

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 4

SÍFILIS E ALERGIA À PENICILINA: REVISÃO NARRATIVA SOBRE CONDUTAS TERAPÊUTICAS E CONTROVÉRSIAS ATUAIS

BENICIO VARGAS DA ROSA¹
ANA BEATRIZ BORBA¹
CAROLINA BRESOLIN COSTELLA PINHEIRO¹
CECÍLIA HALMENSCHLAGER¹
EMANUELE PERON¹
NATÁLIA CRISTINA CESÁRIO¹
SARAH RAYZA CORRÊA¹
PHELIPE DOS SANTOS SOUZA²

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

2. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave:

Sífilis; Alergia à Penicilina; Hipersensibilidade.

DOI

10.59290/3655252001

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível, sendo o *Treponema pallidum* a bactéria causadora da doença. O ser humano é seu único hospedeiro e a transmissão ocorre principalmente por contato sexual ou de forma vertical para o feto durante a gestação. Na maioria das pessoas, a infecção é assintomática e pode progredir em quatro estágios (primária, secundária, latente e terciária), podendo durar de anos a décadas se não for adequadamente tratada (BRASIL, 2022; TUDOR *et al.*, 2024).

Um dos principais picos de sífilis ocorreu em 1947, pouco antes da difusão da penicilina como tratamento. Apesar disso, a doença apresenta um crescimento exponencial atualmente. Em 2019, mais de 50 milhões de casos foram registrados no mundo, representando um aumento de 60% entre 1990 e 2019 (TUDOR *et al.*, 2024). Já no Brasil, em 2023, foram registrados 242.826 casos de sífilis adquirida. As taxas de infecção obtiveram um pequeno declínio nos anos da pandemia de Covid-19, possivelmente pela dificuldade no acesso da população aos serviços de saúde e consequentemente dificuldade diagnóstica. Apesar disso, houve um novo crescimento nos últimos anos, com incremento de 26,0% entre 2021 e 2022, e de 11,0% entre 2022 e 2023. Santa Catarina foi o estado com maior prevalência quando comparado com o número total de habitantes (BRASIL, 2024).

Desse modo, diversos fatores têm sido relacionados ao aumento da infecção em nível mundial, destacando-se o uso de drogas injetáveis, a prática de relações sexuais com múltiplos parceiros e outros comportamentos de risco, sobretudo entre homens que fazem sexo com homens, além das desigualdades no acesso aos serviços públicos de saúde (ZHENG *et al.*, 2024).

O diagnóstico é feito com base nos dados clínicos e laboratoriais, além do histórico de infecções passadas e possíveis exposições recentes. Como não existem manifestações clínicas patognomônicas, testes laboratoriais são necessários para o diagnóstico definitivo. O conjunto de todas essas informações permite a avaliação adequada de cada caso e posteriormente o tratamento indicado (BRASIL, 2022).

A medicação de primeira linha para o tratamento da sífilis é a benzilpenicilina benzatina, que varia sua dose conforme o estágio da infecção. Em casos em que esse medicamento não pode ser utilizado, como em alergias ou indisponibilidade, doxiciclina, ceftriaxona ou azitromicina são alternativas (BRASIL, 2022; WHO, 2016). Porém, em gestantes, a penicilina deve ser utilizada mesmo em pacientes com alergia, realizando a dessensibilização ao medicamento antes do tratamento. Gestantes que não fazem o tratamento com essa medicação são consideradas inadequadamente tratadas, precisando fazer o seguimento do recém-nascido posteriormente (CONITEC, 2015).

Ainda, é importante ressaltar que menos de 9% dos indivíduos que se dizem alérgicos à penicilina são de fato confirmados com essa condição. Isso se deve ao fato de que muitos pacientes acreditam que tiveram um episódio alérgico quando, na verdade, apresentaram uma infecção viral secundária, uma reação de Jarisch-Herxheimer ou uma leve intolerância ao medicamento.

Desse modo, esta revisão busca revisar criticamente as alternativas terapêuticas para o tratamento da sífilis em pacientes com alergia à penicilina, tendo em vista a importância do tratamento adequado para evitar ainda mais a propagação da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida a partir do objetivo proposto, com busca de artigos e diretrizes nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, *Cochrane Library* e *Web of Science*. Foram utilizados os descritores “*syphilis*”, “*penicillin allergy*”, “*drug hypersensitivity*” e “*desensitization*”, além da consulta a diretrizes nacionais e internacionais. Após a seleção dos estudos, a discussão foi organizada em tópicos abordando características da doença, diagnóstico, tratamento e aspectos relacionados à alergia à penicilina. Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados entre 2010 e 2025 que atendessem aos descritores definidos. Foram excluídos os trabalhos publicados fora do período estabelecido, que não correspondiam aos termos de busca ou que apenas tangenciavam o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos da sífilis

A sífilis é uma infecção bacteriana curável e exclusiva do ser humano, causada pelo agente etiológico *Treponema pallidum*, o qual pode evoluir para diferentes estágios de gravidade quando não tratado. A principal forma de transmissão da doença ocorre através de relação sexual, contudo, a infecção também pode ser transmitida para o feto de forma vertical, durante a gestação de mulheres com o diagnóstico não tratadas ou tratadas de forma inadequada. Sabe-se, ainda, que a taxa de transmissão vertical de sífilis para o feto é de até 80% intraútero, podendo cursar com manifestações severas como abortamento, prematuridade, natimortalidade ou manifestações congênicas no recém-nascido (BRASIL, 2022).

A doença progride em estágios, sendo eles primário, secundário, latente e terciário, e, apesar de a maioria dos infectados serem assinto-

máticos, sem o tratamento farmacológico adequado, o quadro pode evoluir com formas graves de acometimento sistêmico, afetando principalmente os sistemas nervoso e cardiovascular.

Cabe ainda ressaltar que o período de maior transmissão ocorre nos estágios iniciais devido à grande quantidade de treponemas nas lesões características (KALIL *et al.*, 2024).

Estágios da doença

O primeiro estágio da doença consiste na sífilis primária, que possui período de incubação de 10 a 90 dias desde a exposição à infecção. O quadro clínico se manifesta através de uma úlcera, geralmente única e indolor, com borda bem definida e regular, de base endurecida e fundo limpo, conhecida como “cancro duro”, que pode ainda ser acompanhada de linfadenopatia regional. A lesão fica localizada no local de inoculação da bactéria, genital ou não genital, e, sendo rica em treponemas, torna-se altamente infecciosa. A duração média desta fase costuma ser de 3 a 8 semanas, podendo apresentar resolução espontânea do quadro mesmo sem o tratamento indicado, com manifestações secundárias semanas após o desaparecimento das lesões (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

O segundo estágio, denominado sífilis secundária, costuma ocorrer entre seis semanas a seis meses após a resolução do cancro, e dificilmente ocorre concomitante com o estágio primário. O quadro clínico inicia-se com erupção macular eritematosa leve principalmente em tronco e raiz de membros, que pode ser acompanhada de placas em mucosas. Com a evolução do quadro, as lesões tornam-se papulosas e eritemato-acastanhadas, podendo atingir toda a pele e, comumente, com acometimento plantar e palmar. É possível, ainda, identificar condilomas planos nas dobras mucosas, os quais con-

fundem-se com as lesões de HPV. Sintomas sistêmicos inespecíficos costumam acompanhar o quadro como febre baixa, mal-estar, cefaleia e adinamia. Dentro de algumas semanas, o quadro clínico pode apresentar resolução espontânea ainda que não tenha sido submetido a tratamento adequado. Existe ainda o estágio latente, caracterizado pela ausência de sintomas de doença, e que pode ser dividido em precoce, dentro de 12 meses de infecção, e tardio, após 12 meses desde a infecção. Uma vez que ocorre o desequilíbrio entre a replicação do agente e o estado imunológico do paciente, o quadro pode evoluir com manifestações tardias da infecção como a sífilis terciária (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

Após o período de latência, cerca de 15 a 25% dos casos não tratados podem evoluir para o estágio terciário. Devido à carga persistente do agente etiológico, este período é caracterizado por destruição tecidual, possuindo três formas de apresentação: neurosífilis, quando o treponema penetra a barreira hematoencefálica; sífilis cardiovascular, a qual envolve o arco aórtico; e sífilis benigna tardia, com presença de granulomas, gomas e placas psoriasiformes (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

Existe ainda a sífilis congênita, a qual ocorre quando a transmissão acontece de forma vertical, de mãe para feto durante a gestação via transplacentária. A transmissão pode ocorrer em qualquer fase da gestação e em qualquer estágio da doença, com consequências como abortamento, prematuridade, complicações agudas e outras sequelas fetais. A maioria dos recém-nascidos irão se apresentar assintomáticos ao nascimento, com o restante manifestando sintomas cerca de 3 a 14 semanas após, podendo ainda ser classificada como precoce, quando se manifesta nos dois primeiros anos de vida, e tardia, quando manifestada após os dois anos de vida.

A sífilis congênita precoce apresenta como quadro clínico principalmente lesões cutaneomucosas e hepatoesplenomegalia, enquanto a tardia apresenta manifestações irreversíveis como fronte olímpica, tibia em sabre, surdez e retardo mental. Cabe ainda ressaltar, que pode acontecer a transmissão direta ao recém-nascido durante o trabalho de parto, se existirem lesões genitais na gestante (SILVA *et al.*, 2017).

Tratamento da sífilis

O tratamento para sífilis é feito, principalmente, com penicilina G benzatina, sendo o esquema de tratamento dependente do estágio em que se encontra a infecção, a gestação, ou se há uma possível alergia ou se o paciente tem neurosífilis, sífilis ótica ou sífilis ocular. Caso o paciente apresente alergia à penicilina, deve-se utilizar a doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias, na sífilis inicial, e por 28 dias no estágio avançado (SHAH & SKINNER, 2021).

Nos casos de primária, secundária e latente precoce, administra-se 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina por via intramuscular, enquanto na latente tardia a dose segue a mesma, contudo deve ser administrada uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas.

A sífilis terciária deve ser tratada com penicilina G cristalina aquosa intravenosa por 10 a 14 dias (SHAH & SKINNER, 2021). Sabe-se que a sífilis é curável em todos os estágios, porém, nos estágios iniciais, primário, secundário e latente inicial, 90% e 100% dos indivíduos tratados evoluem com cura total da infecção. Passado esse período, são necessárias mais doses da medicação para a cura total (MYHRE & SIFRIS, 2024).

Atualmente, a penicilina G é o antibiótico de escolha para o tratamento da sífilis principalmente devido à sua capacidade de atingir partes do corpo, como medula espinhal e o cérebro,

que outras penicilinas não conseguem. Ela é administrada por via intramuscular (com exceção à sífilis congênita, que também possui esquema intravenoso), sendo absorvida lentamente após a injeção, com pico de concentração plasmática 48 horas após, e tempo de ação de até quatro semanas (LI *et al.*, 2024).

Alergia à penicilina: mito ou verdade?

A benzilpenicilina benzatina é o tratamento preconizado para a sífilis, comprovadamente eficaz e amplamente disponível desde 1940, sendo a única opção considerada segura para alguns grupos de pacientes, como as gestantes. Apesar de a penicilina ser considerada padrão-ouro no tratamento de sífilis, com alta eficácia e relativo baixo custo, há desafios em seu uso atual, contribuindo para o ressurgimento da sífilis mundialmente, com destaque às populações de alto risco. Dentre esses desafios, evidencia-se a alergia ao antibiótico, rejeição por parte do paciente e limitações quanto ao acesso à droga em locais de maior vulnerabilidade (JASWAL *et al.*, 2025).

No que se refere à alergia, a ocorrência, em sua maioria, é benigna, sendo as mais graves consideradas raras, vistas em 10 a 40 por 100 mil tratamentos, como comentado no Relatório de Recomendação da Ceftriaxona para Tratamento da Sífilis em Gestantes com Alergia Confirmada à Penicilina, elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (Conitec), em 2015. Quanto a essas reações, a possibilidade de reação anafilática à administração de benzilpenicilina benzatina é de 0,002%, segundo o relatório de recomendações (CONITEC, 2015; BRASIL, 2022).

A partir desses dados, denota-se que a alergia pode ser superestimada na prática, considerando o elevado número de casos suspeitos de alergia à penicilina encaminhados para dessensibilização,

que devem ser identificados corretamente por anamnese criteriosa para adequada identificação do quadro. Nesse cenário, poucos pacientes (<9%) que comunicaram ter uma reação alérgica à penicilina a confirmaram com testes específicos, sendo erroneamente classificado como uma reação alérgica quando o quadro foi esclarecido como uma infecção viral secundária, uma reação de Jarishck-Herxheimer ou uma intolerância leve ao antibiótico (TUDOR *et al.*, 2022). É importante ressaltar que dor e reação local, *rash* maculopapular, náusea, prurido, mal-estar, cefaleia, histórico de evento suspeito ou familiar, quando encontrados isoladamente, não configuram alergia à penicilina (BRASIL, 2022).

Estudos epidemiológicos observaram que a alergia a penicilinas, historicamente, foi reportada pela população em cerca de 10% dos casos, e aproximadamente 1,3% relataram história prévia de alergia a cefalosporinas (ZHOU *et al.*, 2016). A penicilina é a medicação causadora de mais reações alérgicas referida pelos pacientes, sendo aproximadamente 12,8% desses hospitalizados. Porém, em avaliações mais precisas, apenas 10% desses pacientes obtiveram testes cutâneos positivos para as penicilinas ou cefalosporinas, com menos de 5% desses sendo comprovadamente alérgicos (FELIX *et al.*, 2021).

Tipos de reações

As reações aos beta-lactâmicos configuram a causa mais frequente de reações a fármacos mediadas por mecanismo imunológico específico. Além disso, são classificadas em imediatas (1 até 6 horas após a administração do fármaco, em sua maioria IgE-mediadas) e não imediatas (após 1 hora de administração) (FELIX *et al.*, 2021). Mesmo em casos com confirmação de alergia à penicilina, observou-se que 80% desses pacientes tendem a perder a sensibilização

nos 10 anos seguintes à reação (TUDOR *et al.*, 2024).

As reações imediatas

As reações imediatas possuem como mecanismo imunológico as reações do Tipo I (IgE mediadas), com apresentação de células T CD4 *naive*, que, após diferenciação celular e liberação de interleucinas (4, 13), induzem a produção de anticorpos IgE específicos para penicilina pelas células B, além de produção de anticorpos que se ligam na superfície de mastócitos e basófilos. Desse modo, quando ocorre reexposição à penicilina, há degradação mastocitária e liberação de mediadores inflamatórios, levando a manifestações clínicas variadas.

A alergia à penicilina IgE-mediada se manifesta comumente com urticária, com ou sem presença de angioedema, exantema pruriginoso e anafilaxia (BRASIL, 2022). A urticária surge como pápulas eritematosas pruriginosas, fugazes, disseminadas pela pele, sendo acompanhada ou não por angioedema, visto principalmente em face (pálpebras, lábios e orelhas) e em genitália, com dor e calor referidos em conjunto.

A anafilaxia, quando presente, pode se manifestar com sintomas observados em múltiplos sistemas, como prurido localizado com evolução para generalizado, urticária, dispneia, hipotensão, taquicardia e perda da consciência (FELIX *et al.*, 2021).

Reações não imediatas

As reações tardias, ou mediadas por células T (reação tipo IV), podem ocorrer durante o primeiro uso da medicação ou após múltiplas exposições. Nesse processo, uma célula apresentadora de antígeno inicia o processo, e, após reconhecimento das células T CD4⁺ ou CD8⁺, leva à ativação das células T e à liberação de citocinas e quimiocinas. Caracterizadas pela

ocorrência após 1 hora da administração da medicação, as reações não imediatas são frequentemente observadas como erupções maculopapulares ou morbiliformes predominantes em região de tronco e extremidades proximais. Vista em 2% dos pacientes hospitalizados, tem evolução benigna, com surgimentos após 2 a 9 dias da administração do fármaco.

Nesse íterim, a PEGA é um exemplo de uma farmacodermia que se manifesta dentro de 24 a 72 horas após exposição ao medicamento e aminopenicilinas no geral, apresentando febre, leucocitose neutrofílica e exantema generalizado com pústulas não foliculares, presentes em tronco e regiões intertriginosas, e com letalidade de até 4%. A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), diferentemente, formam erupções bolhosas e dolorosas após 4 a 28 dias da administração da droga, caracterizadas por exantema macular eritematoso ou purpúrico que evoluem para lesões bolhosas, com acometimento de mucosas (labial, genital e conjuntiva ocular). Além de febre, há extenso envolvimento de pele afetada, 30% na NET, com sobreposição dos quadros quando o acometimento é entre 10 e 30%. A letalidade é maior na NET, acima de 30%, enquanto a SSJ tem como taxa de letalidade 10% dos casos

Outras reações de hipersensibilidade de aparecimento tardio são a nefrite intersticial, a lesão hepática induzida por drogas, as citopenias e a doença do soro-símile, essa de duração autolimitada, com tempo médio de 1 a 2 semanas (FELIX *et al.*, 2021). Em outro cenário, existe a reação de Jarisch-Herxheimer, uma resposta imunomediada e autolimitada que pode ser observada em alguns pacientes após a primeira dose de penicilina, em especial na sífilis primária ou secundária. Esse tipo de reação ocorre entre 2 a 24 horas após o tratamento realizado com antibioticoterapia, manifestando-se com febre

alta, mialgia, cefaleia, artralgia e exacerbação das erupções cutâneas que regredem espontaneamente de 12 a 24 horas (TUDOR *et al.*, 2024).

Em gestantes, o quadro deve ter atenção especial, visto que complicações obstétricas podem ser decorrentes da reação, como sofrimento fetal e prematuridade, recomendando-se monitoramento fetal no período. Porém, ainda com o estabelecimento da reação, o tratamento da sífilis não deve ser adiado, com maior risco de abortamento e morte fetal em comparação à ocorrência da reação de Jarisch-Herxheimer (BRASIL, 2022).

Teste de alergias disponíveis

A indicação dos testes varia de acordo com a clínica e história apresentadas pelo paciente. Em casos nos quais as manifestações são compatíveis com o mecanismo das reações tipo I, ou IgE mediadas, com início de sintomas típicos (como urticária, exantema pruriginoso, angioedema, broncoespasmo e hipotensão iniciados após minutos ou horas após a administração do fármaco), é indicada a realização de teste cutâneo ou o teste de provocação (TP) para confirmação da alergia. Entretanto, em casos de alergias muito severas, como na manifestação de SSJ, NET, PEGA, citopenias imunes, hepatites, doença do soro-símile, anafilaxia ou anemia hemolítica, a provocação e/ou dessensibilização estão formalmente contraindicadas, com avaliação do alergista para seguimento (FELIX *et al.*, 2021; TUDOR *et al.*, 2024).

Testes cutâneos são indicados para confirmação da alergia IgE-mediada, considerando os impactos deletérios de sua rotulação inadequada. Nesses casos, os testes cutâneos de leitura imediata são recomendados, como por punção ou intradérmico, visto que são rápidos, seguros e de baixo custo. Também podem ser utilizados para investigação *in vivo* (o teste de provocação, após teste cutâneo negativo) e *in vitro*

(triptase, dosagem de IgE específica, teste de ativação basofílica) (FELIX *et al.*, 2021). Já nos casos de reações não imediatas, são indicados, *in vivo*, os testes cutâneos de leitura tardia (intradérmico ou de contato) ou TP, e, *in vitro*, o teste de transformação linfocítica e o ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*).

Nos pacientes que tiveram reações severas como SSJ, PEGA ou NET, o teste de contato é o mais seguro e recomendado (FELIX *et al.*, 2021). Para os indivíduos com testes positivos, é recomendada a dessensibilização realizada por especialista, principalmente em casos de gestantes ou pessoas portadoras de neurosífilis, condições que não possuem boas recomendações a medicações alternativas (TUDOR *et al.*, 2024).

Diagnósticos diferenciais

A alergia à penicilina, quando não diagnosticada corretamente, retém uma rotulação que se traduz em desinformação, com grande impacto na saúde da população e, em especial, na saúde de pacientes que tem a penicilina como o tratamento mais seguro para seu quadro, como gestantes e portadores de neurosífilis. Nesse contexto, a anamnese direcionada é um dos meios principais para diferenciação entre casos reais e não comprovados de alergia ao fármaco. Perguntas direcionadas, investigação acerca das manifestações clínicas e tempo de ocorrência dos sintomas e testes confirmatórios são necessários para a diferenciação de pacientes que precisam de maiores investigações dos que podem ser submetidos à administração da droga novamente, de maneira segura.

Assim, também devem ser considerados os diagnósticos diferenciais, como síndrome de Behçet, cancroide, dermatite de contato ou atópica, eritema multiforme, herpes genital, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, lin-

foma, mononucleose, pitíriase rósea, Febre maculosa das montanhas rochosas, uveíte e exantema viral são melhor evidenciadas a partir da clínica individual de cada paciente (TUDOR *et al.*, 2024).

Manejo terapêuticos em pacientes com alergia

O manejo para a sífilis em pacientes com alergia à penicilina é de grande relevância clínica uma vez que a penicilina G ainda permanece como tratamento de primeira escolha para qualquer estágio da doença. Em indivíduos não gestantes, algumas alternativas à penicilina podem ser consideradas mesmo com limitações, sendo a doxiciclina uma das principais opções, normalmente com dose de 100 miligramas por via oral duas vezes ao dia por 14 dias em casos de infecção recente, ou por 28 dias em casos latentes, tardios ou de duração indeterminada. Entretanto, apesar de sua eficácia satisfatória é necessário realizar seguimento clínico e sorológico para confirmar a resposta terapêutica (WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Por outro lado, a tetraciclina em dosagem de 500 mg via oral, por quatro vezes ao dia, pode ser utilizada em casos em que não se pode utilizar a doxiciclina, seguindo, então, o mesmo tempo de tratamento. Porém, em ambas as terapias a resposta terapêutica ainda é limitada, tornando importante o monitoramento do paciente após o tratamento (WORKOWSKI *et al.*, 2021). Uma alternativa que pode ser considerada é a ceftriaxona, podendo ser usada na dosagem de 1 a 2 gramas em via intramuscular ou intravenosa pelo tempo de 10 a 14 dias. Entretanto, por mais que esteja comprovada a sua eficácia no tratamento para sífilis por meio de estudos, especialmente quando se trata de neurosífilis ou em casos de sífilis precoce, não há consenso de que exista uma efetividade equiva-

lente à penicilina, necessitando de uma indicação individualizada para cada paciente. Um ponto positivo do seu uso seria a baixa taxa de reatividade cruzada entre as cefalosporinas de terceira geração e penicilinas, reduzindo o risco em pacientes com alergia (WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Em contrapartida, existe o uso da azitromicina em dosagem única de 2 gramas por via oral, que se mostrou promissor em estágios iniciais da sífilis, porém, a emergência de resistência macrolídea disseminada, com mutações no gene do RNA ribossômico 23S compromete sua eficácia, tornando o uso controverso e não recomendado do ponto de vista das diretrizes internacionais (WHO, 2016). Durante o período gestacional, o tratamento se torna ainda mais complexo, já que nenhuma alternativa testada demonstrou eficácia adequada para prevenir a transmissão vertical semelhante à penicilina. Além disso, tanto a doxiciclina quanto a tetraciclina são contraindicados por risco de toxicidade óssea e dentária fetal. A azitromicina não demonstrou segurança por conta da taxa elevada de resistência bacteriana, e mesmo que a ceftriaxona tenha sido utilizada em alguns cenários, não há evidências que assegurem que sua eficácia seja equivalente à penicilina na proteção do feto.

Desta maneira, em gestantes, a primeira recomendação para tratamento continua sendo a penicilina G como único tratamento eficaz e seguro tanto para a mãe quanto para o feto, devendo ser utilizada mesmo em pacientes com alergia mediante protocolos de dessensibilização (WORKOWSKI *et al.*, 2021). Ademais, recomenda-se que os intervalos entre as doses de penicilina benzatina não ultrapassem 9 dias, por risco de falha terapêutica, com necessidade de reiniciar o tratamento caso o intervalo seja excedido (BRASIL, 2022).

No contexto de dessensibilização, trata-se de um procedimento indicado formalmente em gestantes e em casos de neurosífilis, otossífilis e sífilis ocular quando não existirem alternativas mais eficazes. Tal processo deve ser realizado em ambiente hospitalar, mediante monitorização contínua e suporte avançado por risco elevado de anafilaxia, entre outros efeitos adversos. Os protocolos incluem a dessensibilização oral utilizando a penicilina V, ou intravenoso com a penicilina G, seguindo esquemas de doses fracionadas, escalonando entre doses e intervalos de 15 a 60 minutos até que se atinja a terapia completa (CASTELLS *et al.*, 2009). Em protocolos clássicos, utiliza-se de 12 a 16 etapas, iniciando com microdoses e dobrando progressivamente até alcançar a dose desejada.

Neste sentido, estudos demonstram altas taxas de sucesso, confirmando a viabilidade e segurança do procedimento em gestantes quando conduzida por uma equipe bem capacitada (DALLÉ *et al.*, 2017). Por fim, embora alternativas antibióticas possam ser aplicadas em pacientes não gestantes com alergia à penicilina, é fundamental reconhecer que o uso da penicilina continua sendo insubstituível na prevenção de sífilis congênita. Nesses casos, a dessensibilização representa a estratégia mais segura e eficaz quando feita de forma correta em ambiente monitorizado.

Sífilis na gestação com alergia confirmada

Com relação ao diagnóstico de sífilis em pacientes passando pelo período gestacional e que apresentem alergia confirmada à penicilina, deve-se efetuar o encaminhamento para um serviço terciário para que seja possível a realização da dessensibilização e posterior tratamento com penicilina em ambiente hospitalar (UNICAMP, 2020). As situações em que há contraindicação

absoluta à dessensibilização são histórico de reações não mediadas por IgE, pacientes com asma não controlada ou doenças cardiovasculares graves, bem como o uso de betabloqueador, por mascarar uma possível reação anafilática (FICA *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Como alternativa, a gestante poderá realizar o tratamento em ambiente ambulatorial com ceftriaxona 1 g, intravenosa ou intramuscular, uma dose ao dia por 8 a 10 dias, bem como eritromicina 500 mg via oral, quatro vezes ao dia por 14 dias, ou ainda azitromicina 2 g via oral, em dose única. No entanto, nesses quadros, é imprescindível que se notifique e trate a criança para sífilis congênita, uma vez que o tratamento da sífilis materna com qualquer outra medicação que não a própria penicilina é avaliada como tratamento inadequado para o feto, já que que não ultrapassa a barreira hematoencefálica (UNICAMP, 2020).

Sífilis congênita

No contexto da sífilis congênita, deve-se ressaltar que o tratamento deve abranger todos os casos de sífilis confirmada ou provável. Ou seja, incluir os recém-nascidos com teste não treponêmico positivo e com achados clínicos e laboratoriais ou radiológicos, bem como aqueles sem sintomas, porém com tratamento materno não documentado, incompleto, realizado nas quatro semanas antecedentes ao parto, ou ainda, nos casos em que foi utilizada outra medicação que não a penicilina. Além disso, o neonato deve também ser tratado quando as titulações maternas não caíram após o período gestacional (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Desse modo, nos recém-nascidos de mães com sífilis inadequadamente tratada, deve-se realizar VDRL de sangue periférico, raio-x de ossos longos, hemograma e punção lombar. Em caso de VDRL positivo, em qualquer titulação,

alterações clínicas, radiológicas ou hematológicas, porém sem acometimento neurológico, utiliza-se a penicilina cristalina via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades por quilo por dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana ou com penicilina procaína 50.000 unidades por quilo por dose a cada 24 horas, intramuscular por 10 dias.

Em casos de alteração liquórica ou em situações nas quais não é possível colher o LCR, emprega-se a penicilina cristalina via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades por quilo por dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana, não utilizando-se penicilina procaína frente à possibilidade de neurosífilis. Se VDRL negativo, sem quaisquer outras alterações clínicas, radiológicas, hematológicas ou liquóricas, aplica-se penicilina benzatina, na dose única de 50.000 unidades por quilo por via intramuscular (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Alergia em imunossuprimidos

Ademais, para indivíduos imunossuprimidos com o diagnóstico de sífilis e alergia confirmada à penicilina, o recomendado é que seja realizada a dessensibilização como primeira opção, no entanto, nas situações em que isso não é possível ou em que não se tenha acesso imediato, alternativas podem ser consideradas, desde que seja feito acompanhamento clínico rigoroso, com realização de sorologias periódicas. Dentre as alternativas, pode-se administrar doxiciclina 100 mg via oral, de 12 em 12 horas, por 28 dias, para casos de sífilis tardia ou latente. Além disso, a utilização da mesma medicação, mas por um período de 14 dias, pode ser usada em casos de sífilis recente. Do mesmo modo, a ceftriaxona 1 g, intravenosa ou intramuscular, durante 10 a 14 dias, também é uma

possibilidade nestas situações (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Limitações e perspectivas

O uso da penicilina benzatina sustenta-se como único fármaco com eficácia comprovada para o tratamento de sífilis em gestantes e, embora as diretrizes vigentes descrevam outras opções terapêuticas, os demais fármacos carecem de evidências e desfechos clínicos e laboratoriais concretos em termos de eficácia. Diante da incerteza terapêutica destes outros medicamentos, a conduta padrão de avaliar a alergia à penicilina, por exemplo com teste cutâneo, o encaminhamento para o processo de dessensibilização e o acompanhamento clínico e laboratorial como seguimento são reafirmados e recomendados pelos protocolos e diretrizes atuais (WHO, 2024).

Em termos de análise e evidências científicas, há poucos estudos publicados acerca do processo de dessensibilização para pacientes com sífilis, sobretudo gestantes, com menores níveis de evidência e amostras pequenas. Uma das poucas pesquisas brasileiras encontradas analisou um total de 3.600 partos de gestantes diagnosticadas com sífilis entre 2011 e 2015, destas cerca de 10 gestantes com histórico presumido de alergia à β -lactâmicos, sendo a urticária a reação mais relatada. As gestantes foram submetidas à dessensibilização oral em sala de emergência obstétrica. Todas as participantes toleraram a dessensibilização sem reações adversas ou complicações, demonstrando não só viabilidade e segurança do procedimento, mas também otimização do tempo e recursos para um tratamento adequado da sífilis gestacional, apesar da pequena amostra analisada (DALLÉ *et al.*, 2017).

Por fim, além da carência de maiores estudos e dados nesta população quanto a outras al-

ternativas terapêuticas, a falta de esclarecimento diagnóstico do quadro alérgico também é uma limitação, por interromper o tratamento e gerar encaminhamentos desnecessários para os procedimentos de dessensibilização, visto que o Brasil ainda possui poucos centros especializados nesse processo. Em relação às perspectivas futuras, há necessidade de uma avaliação adequada dos supostos casos de alergia à penicilina, em vista da má coleta de informações durante o pré-natal atrasa o tratamento, e de maior disponibilidade para realização de teste de alergia em pacientes com quadros alérgicos mais bem esclarecidos (DUARTE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Portanto, a sífilis é uma infecção presente mundialmente, com crescimento exponencial nos últimos anos. Tendo em vista suas possíveis consequências, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, além do reforço nos métodos preventivos, são necessários para evitar um crescimento ainda maior da doença no Brasil.

O tratamento com penicilina G mostrou-se o método mais eficaz no controle da sífilis. Os esquemas variam conforme a apresentação clínica e o estágio da infecção. Algumas alternativas existem para pessoas alérgicas à penicilina, como uso de doxiciclina ou ceftriaxona, apesar de poucos indivíduos serem realmente alérgicos à medicação. Tendo em vista que não há consenso entre os outros fármacos serem tão eficientes quanto a penicilina, alguns testes podem

ser realizados para comprovação da alergia em alguns casos, como em gestantes ou pessoas com neurosífilis. No caso das gestantes, a penicilina é o tratamento de escolha. Nas pacientes alérgicas, a dessensibilização deve ser realizada, já que o tratamento com outras medicações não se mostrou adequado em impedir a transmissão vertical.

Desse modo, gestantes tratadas de outras maneiras serão consideradas inadequadamente tratadas, e o recém-nascido terá que fazer seguimento após o nascimento. Algumas reações erroneamente consideradas como alérgicas por alguns pacientes ou até profissionais de saúde na verdade são outras manifestações, como infecções secundárias ou uma intolerância leve ao medicamento, o que não impede que a pessoa volte a usar a medicação.

Dessa forma, a coleta adequada dos dados clínicos e exame físico do paciente deve ser estimulada, assim como a leitura dos manuais fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento adequado da sífilis. Por fim, medidas públicas de prevenção de transmissão de ISTs são extremamente necessárias e devem ser reforçadas para ajudar no controle da doença. Além disso, a ampliação da disponibilidade de testes, locais e profissionais adequados para realização da dessensibilização são medidas que iriam auxiliar no tratamento mais adequado e individualizado para a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: ceftriaxona para tratamento da sífilis em gestantes com alergia confirmada à penicilina. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: sífilis 2024. Brasília: Ministério da Saúde 2024.
- CASTELLS, M. *et al.* Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 29, p. 585, 2009. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.012.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Sexually transmitted infections treatment guidelines 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, v. 70, 2021.
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez: relatório de recomendação. Brasília, jan. 2015.
- DALLÉ, J. *et al.* Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: a successful program. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 40, p. 43, 2017. doi: 10.1055/s-0037-1606274.
- DUARTE, G. *et al.* Syphilis and pregnancy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 46, 2024. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS09.
- FELIX, M.M. *et al.* Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. *Einstein*, v. 19, 2021.
- FREITAS, F.L.S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.
- FICA, A. *et al.* Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis: report of two cases. *Revista Médica de Chile*, v. 148, p. 344, 2020.
- GUINSBURG, R. & SANTOS, A.M.N. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. São Paulo: Departamento de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010.
- MYHRE, J. & SIFRIS, D. Is syphilis curable?: learn about treatment options and prevention. *VeryWell Health*, 28 aug. 2024. Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/is-syphilis-curable-8684932>. Acesso em: 23 ago. 2025.
- JAISWAL, A.K. *et al.* The critical role of Ppenicillin in syphilis treatment and emerging resistance challenges. *Diseases*, v. 13, 2025. doi: 10.3390/diseases13020041.
- KALIL, G.K.M.O.G. *et al.* Sífilis: patogenia, prevalência e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, 2024.
- LI, Y. *et al.* Pharmacokinetics and safety of intramuscular injectable benzathine penicillin G in Japanese healthy participants. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, p. 1259, 2024. doi: 10.1002/jcph.2454.
- SHAH, S. & SKINNER, J. Syphilis diagnosis and treatment: state of the art. *European Medical Journal Dermatology*, v. 9, p. 54, 2021. doi: 10.33590/emj/20-00221.
- TALHARI, C. *et al.* Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 100, p. 407, 2025. doi: 10.1016/j.abd.2024.11.002.
- TUDOR, M.E. *et al.* Syphilis. *Statpearls*, aug. 2024.
- UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. Protocolo de conduta frente à presença de sífilis na gravidez. Campinas: CAISM/Unicamp, 2020.
- WORKOWSKI, K.A. *et al.* Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 70, 2021. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Updated recommendations for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Treponema pallidum* (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner services. Geneva: World Health Organization, 2024.
- ZHENG, Y. *et al.* Syphilis epidemic among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and associated factors. *Journal of Global Health*, v. 14, 2024. doi: 10.7189/jogh.14.04004.