "Regulares". Quanto ao género 56,9% (82.792) eram do sexo feminino e 43,1% (62.673) do sexo masculino.

A tabela 1 apresenta a distribuição sociodemográfica da população de doadores de sangue do CSTP no período de estudo, segundo o género e o grupo etário.

Tabela 1- Distribuição da população de doadores do CSTP, segundo género e grupo etário, 2010-2014.

Variável	Nº doadores	%
Género		
Masculino	62674	43,1
Feminino	82791	56,9
Grupo etário (anos)		
<19	347	0,2
19 - 20	3850	2,7
21-30	37645	25,9
31-40	41788	28,7
41-50	35333	24,3
51-60	19982	13,7
61-65	4584	3,2
>65	1936	1,3

Durante o período de estudo, do total de doadores foram eliminados 388 com código de eliminação "Marcadores de Sífilis Positivos". Destes, 279 cumpriam os critérios de inclusão no presente trabalho.

Conforme a tabela 2, dos 279 doadores seropositivos 148 (53%) eram casados, a caracterização quanto ao género e ao grupo etário revelou que a maioria dos doadores seropositivos era do sexo masculino (54,8%) (Graf.1), com idade média de 42 anos (DP \pm 10,32, com idade mínima de 19 e idade máxima de 62 anos) (Graf.2).

Tabela 2- Distribuição da amostra de doadores confirmadamente positivos em função do género e do grupo etário, 2010-2014.

Variável	Nº Positivos	% Positivos	Prevalência %
Género			
Masculino	153	54,8	0,13
Feminino	126	45,2	0,11
Grupo etário (anos)			
<19	0	0	
19 - 20	5	1,8	
21-30	34	12,2	
31-40	76	27,2	
41-50	96	34,4	
51-60	65	23,3	
61-65	3	1,1	
>65	0	0	
Estado civil			
Solteiro	86	30,8	
Casado	148	53	
União de facto	3	1,1	
Divorciado	36	12,9	
Viúvo	6	2,2	

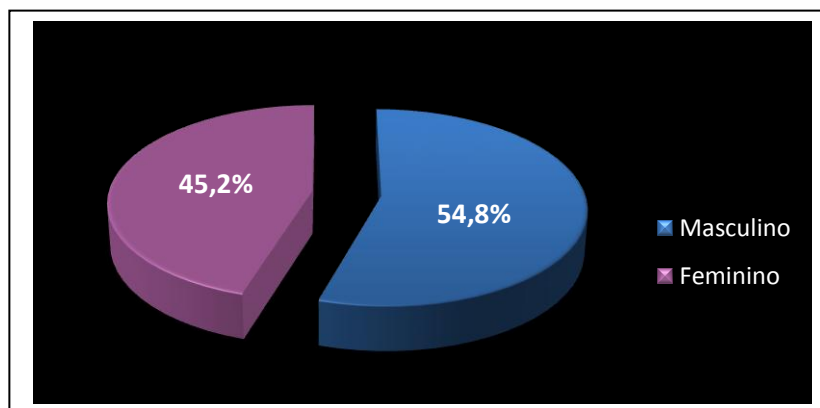


Gráfico 1- Distribuição dos doadores seropositivos sífilis de acordo com o género, 2010-2014.

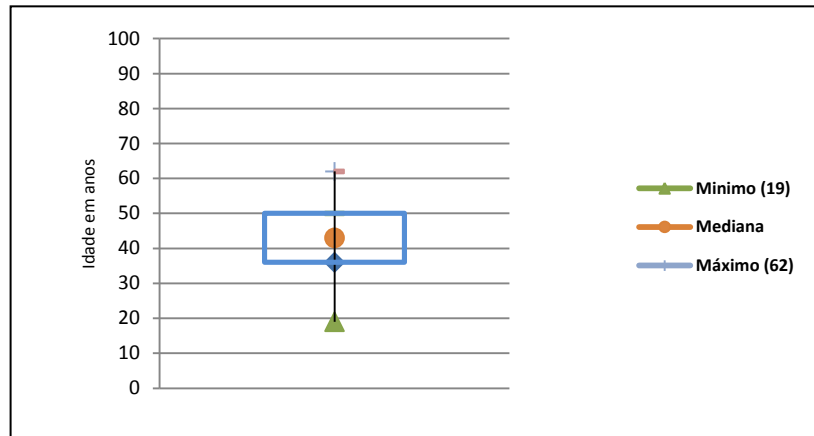


Gráfico 2- Distribuição dos doadores seropositivos sífilis em função da idade, 2010-2014.

A maioria dos doadores seropositivos sífilis eram doadores de "primeira vez", 225 (80,6%) (Graf. 3).

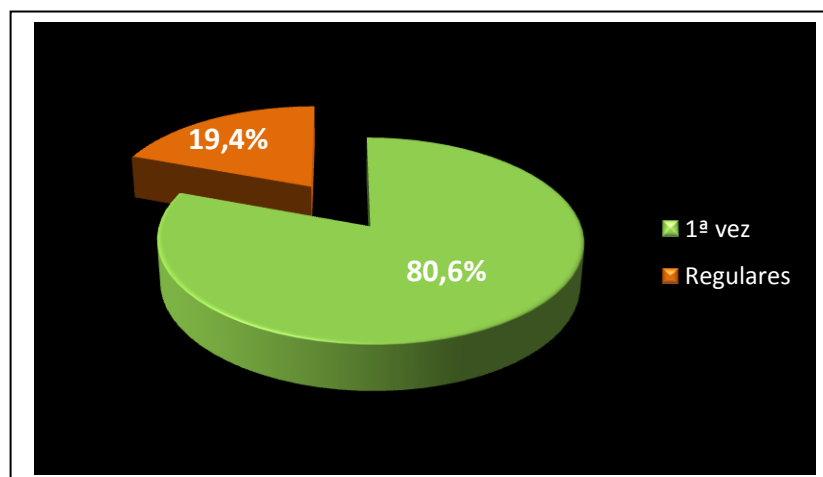


Gráfico 3 -Caracterização da amostra de doadores seropositivos sífilis quanto ao tipo de dador ("Primeira vez" ou "Regular"), 2010-2014.

No que se refere à distribuição dos doadores por grupos etários constatou-se que a distribuição da população "Total de doadores" inscritos na base de dados do CSTP é diferente da dos casos estudados. No gráfico 4, é possível verificar que na distribuição do "Total de doadores", durante os cinco anos de estudo, 78,9% tinham idades entre os 21 e os 50 anos, e que o grupo etário com maior percentagem era o 31-40 anos com 28,7%. Em relação ao género 56,9% eram do sexo feminino (Tab. 1 e Graf. 4).

Enquanto que no período de estudo, a amostra de dadores confirmadamente positivos para sífilis era o grupo etário com idades entre 41 e 50 anos os que apresentavam o maior número de casos (35%). E constata-se um aumento gradual da prevalência conforme o aumento do grupo etário, com uma redução a partir do grupo etário 51-60, em ambos os sexos (Graf. 5).

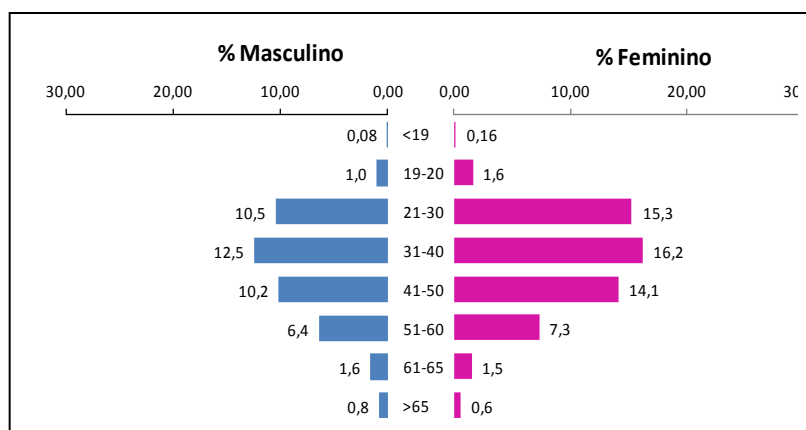


Gráfico 4- Distribuição da população de dadores do CSTP em função do género e do grupo etário, 2010-2014.

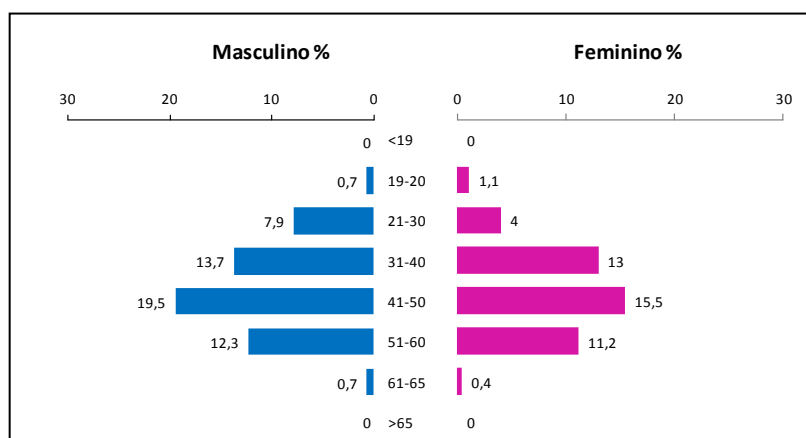


Gráfico 5- Distribuição da amostra de casos 2010-2014 em função do género e grupo etário.

Com base na análise anual do número de casos, em relação à frequência das dádivas constatamos que a prevalência em dadores de "primeira vez" é superior aos dadores "regulares" (Graf. 6). A razão de 2,8 a 8 dadores de "primeira vez" para cada dador "regular", demonstra maior tendência de infeção em dadores de "primeira vez" do que em dadores "regulares".

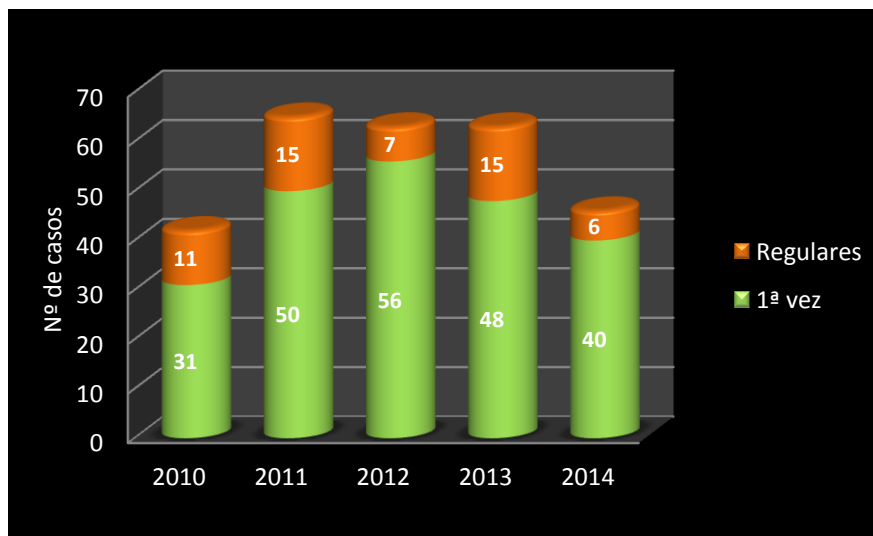


Gráfico 6 -Distribuição dos doadores seropositivos sífilis por ano em função do tipo de dádiva, 2010-2014.

Analisando a prevalência de sífilis na amostra de doadores em cada ano de estudo, observou-se uma variação entre 74 e 122 casos/100.000 doadores, sendo que a prevalência em doadores de "primeira vez" variou de 55 a 109 casos/100.000 doadores e em doadores "Regulares" variou entre 12 e 29 casos/100.000 doadores. Observou-se um aumento de 2010 até 2012, seguido de um decréscimo gradual nos anos seguintes (Graf.8). O ano de 2012 apresentou a maior prevalência nos doadores de "primeira vez" com 109 casos/100.000 doadores e a maior prevalência anual com 1,2 casos por 100.000 doadores. O ano com maior prevalência nos doadores "Regulares" foi 2013 com 29 casos/100.000 doadores (Tab. 3).

Tabela 3 - Distribuição da Prevalência de Sífilis nos doadores de "primeira vez", nos doadores "regulares" e na amostra total de doadores confirmadamente positivos do CSTP, de 2010 a 2014 (casos/100.000 doadores).

Ano	2010	2011	2012	2013	2014
Dador 1ª vez	55	90	109	92	77
Dador regular	19	27	14	29	12
Amostra Total	74	118	122	121	88

A tabela 4 apresenta a distribuição anual da incidência de sífilis nos doadores do CSTP no período de estudo. O ano com maior incidência de sífilis foi 2013 com 36,5 casos/100.000 doadores.

Tabela 4- Distribuição da Incidência de sífilis nos doadores do CSTP, de 2010 a 2014 (casos/100.000 doadores).

Ano	2010	2011	2012	2013	2014
Incidência	20,8	27,1	22	36,5	14,7

A distribuição da Incidência e da prevalência de sífilis anual encontrada no nosso estudo está representada no gráfico 7.

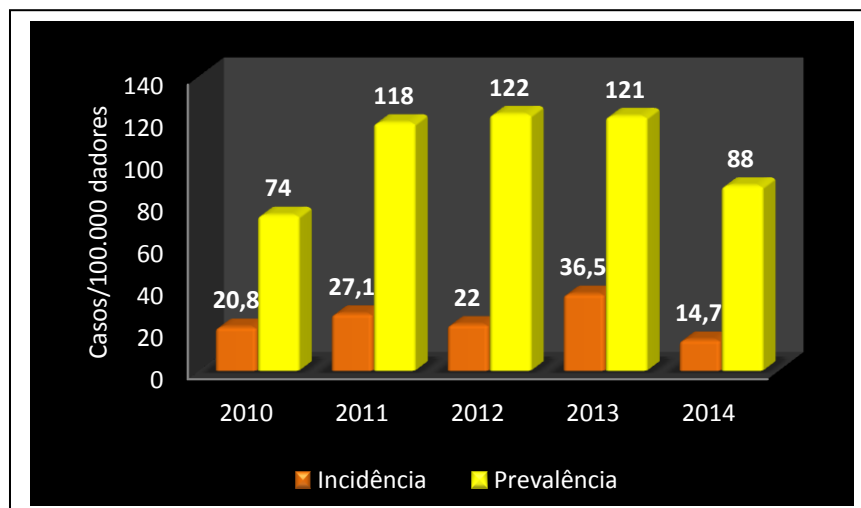


Gráfico 7- Incidência e prevalência por 100.000 doadores, na amostra de doadores do CSTP de 2010 a 2014.

Nos cinco anos de estudo, a prevalência acumulada encontrada na amostra de doadores foi de 239 casos por 100.000 doadores.

$$\text{Prevalência} = \frac{279}{116.640} \times 100.000 = 239 \text{ casos/100.000 doadores}$$

Durante os cinco anos de estudo, entre os 279 doadores com sífilis confirmadamente positivos, encontramos em 7 doadores a associação de sífilis com outros marcadores serológicos obrigatórios: dois doadores com VIH positivo (0,72%), dois com VHB (AgHBs) positivo (0,72%), dois com VHC positivo (0,72%) e um positivo para o HTLV (0,36%) (Tab. 5).

Tabela 5 - Associação da sífilis com outros marcadores serológicos de rastreio obrigatório positivos

Ano	Marcador	Nº de dádivas	Idade	Sexo	Naturalidade
2011	VIH	9	50	Feminino	Portugal
	VHC	2	31	Feminino	Portugal
	AgHBs	1	57	Masculino	Portugal
2012	VIH	11	42	Masculino	Portugal
	VHC	1	53	Feminino	Portugal
	HTLV	1	52	Feminino	Brasil
2013	AgHBs	2	50	Masculino	Portugal

Conforme a tabela 5, dos 7 doadores que apresentaram associação da sífilis com outros marcadores serológicos, quatro eram do sexo masculino e cinco eram do sexo feminino. Quanto à naturalidade, 6 doadores eram portugueses e um era brasileiro. Ao analisar o número de dádivas constatamos que três eram doadores de "primeira vez" e quatro eram doadores "Regulares" (seroconversões).

Em relação à naturalidade e à nacionalidade a maioria dos casos são de doadores portugueses 88,4% e 94,6%, respetivamente. Dentro do grupo de estrangeiros, o país de origem com maior número de casos é o Brasil com 5,1% e Angola com 3,6% (Graf.8).

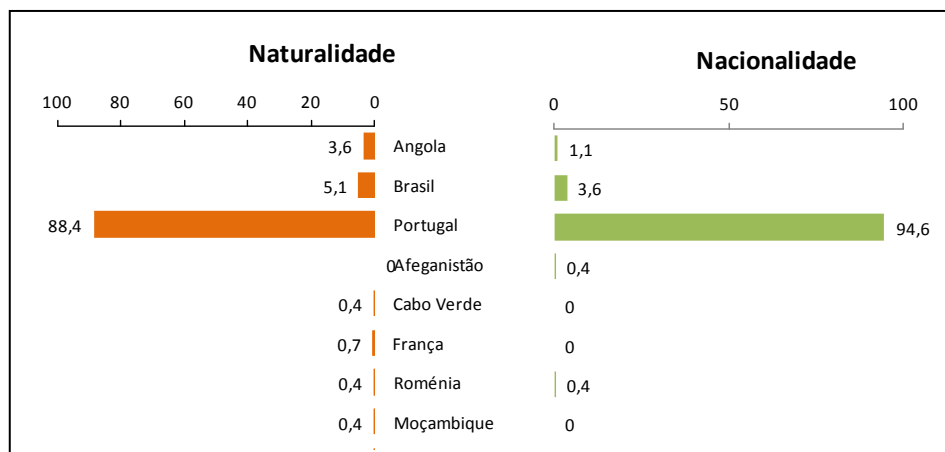


Gráfico 8- Distribuição dos dadores seropositivos sífilis, em função da naturalidade e nacionalidade, 2010-2014.

Da análise dos resultados obtidos nos testes sífilis EIA IgM e EIA IgG, constatamos que 72% (202/279) dos casos eram EIA IgG Positivos, 13% (37/279) EIA IgM e EIA IgG Positivos, 10% (28/279) eram EIA IgG Indeterminados, 2% (4/279) eram EIA IgM Positivos e 1% (4/279) EIA IgM Positivos (Graf.9 e Tab.6).

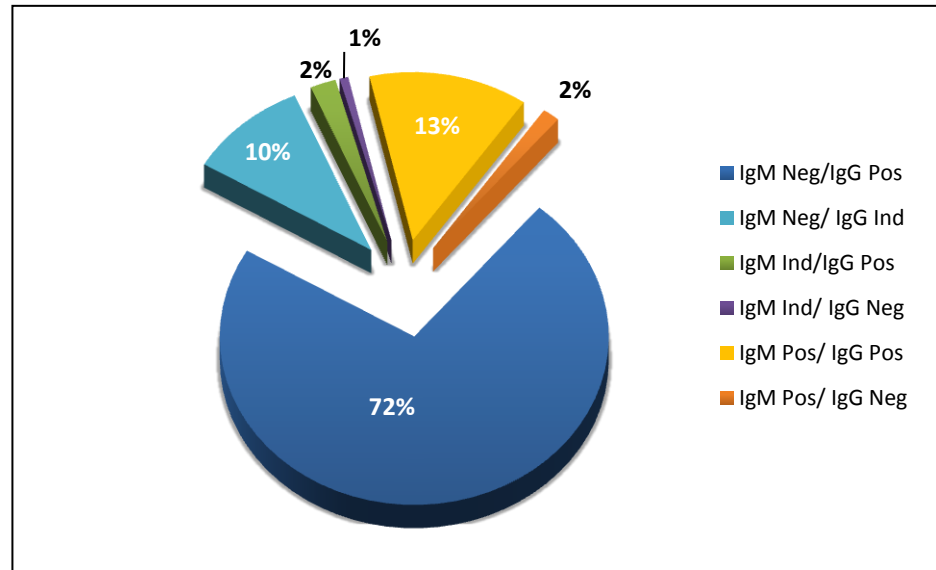


Gráfico 9- Distribuição dos resultados obtidos no teste EIA IgM e EIA IgG, dos dadores sífilis confirmadamente positivos (2010-2014).

A tabela 6 apresenta os resultados analíticos do teste EIA IgM e EIA IgG dos casos de associação de sífilis com outro marcador serológico positivo. Na coinfeção Sífilis/ VHC Sífilis/HTLV e Sífilis/VHB os dadores eram sífilis EIA IgG positivo e os dois dadores com coinfeção Sífilis/VIH eram sífilis EIA IgM e EIA IgG positivos.

Tabela 6- Resultados dos testes confirmatórios Sífilis EIA IgM e EIA IgG dos casos de associação de sífilis com outros marcadores serológicos no período de estudo.

Testes Confirmatórios EIA	Nº de dadores	Outros marcadores serológicos positivos
IgM Neg/ IgG Pos	202	2 VHC 2 AgHBs 1 HTLV
IgM Neg/ IgG Ind	28	
IgM Ind/ IgG Pos	6	
IgM Ind/ IgG Neg	2	
IgM Pos/ IgG Pos	37	2 HIV
IgM Pos/ IgG Neg	4	

9. Discussão

Da análise dos resultados obtidos no presente trabalho constatamos que, durante os cinco anos de estudo, o CSTP obteve um total de 411.206 dádivas - referentes a 116.640 dadores. A população de dadores é constituída maioritariamente por indivíduos do sexo feminino, e com idade entre os 21 e os 50 anos.

Do total de dádivas neste período foram identificados 279 dadores confirmadamente positivos para a sífilis na triagem serológica, o que resulta numa prevalência de 239 casos por 100.000 dadores. Os casos de sífilis correspondiam na sua maioria a dadores de "primeira vez", do sexo masculino e com idades compreendidas entre 41 e 50 anos.

É importante notar que, apesar do sexo feminino predominar na população total de dadores do CSTP, a maioria dos casos de sífilis encontrados no estudo são respeitantes ao sexo masculino. Estes resultados são concordantes com os dados nacionais publicados em 2013, onde se refere que, entre 2001 e 2012, 73% do total de casos de sífilis reportados em Portugal tratavam-se de indivíduos do sexo masculino, altura em que se observava também uma tendência crescente no número de casos nos homens, cujo valor se situou em 82% em 2012.⁶⁶

Voltando ao estudo que motiva este trabalho, e quanto ao tipo de dador, os casos detetados são maioritariamente dadores de "primeira vez", para uma razão de 2,8 a 8 por

cada dador "regular". Estes números são semelhantes ao de outros estudos de prevalência de sífilis, onde a maioria dos casos reportavam-se a indivíduos do sexo masculino^{64 65} e dadores de "primeira vez".³⁰

A prevalência da sífilis varia de acordo com vários fatores, entre os quais se encontram a distribuição geográfica, o contexto socioeconómico, os sistemas de saúde em vigor e os programas de prevenção e controlo implementados.

Nos países em desenvolvimento, por exemplo, várias estatísticas mostram-nos que os dadores de sangue com maior incidência são os dadores de primeira vez, e que a prevalência de sífilis é uma das mais elevadas entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), designadamente em vários países de África: 3,7% no Congo, 7,9% no Gana e 9,1% nos Camarões, entre outros. E apresenta-se tão alta em mulheres como em homens, nas diferentes faixas etárias e em dadores voluntários de sangue.³⁰

Já no caso dos estados-membros da UE/EEE, e segundo os dados publicados no relatório da ECDC, em 2010, a taxa global de sífilis era de 4,4 casos por 100.000 habitantes, sendo três vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres (6,6 e 1,8 casos por 100.000 habitantes, respetivamente).⁶⁵

Esta diferença encontrada em relação ao género pode ter a ver com várias hipóteses explicativas, entre elas: a circunstância de ser um teste de rastreio pré-natal (de diagnóstico na gravidez), o facto da frequência de dádivas anuais ser num máximo de quatro vezes para os homens e de três para as mulheres (isto é, existe uma maior probabilidade de haver um maior número de dádivas anuais do sexo masculino) e a evidência de existirem mais restrições na triagem para as mulheres (a gravidez, o peso, dado que existem mais mulheres abaixo dos 50 kg do que homens, ...).

Ainda de acordo com o relatório da ECDC, e no que ao grupo etário diz respeito, são maioritariamente indivíduos com mais de 25 anos, sendo de apenas 17% em jovens dos 15 aos 24 anos. Segundo o relatório da DGS entre 2011 e 2013 o grupo etário com maior número de casos reportado foi dos 25 aos 34 anos.

Ora, no estudo efetuado na população de dadores de sangue do CSTP o maior número de casos era no grupo etário dos 41-50 anos. Constatamos também que 86% dos dadores

deste grupo etário eram doadores de "primeira vez". Este facto pode então estar relacionado com infeções assintomáticas, subdiagnosticadas, adquiridas há décadas atrás, altura em que a prevalência desta doença era superior à atual, daí que indivíduos mais velhos poderão ter sido expostos por mais tempo à sífilis. Poderemos também inferir que a população mais jovem é mais recetiva às campanhas educativas, o que se torna um fator preponderante na dádiva de sangue.

A esse respeito, diga-se que as campanhas de sensibilização para a dádiva constituem uma das ferramentas de promoção que o IPST-CSTP usa rotineiramente, desenvolvendo-as continuamente nas escolas e universidades do Norte, por exemplo

Mas regressemos à realidade estatística do nosso estudo...

Da análise dos resultados laboratoriais dos testes EIA IgM e EIA IgG, constatamos que a maioria dos casos tratam-se de sífilis EIA IgG positivo e Sífilis EIA IgG Indeterminado - o que apontará para uma infeção recente ou antiga (tratada ou não) - e cerca de 90% destes doadores eram também doadores de "primeira vez" no CSTP. Cerca de 13% dos casos eram sífilis EIA IgM e IgG positivo – o que traduz uma infeção recente com título de IgG já detetável, de salientar que nestes doadores, ao contrário dos anteriores, cerca de 73% eram doadores regulares e portanto seroconversões para sífilis.

Do total de doadores seropositivos para sífilis, a associação com outros marcadores de rastreio obrigatório foi encontrada em 2,5% dos casos. Importa ter a noção que uma DST é um fator de risco para as restantes. E, recordemo-nos, a coinfeção com o VIH é uma das mais descritas na literatura.^{18 44 62}

Ora, no presente trabalho encontramos dois doadores com coinfeção sífilis/VIH - ambos tinham os testes EIA IgM e IgG positivos, o que poderá indicar uma infeção de sífilis recente. Para além disso, os dados do CSTP nos cinco anos em causa permitiram chegar a 32 doadores VIH confirmadamente positivos, o que se traduz numa prevalência de 27,4 casos por 100.000 doadores (32/116.460), na população de doadores. O cálculo da mesma taxa para os doadores sífilis positiva retoma o valor de 716,8 casos por 100.000 doadores (2/279).

A coinfeção sífilis/VHC foi encontrada em dois doadores e para sífilis/VHB também se detetou em dois doadores, o que se traduz numa prevalência de 1,7 casos por 100.000 doadores, para ambos os casos.

Ora, mais uma vez no CSTP nos cinco anos do estudo, foram registados 27 casos de VHC confirmadamente positivos (23,1 casos /100.000 doadores) e 75 casos de VHB (AgHBs positivo) confirmadamente positivos (64 casos/100.000 doadores), na população de doadores. O cálculo da mesma taxa nos doadores sífilis positiva passa para 716,8 casos por 100.000 doadores em ambos os casos.

Também identificamos um dador com coinfeção sífilis/HTLV – situação que é rara em Portugal. Trata-se de um dador natural do Brasil onde o HTLV ainda é endémico.⁷³

Uma constatação importante retirada destes dados é que, embora a importância da sífilis como doença transfusional seja, pelos dados reportados pelo Sistema de Hemovigilância insignificante (zero) desde 2007, o seu papel como indicador de outras infeções (VIH, VHC, VHB) é muito importante.

Para explicar a ausência de relatos de transmissão de sífilis por transfusão, várias hipóteses podem ser propostas, entre outras, a baixa incidência da doença nos países desenvolvidos, a exclusão ou suspensão de doadores de risco na triagem clínica (através do questionário, história do dador, exame físico,...), o rastreio laboratorial e o impacto da refrigeração e armazenamento na sobrevivência do *T. pallidum*.

Esta diminuição pode ainda ser devida aos esforços para a prevenção do aparecimento de novos casos, como práticas sexuais mais seguras principalmente entre populações de risco, e criação de programas formam, informam e alertam contra as doenças sexualmente transmissíveis.

10. Conclusão

A realidade socioeconómica portuguesa mais recente (a que deriva da conjuntura de crise nos últimos anos e que, em grande medida, explica a nova onda emigratória nacional) e o contexto – de conflito - político, social e económico de várias latitudes

africanas e árabes, as quais estão a originar um fluxo migratório nunca antes visto em solo europeu, vêm dar outra pertinência e importância a estudos como este, que permitem conhecer o perfil epidemiológico da doença, fornecendo dados úteis para a avaliação do risco de transmissão de sífilis por transfusão e, se necessário, desencadear ações preventivas.

No período de estudo, o perfil epidemiológico dos doadores com sífilis confirmadamente positiva eram na sua maioria doadores de "primeira vez", do sexo masculino, no grupo etário 41-50 anos e casados.

A prevalência de sífilis encontrada na amostra de doadores em cada ano de estudo apresentou uma variação entre 74 e 122 casos por 100.000 doadores de sangue.

Na falta de estudos epidemiológicos na população de doadores em Portugal (que nos permitiria justapor realidades semelhantes com particular acuidade), e reportando-nos às conclusões estatísticas constantes do relatório do ECDC (1990-2010) referido ao longo deste trabalho, que apontam para Portugal um número inferior a 5 casos por 100.000 habitantes, diríamos estar perante duas hipóteses:

- ou existe uma subnotificação da doença por parte dos serviços de saúde e entidades competentes;
- ou podemos estar perante um subdiagnóstico na população em geral, posto que o diagnóstico da sífilis não é simples, tendo em conta os períodos assintomáticos e de latência da doença. Ora, o número de casos mais elevado encontrado na população de doadores estudada poderá explicar-se pela circunstância destes indivíduos serem sujeitos a um rastreio laboratorial que permite a sua deteção.

A prevalência encontrada no nosso estudo poderá apontar para a necessidade de atuar no desenvolvimento e planeamento de estratégias de diagnóstico, prevenção e controlo da prevalência de sífilis na população em geral e a adoção de novas estratégias educacionais não só para a sífilis, mas também para as demais DST.

11. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Universal Access to Safe Blood Transfusion [Internet]. 2008. Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessToSafeBT.pdf>
2. Candotti D, Allain J. Molecular virology in transfusion medicine laboratory. *Blood Transfus [Internet]*. 2013;11(2):203–216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626471/>
3. Romeiras MC. Segurança transfusional e hemovigilância. *Acta Med Port*. 2000;13:199–202.
4. Strong M, AuBuchon J, Whitaker B, Kuehnert J. Biovigilance Initiatives. *ISBT Sci Ser*. 2008;3(1):77–84.
5. Stamm L, Mudrak B. Old foes, new challenges: syphilis, cholera and TB. *Future Microbiol [Internet]*. 2013;8(2):177–189. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fmb.12.148>
6. Castro A, Esfandiari J, Kumar S, Ashton M, Kikkert S, Park M, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4615–4619.
7. Díez M, Díaz A. Sexually transmitted infections : Epidemiology and control. *Rev Esp Sanid Penit*. 2011;13:58–66.
8. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008 [Internet]. 2012. Available from: http://apps.who.int/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf
9. Slaibi É, Campos F, Figueiredo A, Velihovetchi N, Bastos M, Ronchini K, et al. Sífilis e infecção pelo HIV: efeito prozona em um paciente com neurosífilis. 2013.
10. Peeling W, Mabey D, Fitzgerald W, Watson-Jones D. Avoiding HIV and dying of syphilis. *Lancet [Internet]*. 2004;364(9445):1561–1563. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)17327-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)17327-3/abstract)
11. Organización Panamericana de la Salud, Unicef, Aecid. Guia Clinica para la eliminacion de la transmision materno infantil del VIH y de la Sífilis congenita en America Latina y el Caribe [Internet]. 2010. Available from: [http://www.unicef.org/lac/Guia_Clinica_Eliminacion_de_Transmision_del_VIH_y_SC\(2\).pdf](http://www.unicef.org/lac/Guia_Clinica_Eliminacion_de_Transmision_del_VIH_y_SC(2).pdf)
12. Singh A, Romanowski B. Syphilis : Review with Emphasis on Clinical , Epidemiologic , and Some Biologic Features. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):187–209.
13. Avelleira J, Bottino G. Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol [Internet]*. 2006;81(2):111–126. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n2/v81n02a02.pdf>
14. Cruz J, Lisboa C, Azevedo F. Diagnóstico serológico da Sífilis- Novas orientações. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol [Internet]*. 2011;69(4):523–530. Available from: <http://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/53>
15. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect dDisease Med mMicrobiology*. 2005;16(1):45–51.
16. Levinson W. Medical Microbiology and Immunology. In: Medical Microbiology and Immunology. Mc Graw Hill; 2010. p. 162–166.

17. Lafond R, Lukehart S. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev [Internet]*. 2006;19(1):29–49. Available from: <http://cmr.asm.org/content/19/1/29.full.pdf>
18. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, et al. Medicina Interna. In: Harrison - Medicina Interna. Volume I. Mc Graw Hill; 2008. p. 1038–1048.
19. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. Diagnóstico microbiológico. In: Diagnóstico Microbiológico 5ª Edição. Guanabara Koogan; 2001. p. 966–975.
20. Neto B, Soler Z, Braile D, Daher W, Outbreaks D. A sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença Syphilis in the 16th century : the impact of a new disease. *Arq Ciências da Saúde [Internet]*. 2009;16(3):127–129. Available from: http://cienciasdasaude.fmerp.br/racs_ol/vol-16-3/IDJ5.pdf
21. Rothschild B. History of syphilis. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2005;40(10):1454–1463. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/40/10/1454.full.pdf+html>
22. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: Facts and controversies. *Clin Dermatol [Internet]*. 2010;28(5):533–538. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.011>
23. Lopes C. As mil caras de uma doença – sífilis na sociedade Coimbrã no início do século XX. 2014.
24. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Medical Microbiology. In: Medical Microbiology. Elsevier Mosby; 2005. p. 427–433.
25. Ana B, Ana C, Carmen L, Maria S, Carlos R. Neurosífilis Revisão Clínica e Laboratorial. *Arq Med*. 2005;19(3):121–129.
26. Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfus Med Rev*. 2001;15(4):282–291.
27. Adegoke A, Akanni O. Survival of treponema pallidum in banked blood for prevention of syphilis transmission. *N Am J Med Sci*. 2011;3(7):329–332.
28. Kaur G, Kaur P. Syphilis testing in blood donors: an update. *Blood Transfus*. 2015;13:197–204.
29. World Health Organization. Screening donated blood for Transfusion- transmissible infections [Internet]. 2009. Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf>
30. Tagny C. Syphilis and Blood Safety in Developing Countries [Internet]. In: Syphilis - Recognition, Description and Diagnosis. 2011. p. 123–130. Available from: <http://www.intechopen.com/books/syphilis-recognition-description-and-diagnosis/syphilis-and-blood-safety-in-developing-countries>
31. IUSTI. 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS [Internet]*. 2009;20(5):300–309. Available from: www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm
32. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines [Internet]. 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-rr5912.pdf>
33. IUSTI. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad dermatology Venerol [Internet]*. 2014;28:1581–1593. Available from: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/JEADV_FINAL_28_10_2014.pdf

34. Lynn W, Lightman S. Syphilis and HIV: A dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(7):456–466.
35. Organização Mundial da Saúde. Orientações para o tratamento de infeções sexualmente transmissíveis [Internet]. 2005. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/portuguese/9248546269_por.pdf?ua=1
36. Sonda E, Richter F, Boschetti G, Casasola M, Franke C. Sífilis Congênita : uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2013;3(1):28–30.
37. Brewer T, Schillinger J, Lewis F, Blank S, Pathela P, Jordahl L, et al. Infectious syphilis among adolescent and young adult men: implications for human immunodeficiency virus transmission and public health interventions. *Sex Transm Dis*. 2011;38(5):367–371.
38. Brewer T, Peterman T, Newman D, Schmitt K. Reinfections during the Florida syphilis epidemic, 2000-2008. *Sex Transm Dis*. 2011;38(1):12–17.
39. Iansimmspehovuk I, Wallace L, Thomas D, Emmet L, Shankar A, Vinson M, et al. Recent outbreaks of infectious syphilis , United Kingdom , January 2012 to April 2014. *Euro Surveill [Internet]*. 2014;19(24). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20833>
40. Simms I, Fenton K, Ashton M, Turner K, Crawley-Boevey E, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis*. 2005;32(4):220–226.
41. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenberk K. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2009;20(1):9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2008.04.002>
42. Lin C, Gao X, Chen X-S, Chen Q, Cohen MS. China’s syphilis epidemic: a systematic review of seroprevalence studies. *Sex Transm Dis*. 2006;33(12):726–736.
43. Army D, Hospital C, Belvoir F. Diagnosis and Management of Syphilis. *Am Fam Phisician [Internet]*. 2003;68(2):283–290. Available from: <http://www.aafp.org/apf/2003/715/p283.html>
44. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: Facts and controversies. *Clin Dermatol [Internet]*. 2010;28(5):539–545. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.012>
45. Goh B. Syphilis in adults. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2005;81:448–452. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1745064/pdf/v081p00448.pdf>
46. Pereira B, Nazareth C, Malcata L, Alves H, Fernández J, Sargento C, et al. Infecções parasitárias transmitidas por transfusão de sangue. Qual o Risco nos Países Não Endémicos ? *Acta Med Port [Internet]*. 2011;24(S4):897–906. Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com>
47. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n^o 267/2007. *Diário da República*. 2007;1^a Série(141):4696–4717.
48. IPST. Circular Normativa N^o. 002/CN-IPST,IP/14. 2014;
49. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections , including human immunodeficiency virus [Internet]. World Health Organization; 2013. Available from: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf

50. Uva L, Borges-Costa J, Soares-de-Almeida L. Sífilis secundária - Correlação clínico patológica. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol*. 2014;72(2):211–217.
51. Oliveira F, Benicio K, Cerutti G, Natividade N, Nery J. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. *J Bras Doenças Sex Transm [Internet]*. 2011;23(4):222–224. Available from: <http://www.dst.uff.br/revista23-4-2011/14.MnifestacoesClinicasSorologicasConflitantes.pdf>
52. Peeling R, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: An overview. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):439–446.
53. Sato N, Zerbini L, Melo C, Silveira E, Mantovani P, Nascimento M, et al. Reatividade do anticorpo IgM anti- *Treponema pallidum* na soroconversão e na resposta sorológica ao tratamento de sífilis. *J Bras Patol e Med Lab [Internet]*. 2012;48(6):409–414. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442012000600004&script=sci_arttext
54. Dowell D, Polgreen P, Beekmann S, Workowski K, Berman S, Peterman T. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1526–1529.
55. Sato N. Serologic Response to Treatment in Syphilis. In: *Syphilis - Recognition, Description and Diagnosis*. 2010. p. 109–123.
56. Vicente J, Martinez J, Franco A, Puente Á, Bursón L, Sánchez E. Guía de buena práctica clínica en infecciones de transmisión sexual [Internet]. 2011. Available from: https://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc_infecciones_transmision_sexual.pdf
57. Ferreira O, Lisboa C, Ramos M, Azevedo F. Siphilis in sexually transmitted diseases clinic - Analysis of 880 patients. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol [Internet]*. 2012;70(1):99–104. Available from: <http://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/43/44>
58. Kerani R, Handsfield H, Stenger M, Shafii T, Zick E, Brewer D, et al. Rising rates of syphilis in the era of syphilis elimination. *Sex Transm Dis*. 2007;34(3):154–161.
59. Organização Mundial da Saúde. ELiminación Mundial De La Sífilis Congénita : Fundamentos Y estrategia para la accion [Internet]. 2008. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789243595856_spa.pdf?ua=1
60. Blower S, Breban R, Supervie V, Okano J, Vardavas R. The transmission dynamics of syphilis and the CDC's elimination plan. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2008;8(9):577–581. Available from: <http://precedings.nature.com/documents/1373/version/1/files/npre20071373-1.pdf>
61. Hook E, Peeling R. Syphilis Control — A Continuing Challenge. *N Engl J Med [Internet]*. 2004;351(2):122–124. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp048126>
62. Health Protection Report. HIV-STIs Recent epidemiology of infectious syphilis and congenital syphilis Recent epidemiology of infectious syphilis in England. 2013.
63. Simms I, Bell G, Hughes G. Infectious syphilis in young heterosexuals: responding to an evolving epidemic. *Int J STD AIDS*. 2011;22(9):481–482.
64. Patton M, Su J, Nelson R, Weinstock H. Primary and secondary Syphilis_United States, 2005-2013. 2014.
65. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010 [Internet]. 2010. Available from:

- <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-Transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>
66. Costa A, Nogueira P. Evolução da sífilis em Portugal 2001_2012 [Internet]. In: 2º Congresso Nacional de Medicina Tropical. 2013. p. 26. Available from: http://congressomedtrop.ihmt.unl.pt/files/Livro_Resumos/files/assets/basic-html/page1.html
 67. Pinto C, Bordalo A, Antunes J, Nascimento M, Vicêncio P. Doenças de declaração obrigatória 2010-2013. 2013.
 68. Pinto C, Bordalo A, Antunes J, Nascimento M, Vicêncio P. Doenças de declaração obrigatória 2010-2013-Regiões. 2013.
 69. Teixeira C, Medeiros P, Sampaio R, Sousa C, Almeida F. Sífilis com envolvimento pulmonar: revisão da literatura a propósito de um caso clínico. *Rev Port Doenças Infecç.* 2013;9(1):18–23.
 70. Eurotrials. Doenças sexualmente transmissíveis [Internet]. In: Eurotrials - boletins informativos. 2001. Available from: http://www.eurotrials.com/wp-content/uploads/2014/02/Boletim_6.pdf
 71. DOMAINE - Donor management in Europe. Manual de gestão de doadores. [Internet]. 2011. Available from: <http://www.domaine-europe.eu/Portals/0/Manual/Manual de Gestao de Dadores-part4.pdf>
 72. European Medicines Agency. Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections. EMA/CHMP/BWP/548524/2008. 2010.
 73. Ferreira L, Costa J, Costa C, Melo M, Andrade M, Martins L, et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2010;1(3):103–108.