

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

CORA LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA

**ACOMETIMENTO RENAL NA SÍFILIS SECUNDÁRIA - REVISÃO DA  
LITERATURA**

Vitória  
2017

CORA LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA

**ACOMETIMENTO RENAL NA SÍFILIS SECUNDÁRIA - REVISÃO DA  
LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Jansen Giensen Falcão

Vitória  
2017

CORA LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA

**ACOMETIMENTO RENAL NA SÍFILIS SECUNDÁRIA - REVISÃO DA  
LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. Jansen Giensen Falcão  
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – UFES  
Orientador

---

Dra. Patricia Bento Guerra  
Hospital Estadual Central – HEC

---

Dra. Mirna Quevedo Echague  
Vitória Apart Hospital – VAH

## RESUMO

O comprometimento renal em decorrência da sífilis secundária é um evento raro. Sua incidência real é incerta devido ao pequeno número de publicações e à possível natureza autolimitada da nefrose. Com o aumento da incidência de sífilis nos últimos anos, tem-se visto mais casos da doença com manifestações renais, mais comumente a nefrose sífilítica, que se manifesta com anasarca. Na maior parte dos casos, o prognóstico é bom, com resposta rápida e completa ao tratamento com penicilina. Daí a importância deste diagnóstico diferencial.

**Palavras-chave:** Sífilis; nefrose sífilítica; síndrome nefrótica.

## ABSTRACT

Renal impairment due to secondary syphilis is a rare event. Its actual incidence is uncertain because of the small number of publications and the possible self-limiting nature of nephrosis. With the increased incidence of syphilis in recent years, there have been more cases of the disease with renal manifestations, more commonly syphilitic nephrosis, which manifests itself with anasarca. In most cases, the prognosis is good, with a rapid and complete response to penicillin treatment. Hence the importance of this differential diagnosis.

**Key Words:** Syphilis; syphilitic nephrosis; nephrotic syndrome.

## LISTA DE QUADROS

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Quadro 1 | Manifestações Clínicas da sífilis                 | 18 |
| Quadro 2 | Tratamento da sífilis de acordo com o estágio     | 25 |
| Quadro 3 | Resposta sorológica esperada                      | 27 |
| Quadro 4 | Manifestações clínicas da doença renal sífilítica | 36 |
| Quadro 5 | Achados patológicos da doença renal sífilítica    | 37 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|       |   |
|-------|---|
| ABNT  | Associação Brasileira de Normas Técnicas          |
| UFES  | Universidade Federal do Espírito Santo            |
| HUCAM | Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes |
| DST   | Doença Sexualmente transmissível                  |
| OMS   | Organização Mundial de Saúde                      |
| TFG   | Taxa de filtração Glomerular                      |
| SN    | Síndrome Nefrótica                                |
| GN    | Glomerulonefrite                                  |
| HAS   | Hipertensão Arterial Sistêmica                    |
| IC    | Imunocomplexos                                    |
| AG-AC | Complexos Antígeno-anticorpos                     |
| J-H   | Reação de Jarisch-Herxheimer                      |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                               | 09 |
| <b>2 OBJETIVO</b>                                 | 11 |
| <b>3 METODOLOGIA</b>                              | 12 |
| <b>4 SÍFILIS</b>                                  | 13 |
| 4.1 INTRODUÇÃO                                    | 13 |
| 4.2 ETIOLOGIA                                     | 14 |
| 4.3 EPIDEMIOLOGIA                                 | 14 |
| 4.4 PATOGÊNESE E OS ACHADOS PATOLÓGICOS           | 16 |
| 4.5 HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS     | 16 |
| 4.6 DIAGNÓSTICO                                   | 22 |
| 4.7 TRATAMENTO                                    | 24 |
| 4.8 REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMEIR                 | 26 |
| <b>5 SÍFILIS SECUNDÁRIA</b>                       | 28 |
| 5.1 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS                      | 28 |
| 5.2 MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS                    | 29 |
| 5.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS                    | 29 |
| 5.4 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS               | 31 |
| 5.5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES                      | 32 |
| 5.6 MANIFESTAÇÕES RENAIS                          | 32 |
| 5.7 MANIFESTAÇÕES MUSCULO-ESQUELÉTICAS            | 33 |
| <b>6 ACOMETIMENTO RENAL NA SÍFILIS SECUNDÁRIA</b> | 35 |
| <b>7 CONCLUSÕES</b>                               | 41 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                | 42 |

## 1 INTRODUÇÃO

O comprometimento renal em decorrência da sífilis secundária é um evento raro, embora a associação entre doença renal e sífilis seja conhecida há mais de um século. Ainda assim, sua real incidência é incerta, devido ao pequeno número de publicações e à possível natureza autolimitada da nefrose, que em várias ocasiões remite espontaneamente.

A incidência da sífilis vem aumentando ao longo dos últimos anos no Brasil e no mundo. Por exemplo, nos Estados Unidos, a partir de 2005, os casos de sífilis primária e secundária voltaram a aumentar, especialmente em homens, após anos em queda. O fato de haver um aumento entre homens reflete, na verdade, um aumento da ocorrência da doença entre os homossexuais, que respondem atualmente por 65% dos casos da doença nos Estados Unidos. No Brasil, a tendência de aumento de prevalência da doença entre os homens também foi confirmada. Em face desses dados, nota-se a importância do conhecimento da doença renal sífilítica, de forma que essa condição não seja subdiagnosticada.

Quando do envolvimento renal, o quadro mais comum na sífilis é a nefrose sífilítica, cujo sintoma predominante é o edema do tipo anasarca. A hematúria é discreta ou ausente e não são constantes os achados de hipertensão arterial e de insuficiência renal. Mesmo assim, a nefrose sífilítica pode vir acompanhada de uma ou mais características nefrítica, tais como hematúria, uremia e a própria hipertensão arterial. A literatura mostra que dentre os achados laboratoriais, a manifestação mais comum é a proteinúria, cuja incidência avaliada em estudos prévios varia de 0,3% entre 4000 pacientes a 8% entre 1040 pacientes. Além da proteinúria, a nefrose sífilítica pode se manifestar dentro de um amplo espectro clínico, a saber: glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, doença por lesão mínima associada à insuficiência renal aguda.

À microscopia óptica, o aspecto histológico encontrado com maior frequência é a glomerulonefrite membranoproliferativa difusa pura, endocapilar ou extracapilar. A proliferação extracapilar, quando acentuada, forma crescentes típicos e adesões

capsulares, acompanhados de espessamento irregular da membrana basal do glomérulo, formando espículas localizadas na face subepitelial da membrana. Em outros casos, adicionalmente, pode ocorrer a proliferação de células endoteliais:

A literatura mostra que à microscopia eletrônica ocorre uma intensa fusão dos processos podocitários, observando-se a presença de depósitos densos nas alças glomerulares, em localização subepitelial, correspondendo à localização das espículas observados à microscopia óptica. Também foi descrita a presença de depósitos densos em região intramembranosa, isto é, incorporados à membrana basal da alça glomerular, em posição subendotelial ou até mesmo intramesangial. A imunofluorescência tem revelado depósitos granulares de imunoglobulinas, sendo observados IgG, IgM e IgA, com especial destaque à IgG, que é predominante.

A patogênese da lesão renal na sífilis ainda é um ponto de bastante controvérsia. Inicialmente, a nefrose sífilítica foi relatada após a instituição do tratamento específico com penicilina, e dessa forma, alguns autores sugeriram que, na verdade, o acometimento renal seria em decorrência de uma reação de hipersensibilidade a drogas nefrotóxicas ou da reação de Jarish-Herxheimer. Mais tarde, alguns autores referiram a presença de espiroquetas no interstício renal e nos túbulos contorcidos proximais, inferindo que havia uma lesão direta do parênquima renal pelo *Treponema pallidum*. Outros relatos apontam para a existência de um depósito de imunocomplexos nas paredes dos capilares glomerulares, sendo esse fato apontado como a causa da lesão glomerular. Por fim, estudos desses depósitos de imunocomplexos renais, por meio da imunofluorescência, mostraram a existência de anticorpos específicos contra o antígeno do *T. pallidum*, sugerindo que essa seja a real causa da doença renal sífilítica.

O prognóstico é muito variado. Na maioria das vezes, o prognóstico é bom, a resposta ao tratamento com penicilina é rápida e a remissão é completa. Observa-se uma relação entre a duração da doença clínica anterior ao tratamento específico e as alterações histopatológicas e o prognóstico.

## **2 OBJETIVO**

Revisar a literatura sobre a os tipos e formas de acometimento renal na sífilis secundária, uma vez que constitui um importante diagnóstico diferencial, com tratamento específico e eficaz, para as glomerulonefrites ditas idiopáticas.

### **3 METODOLOGIA**

Foi realizada revisão da literatura na base de dados Pubmed/ Medline no período de 1940 a 2012. As palavras utilizadas para pesquisa foram: “Syphilis secondary and kidney disease”. Foram encontrados 112 artigos; destes foram selecionados 26 artigos cujo título estava relacionado com tipos de acometimento renal na sífilis secundária. Foram excluídos 86 artigos, destes 2 por serem antes de 1940 e não estarem relacionados ao histórico, 72 relacionados a outros temas, 12 por serem publicados em outra língua que não inglês (francês, espanhol, italiano, japonês, polonês).

## 4 SÍFILIS

**“Quem conhece sífilis, conhece medicina.”**

**Sir William Osler**

### 4.1 INTRODUÇÃO

A origem da sífilis tem sido discutida por muitos séculos. Duas teorias principais já foram propostas: Colombiana ou do Novo Mundo e a teoria Pré-Colombiana. A primeira acredita que a sífilis era endêmica na parte do mundo conhecida hoje com Haiti, e foi adquirida e disseminada para Europa por Colombo nos anos de 1.400's. Já a teoria Pré-Colombiana propõe que a sífilis é originária da África central e foi introduzida na Europa antes da viagem de Colombo. Uma terceira teoria, a Unitária, pode ser feita dentro da Pré-Colombiana. Nessa, tanto a sífilis quanto as outras trepomenoses não venéreas seriam manifestações da mesma infecção. As diferenças clínicas decorreriam principalmente de fatores ambientais, especialmente a temperatura. Entretanto, estudos genéticos demonstraram diferenças no DNA desses organismos. Apesar da origem, é claro que em 1495 houve uma epidemia de sífilis na Europa. A doença se espalhou ainda na Índia em 1498, e na China em 1505.

Em 1905 a associação do *Treponema pallidum* com a sífilis foi descrita por Schaudinn e Hoffman, que demonstraram a presença de espiroquetas em esfregaços de secreções, corados com Giemsa, obtidos a partir de lesões da sífilis secundária. August von Wassermann desenvolveu um teste de reação sorológica para sífilis em 1906.

Tratamentos para sífilis incluíram mercúrio, compostos de arsênico orgânico e bismuto até o advento da penicilina. Em 1943, Mahoney et al. trataram com sucesso os quatro primeiros casos de sífilis com penicilina, e mais de meio século depois, a penicilina ainda continua a ser a droga de escolha.

## 4.2 ETIOLOGIA

O agente etiológico da sífilis é o *T. pallidum*, um membro da ordem Spirochaetales, família Spirochaetaceae, e gênero Treponema, que inclui quatro patógenos humanos e pelo menos seis espécies não patogênicas.

O *T. pallidum* é uma espiroqueta variando 0,10-0,18  $\mu\text{m}$  de diâmetro e de 6 a 20  $\mu\text{m}$  de comprimento, o que torna invisível microscopia ótica. Microscopia de campo escuro é geralmente utilizado na prática clínica para a sua visualização.

## 4.3 EPIDEMIOLOGIA

### 4.3.1 Transmissão da doença

O principal modo de transmissão é por contato sexual, e em segundo lugar a transferência através da placenta. Beijo, transfusão de sangue, e inoculação acidental também foram relatadas como vias de transmissão, mas são de menor importância hoje em dia. Estudos de notificação de parceiros estimam uma taxa de transmissão de cerca de 60%.

A maioria dos recém-nascidos com sífilis congênita são infectados no útero, mas esta tb pode ocorrer por contacto com lesão genital ativa no momento do parto.

O risco de transmissão através do sangue é insignificante, devido à melhor seleção do doador, o teste sorológico uniforme de todos doadores de sangue, e uma mudança de transfusão de sangue fresco para transfusão de componentes sanguíneos refrigerados. Transmissão através de produtos de sangue é no entanto teoricamente possível desde esses organismos podem sobreviver por até 5 dias em sangue sob refrigeração. Compartilhamento de agulhas, provavelmente não desempenha um papel significativo na transmissão da sífilis, mas este ainda não está claro.

### 4.3.2 Ocorrência da doença

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1995, estimou que existissem aproximadamente 12 milhões de novos casos de sífilis em adultos, no mundo; a maioria ocorrendo no sul e sudeste da Ásia. A sífilis ocupa o terceiro lugar no ranque das doenças de notificação nos EUA. Casos de sífilis primária e secundária são responsáveis pela maior parte das notificações.

Fatores associados à alta prevalência da sífilis incluem:

- profissão: motoristas de caminhão, trabalhadores do sexo;
- presença de outra doença sexualmente transmissível (DST);
- falta de circuncisão em homens;
- baixo nível sócio-econômico e educacional.

A incidência da sífilis vem aumentando ao longo dos últimos anos no Brasil e no mundo. Por exemplo, nos Estados Unidos, a partir de 2005, os casos de sífilis primária e secundária voltaram a aumentar, especialmente em homens, após anos em queda: 6.000 casos em 1957 para mais de 27.000 em 2005. O fato de haver um aumento entre homens reflete, na verdade, um aumento da ocorrência da doença entre os homossexuais, que respondem atualmente por 65% dos casos da doença nos Estados Unidos. No Brasil, a tendência de aumento de prevalência da doença entre os homens também foi confirmada.

Alguns estudos demonstraram que os homens têm maiores taxas de sífilis primária do que as mulheres, enquanto que o inverso é verdadeiro para sífilis secundária. As possíveis explicações para estes achados incluem o fato de que as mulheres são menos propensas a enxergarem as lesões primárias do que os homens, uma vez que elas são internas; e os homens podem ter menores taxas de sífilis secundária devido a maiores taxas de diagnóstico e tratamento dos casos primários.

Embora as estimativas reais do efeito sobre a gravidez sejam desconhecidas para pessoas com sífilis materna não tratada, postula-se que 5-8% de todas as gravidezes que sobrevivem às 12 semanas vão terminar em aborto espontâneo, morte perinatal ou infantil, ou nascimento de uma criança ao com sífilis congênita. Infecção materna não tratada é também associado com prematuridade e baixo peso ao nascer.

#### 4.4 PATOGÊNESE E OS ACHADOS PATOLÓGICOS

A maior parte da informação sobre a patogênese da sífilis é derivada de modelos animais em decorrência da pouca informação disponível a partir de estudos em seres humanos. Presume-se que o *T. pallidum* penetre através de pequenas fissuras na pele. Magnuson et al. foram capazes de demonstrar que dois organismos inoculados intracutaneamente em coelhos produziam lesões de campo escuro positivo em 47% dos casos. Essa taxa aumentou para 71 e 100%, quando 20 e 200.000 organismos foram inoculados, respectivamente. O período de incubação variou de acordo com o tamanho do inóculo, sendo que, com um inóculo grande, por exemplo,  $10^7$  organismos, a lesão do cancro apareceu em 5 a 7 dias.

Os achados patológicos de todas as fases da sífilis são caracterizados pelo envolvimento vascular com endarterite e periarterite; e na fase de goma por inflamação granulomatosa.

#### 4.5 HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da sífilis são conhecidas há séculos. Juan deVigo primeiramente descreveu uma pustula genita em 1514. Muitos outros, subsequentemente, relataram o cancro primário seguido de um rash eritematoso superficial semelhante ao da varíola. Manifestações tardias, envolvendo todos os órgãos e sistemas têm sido descritos, conferindo à sífilis o termo de o "grande imitador." A chave para o diagnóstico continua a ser um alto índice de suspeita.

Descrições da história natural da sífilis não tratada originaram-se principalmente a partir de dois grandes estudos prospectivos e um estudo retrospectivo (Boeck, 1891; Clark e Danbolt, 1964; Rockwell, 1964), cujos resultados indicaram que cerca de um terço dos pacientes desenvolveram manifestações da sífilis terciária, incluindo neurológica, cardiovascular, e sífilis gomosa; e que a probabilidade de morrer devido a sífilis não tratada foi de 17% em homens e 8% em mulheres. Em 1932, o Serviço de Saúde Pública dos EUA iniciou o estudo Tuskegee, que acompanhou por 40 anos

homens afro-americanos com sífilis não tratada; mostrando que apenas um quarto dos pacientes apresentava-se sem evidência da doença, após 15 anos de infecção. O envolvimento cardiovascular foi a anormalidade mais comum, com 50% dos pacientes infectados durante 10 anos demonstrando algum grau de comprometimento cardiovascular. Dos 41% sobreviventes em 30 anos de acompanhamento, 12% tinham evidência de sífilis tardia, mais uma vez com predomínio do componente cardiovascular. Em suma, os três estudos demonstraram que 15 a 40% dos pacientes com sífilis não tratados vão desenvolver complicações tardias. Uma maior taxa de mortalidade foi observada nessa população, quando comparada a população geral; com homens apresentando duas vezes mais probabilidade de desenvolver complicações tardias. Foi ainda sugerido que os afro-americanos são mais propensos a desenvolver sífilis cardiovascular, enquanto que os brancos a neurosífilis.

Efeitos da sífilis não tratada na gravidez demonstram diferenças marcantes de acordo como estágio de infecção da mãe. Se a infecção materna ocorreu precocemente durante a gravidez, a incidência de natimortos foi de 25%, a de morte neonatal foi de 14%, a de crianças infectadas 41%, e a de crianças não infectadas 20%. Em contraste com taxas de 12% para natimorto, 9% para a morte neonatal, 2% para crianças infectadas, e 77% para crianças não infectadas quando a infecção materna ocorreu no final da gravidez.

#### 4.5.1 Manifestações clínicas

A sífilis adquirida e não tratada progride através de vários estágios, com quadro clínico característico em cada um. Essas manifestações são resumidas no quadro 1.

## Quadro 1 – Manifestações clínicas da sífilis

| Stage of syphilis           | Clinical manifestations  | Incubation period             |
|-----------------------------|--|-------------------------------|
| Primary                     | Chancre, regional lymphadenopathy  | 3 wk (3–90 days)              |
| Secondary                   | Rash, fever, malaise, lymphadenopathy, mucus lesions, condyloma lata, alopecia, meningitis, headaches  | 2–12 wk (2 wk–6 mos)          |
| Latent                      | Asymptomatic   | Early, <1 yr; late, >1 yr     |
| Tertiary                    |  |                               |
| Cardiovascular syphilis     | Aortic aneurysm, aortic regurgitation, coronary artery ostial stenosis   | 10–30 yr                      |
| Neurosyphilis               |  |                               |
| Asymptomatic                | None   |                               |
| Acute syphilitic meningitis | Headache, meningeal irritation, confusion  | <2 yr                         |
| Meningovascular             | Cranial nerve palsies  |                               |
| General paresis             | Prodrome: headache, vertigo, personality disturbances, followed by acute vascular event with focal findings  | 5–7 yr                        |
| Tabes dorsalis              | Insidious onset of dementia associated with delusional state, fatigue, intention tremors, loss of facial-muscle tone   | 10–20 yr                      |
|                             | Lightning pains, dysuria, ataxia, Argyll Robertson pupil, areflexia, loss of proprioception  | 15–20 yr                      |
| Gumma                       | Monocytic infiltrates with tissue destruction of any organ   | 1–46 yr (most cases 15 yr)    |
| Congenital                  |  |                               |
| Early                       | Fulminant disseminated infection, mucocutaneous lesions, osteochondritis, anemia, hepatosplenomegaly, neurosyphilis  | Onset <2 yr                   |
| Late                        | Interstitial keratitis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, bone involvement, condylomata, anemia, Hutchinsonian teeth, eighth-nerve deafness, recurrent arthropathy, neurosyphilis | Persistence >2 yr after birth |

### Sífilis primária

A lesão clássica da sífilis primária é o cancro, classicamente uma úlcera única indolor, endurecida e com base limpa. No entanto, existe uma variabilidade significativa no seu aspecto morfológico, sendo que essa apresentação clássica possui uma sensibilidade de apenas 31%, mas uma especificidade de 98%. O tamanho do cancro varia entre 0,3 a 3,0 cm, e ocasionalmente existem lesões múltiplas. Linfadenopatias regionais e indolores ocorrem em até 80% dos pacientes, e é mais frequentemente associadas com lesões genitais. O período de incubação varia 3-90 dias.

Essas lesões ocorrem no local da inoculação. Nos homens, o local mais comumente afetado é o pênis, mais especificamente o sulco coronal e glândula. Cancros anorretais são comuns em homens homossexuais. Nas mulheres, os locais mais frequentes das lesões, em ordem decrescente, são os grandes lábios, pequenos lábios, fúrcula e períneo.

Cancros extragenitais ocorrem com pouca frequência, em uma série (Mindel, 1989)

foram relatados em menos de 2% dos doentes. Ao contrário de lesões genitais, estes têm pouco ou nenhum endurecimento da base, com bordas elevando-se acima da superfície circundante. A dor é um sintoma proeminente neste tipo de lesão, que pode envolver os dedos, borda da língua e anus, de acordo com o local de inoculação. Entre 40 e 70% dos cancro extragenitais ocorrem na boca, sendo um quinto dos quais nos lábios.

### **Sífilis secundária**

Pode não haver demarcação nítida entre a sífilis primária e secundária: o cancro primário pode ainda estar presente em até um terço dos pacientes. Alternativamente, a lesão primária pode evoluir para cura em geral 8 semanas antes de qualquer sinal/sintoma cutâneo ou constitucional aparecer. Ainda, aproximadamente 60% dos pacientes com diagnóstico de sífilis não relatam qualquer tipo de lesão pregressa. As lesões cutâneas dessa fase são facilmente negligenciadas e/ou imitam outras doenças dermatológicas. A aparência da pele varia de rash macular a folicular, maculopapular, e ocasionalmente, pustulosa. Classicamente, as lesões são descritas como "presunto cru" ou de cobre colorido; elas tendem a ser universalmente distribuídas, e as palmas e solas são comumente envolvidos. As lesões são descritas como não pruriginosas. Podem estar associadas à inflamação difusa da faringe e amígdalas. A lesão típica das membranas mucosas é o patch mucoso, ocorrendo em 5 a 22% dos pacientes e envolve a língua, mucosa bucal e lábios.

Os sintomas sistêmicos são inespecíficos, incluindo febre baixa, mal-estar, prostração, caquexia, e cefaléia geralmente leves. Tais sintomas podem começar tão cedo quanto uma semana depois do aparecimento do cancro primário.

O acometimento renal é uma complicação extremamente rara, mas bem-descrita. Proteinúria é a manifestação mais comum, mas os achados clínicos variam de síndrome nefrótica a síndrome nefrótica aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, e insuficiência renal.

### **Sífilis latente (precoce e tardia)**

A fase latente ou assintomática da sífilis é definida como o período de desaparecimento das manifestações secundárias até a cura terapêutica ou aparecimento das manifestações terciárias. Sífilis latente precoce é definida como aquela que ocorre dentro de um ano da infecção; e sífilis latente tardia aquela após 1 ano.

### **Sífilis terciária**

Sífilis cardiovascular - na era pré-penicilina, foi demonstrada em 55 a 86% de todos os pacientes com sífilis na autópsia, felizmente agora é considerada rara. O comprometimento cardiovascular ocorre normalmente entre os 10 e 30 anos após o período inicial da infecção. Aortite é a manifestação mais comum e normalmente envolve a aorta ascendente. Quando descomplicada é geralmente assintomática, entretanto os sintomas incluem dor subesternal de forte intensidade, em cerca de 20% dos pacientes e insuficiência cardíaca em 25%. A complicação mais comum da aortite não tratada é a regurgitação aórtica. A formação de aneurisma é complicação rara, sintomática em 5 a 10% dos pacientes. A maioria única, sacular em vez de fusiforme e com envolvimento da aorta ascendente em 50% dos pacientes.

Neurosífilis - Embora muitos pacientes com sífilis tenham invasão do líquido cefalorraquidiano (LCR) por espiroquetas, nem todos irão desenvolver anormalidades do mesmo, ou neurosífilis. Após a invasão inicial do LCR, a infecção não tratada, ou inadequadamente tratada pode seguir um dos vários cursos: resolução espontânea, meningite assintomática, ou meningite sífilítica aguda. Depois disto, a doença pode permanecer assintomática ou progredir para sífilis meningovascular, tabes dorsalis, ou paresia sífilítica.

Neurosífilis assintomática é definida como a presença de anormalidades do LCR na ausência de sinais ou sintomas neurológicos. Seus achados incluem um elevado número de leucócitos e proteína ou VDRL reativo no LCR, e ocorre com pico de 12 a 18 meses após a infecção.

No início da doença, os sintomas de meningite asséptica são inespecíficos,

normalmente ocorrendo dentro dos primeiros 6 meses após a infecção ou no momento do rash secundário. Achados clínicos incluem dor de cabeça intensa, confusão mental, náuseas, vômitos e rigidez de nuca, sem febre. Os nervos cranianos mais comumente envolvidos são os nervos facial (VII) e auditivo (VIII); a surdez neurossensorial ocorre em até 20% dos pacientes.

Sífilis meningovascular representa cerca de 10% de todos os casos de neurosífilis, com pico de ocorrência entre 4 a 7 anos após a infecção primária. O quadro clínico é de uma encefalite difusa sobreposta com características focais. Uma vez que a meningite é geralmente um fator concomitante, muitos pacientes se queixam de cefaléia por vários dias ou semanas antes do início do insulto vascular. O pródromo também podem incluir alterações de personalidade, labilidade emocional, vertigem, e insônia.

Os sinais e sintomas da paresia sífilítica podem ser variados e são mais comuns em homens do que em mulheres. O período de incubação é geralmente de 5 a 25 anos. No início da doença, os sintomas são semelhantes aos de outras formas de demência, com diminuição gradual da memória e das funções cognitivas, aparecimento de irritabilidade, e um declínio na aparência pessoal. Com a progressão da doença, há piora da demência e aparecimento de sintomas psicóticos imitando quase todos os distúrbios psiquiátricos.

Tabes dorsalis também afeta homens com mais frequência. O período de incubação geralmente é de 5 a 25 anos, com o envolvimento de estruturas pupilomotoras e as raízes dorsais da medula espinhal. Manifestações iniciais são “dor relâmpago” em membros inferiores (que ocorre em 75 a 90% dos pacientes), parestesias, alterações pupilares e arreflexia. Com a progressão da doença, ataxia sensitiva afetando principalmente os membros inferiores torna-se uma característica proeminente. Há comprometimento da propriocepção e da sensação de vibração, o que resulta em uma marcha de base alargada e Sinal de Romberg positivo. Embora as anormalidades pupilares sejam relatadas em 70 a 94% dos pacientes, as clássicas pupilas de Argyll Robertson são relatadas em apenas 48 a 64%. A pupila é pequena, irregular e acomoda, mas não reage a luz. A mudança é normalmente bilateral.

Sífilis benigna tardia - A lesão essencial é a goma. O termo "benigno" implica que essas lesões raramente causam incapacidade física total ou morte, mas quando as lesões ocorrem em órgãos como o cérebro ou o coração, complicações graves podem acontecer. Os locais mais comuns de envolvimento são a pele, ossos e fígado. A goma desenvolve-se 1-46 anos após a cura das lesões secundárias, com a maioria ao final do 15<sup>o</sup> ano. As lesões de pele podem ser nodular, noduloulcerativa, ou ulcerada. As lesões ósseas são marcadas por periostite envolvendo os ossos do crânio, tíbia e clavícula, com características principais dor noturna e edema local.

### **Sífilis Congênita**

A sífilis não tratada pode afetar a gravidez, resultando em aborto espontâneo, morte fetal, parto prematuro ou morte perinatal. Prematuridade e baixo peso ao nascer foram relatados em 10 a 40% dos recém-nascidos de mães não tratadas. A sífilis congênita é também uma causa potencialmente tratável de hidropsia fetal não imune.

A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é de 70 a 100% para sífilis primária, 40% para sífilis latente precoce, e 10% para a doença latente tardia. Assim, quanto maior for o intervalo entre infecção e a gravidez, mais benigno é o resultado no RN (lei de Kassowitz). O recém-nascido infectado pode ser assintomático ou pode ter achados sutis de envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas. Manifestações pós-natais são divididas em estágios precoce e tardio; manifestações precoces ocorrem nos primeiros dois anos de vida, e tardias após essa faixa etária.

## **4.6 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da sífilis depende de achados clínicos, exame de material das lesões para treponema, e/ou testes sorológicos para sífilis. Microscopia de campo escuro é o principal método de diagnóstico para sífilis primária. Teste de anticorpo direto para *T.pallidum* (DFA-TP) foi também descrito, porém pouco usado.

Os testes sorológicos continuam a ser a pedra central para o diagnóstico laboratorial da sífilis secundária latente e terciária. Estes se dividem em não treponêmicos e

treponêmicos, e nenhum deles sozinhos são suficientes por si só para o diagnóstico. Os testes não treponêmicos são úteis para o screening, enquanto os treponêmicos são utilizados para confirmar o diagnóstico.

Testes não treponêmicos incluem o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e o RPR (Rapid Plasma Reagin), ambos modificações da reação original de Wasserman. Embora estes testes sejam amplamente disponíveis e relativamente baratos, são limitados pela sua falta de sensibilidade na sífilis precoce e tardia; e por reações falso-positivas; questões associadas como aumento da idade, gravidez, dependência de drogas, malignidade, e as doenças auto-imunes, tais como o lúpus eritematoso sistêmico, bem como infecções virais (particularmente o vírus Epstein-Barr e vírus de hepatite), protozoários, ou a infecção por micoplasma.

Os testes treponêmicos incluem o FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test) e o teste de microhemaglutinação para *T.pallidum* (MHA-TP). Estes testes têm maior especificidade do que os testes não treponêmicos e são usados como testes confirmatórios após um teste não treponêmico reativo. Resultados falso-positivos são raros, mas têm sido relatados em associação com a doença mista do tecido conjuntivo, outras doenças auto-imunes, infecções virais, e a gravidez.

Não há um padrão-ouro para o diagnóstico de neurosífilis; este é geralmente baseado em uma combinação de testes sorológicos positivos, anormalidades do LCR: elevação na contagem de células e proteínas, ou um VDRL do LCR reativo. Duas ou mais anormalidades no LCR são geralmente consideradas compatíveis com o diagnóstico de neurosífilis. O VDRL do LCR tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade para o diagnóstico (30 a 78%) em neurosífilis. As indicações para a realização de uma punção lombar em pacientes com sífilis incluem sinais/sintomas neurológicos ou oftalmológicos; sífilis terciária (por exemplo, aortite, goma, ou irite); falha do tratamento; infecção concomitante pelo HIV se o RPR for >1:32 ou se houver sinais ou sintomas neurológicos; e sífilis congênita.

O diagnóstico da sífilis na gravidez é mais freqüentemente feito por triagem sorológica na primeira visita pré-natal. Atualmente é recomendado que todas as gestantes sejam rastreada através de um teste não treponêmico no início da gravidez. Em áreas de

alta prevalência e em pacientes considerados de alto risco, o teste deve ser realizado também por duas vezes durante o terceiro trimestre.

O diagnóstico da sífilis congênita depende de uma combinação de critérios radiográficos, exame físico, sorológicos e de microscopia direta. Um caso confirmado é definido como ocorrendo num bebê em quem *T.pallidum* é identificado em amostras a partir de lesões, placenta, material do cordão umbilical, ou autópsia. Um caso presuntivo é aquele cuja mãe não foi tratada ou foi inadequadamente tratada no parto; ou que tem um teste treponêmico reativo para a sífilis e um dos seguintes: evidência de sífilis congênita no exame físico ou em raio-X de ossos longos, elevada contagem de células ou nível de proteína (sem outra causa aparente) no LCR, ou FTA-ABS positivo.

#### 4.7 TRATAMENTO

As recomendações atuais para o tratamento da sífilis são resumidas no Quadro 2.

Quadro 2 – Tratamento da sífilis de acordo com estágio.

| Stage  | Treatment <sup>a</sup> in:  |   |
|--|---|---|
|  | Patients not allergic to penicillin   | Patients allergic to penicillin <sup>f</sup>  |
| Primary, secondary and early latent syphilis (<1 yr)                     | Benzathine penicillin G, 2.4 mU i.m. in a single dose<br>Children: Benzathine penicillin, 50,000 U/kg i.m., to a maximum of 2.4 mU  | Doxycycline, <sup>d</sup> 100 mg p.o. bid for 2 wk<br><i>or</i><br>Tetracycline, 500 mg p.o. qid for 2 wk<br><i>or</i><br>Erythromycin, <sup>e</sup> 40mg/kg/day (max 500 mg/dose) p.o. in divided doses for 14 days<br><i>or</i><br>Ceftriaxone, 1 g daily for 8–10 days |
| Late latent (> 1 yr) or latent syphilis of unknown duration <sup>f</sup> | Benzathine penicillin G, 7.2 mU i.m., given as three doses of 2.4 mU i.m. each at 1-wk intervals<br>Children: Benzathine penicillin, 150,000 U/kg i.m., to a maximum of 7.2 mU, divided and given as three equal doses at 1-wk intervals  | Doxycycline, <sup>d</sup> 100 mg p.o. bid for 4 wk <i>or</i><br>Tetracycline, 500 mg p.o. qid for 4 wk  |
| Late syphilis <sup>g</sup> (gumma or cardiovascular syphilis, not neuro) | Benzathine penicillin G, 7.2 mU i.m., given as three doses of 2.4 mU i.m. each, at 1-wk intervals   | Doxycycline, <sup>d</sup> 100 mg p.o. bid for 4 wk <i>or</i><br>Tetracycline, 500 mg p.o. qid for 4 wk  |
| Neurosyphilis, including syphilitic eye disease <sup>h</sup>             | Aqueous crystalline penicillin G, 18–24 mU daily, administered as 3–4 mU i.v. every 4 h for 10–14 days<br><i>or</i> Procaine penicillin, 2.4 mU i.m. daily, <i>plus</i> probenecid, 500 mg p.o. qid, both for 10–14 days  |   |
| Congenital syphilis <sup>i</sup>   |   |   |
| <1 mo old  | Aqueous crystalline penicillin G, 100,000–150,000 U/kg/day, administered as 50,000 U/kg/dose i.v. every 12 h for the first 7 days of life and every 8 h thereafter for a total of 10 days <i>or</i> Procaine penicillin, 50,000 U/kg/dose i.m. daily in a single dose for 10 days |   |
| >1 mo old  | Aqueous crystalline penicillin G, 200,000–300,000 U/kg/day i.v., administered as 50,000 U/kg every 4–6 h for 10 days  |   |

Apesar de *T.pallidum* não ter desenvolvido qualquer tipo de resistência mensurável à penicilina, tem havido relatos de persistência do organismo no humor aquoso, LCR e ouvido interno apesar do tratamento com os regimes recomendados. Resistência *in vitro* à eritromicina tem sido descrito em um único estudo isolado de infecção por *T.pallidum* em uma paciente alérgica à penicilina que falhou com o tratamento usando eritromicina. Norgard e Miller relataram a identificação de um plasmídeo no *T.Pallidum* sugerindo que o organismo tem o potencial genético para desenvolver resistência aos antibióticos, mas estes resultados não foram confirmados ou reproduzidos.

Os antibióticos utilizados, bem como a dosagem e duração do tratamento, são dependentes da fase da sífilis. Penicilina oral não é utilizada devido a níveis inadequados na corrente sanguínea. Embora outros antibióticos tenham sido usados, eles são alternativas de segunda linha, em decorrência da menor ação bactericida, absorção variável, preocupações com a adesão do paciente e eficácia diminuída, especialmente em mulheres grávidas.

A cura da sífilis depende não só do efeito do antibiótico, mas também da integridade da resposta imune do hospedeiro.

#### 4.8 REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

A reação de Jarisch-Herxheimer (J-H) foi observada pela primeira vez por Jarisch em 1895 e por Herxheimer em 1902, após o uso de mercúrio, mas já foi descrito com outros tratamentos. Um grande estudo mostrou que a reação J-H ocorreu mais frequentemente após o tratamento com penicilina do que com eritromicina ou tetraciclina. Tem sido relatada sua ocorrência em 30 a 70% dos pacientes com sífilis precoce, 43 a 55% das crianças com sífilis congênita, 45% das gestantes com sífilis, e 2% dos pacientes com neurosífilis. A causa não é totalmente compreendida, mas a liberação de lipoproteínas do *T.pallidum*, em decorrência da ação bactericida da antibioticoterapia, com ativação da cascata inflamatória é o indutor provável deste fenômeno clínico. Também descrito como "choque terapêutico", a reação é uma exacerbação local e sistêmica de qualquer fase da sífilis que esteja em tratamento. Por exemplo, um cancro primário pode tornar-se edemaciado, a linfadenopatia pode aumentar, ou uma erupção secundária pode tornar-se mais proeminente. Geralmente é acompanhada de febre, com reações ocorrendo dentro de 12h após o início do tratamento, e que se encerram dentro de 24h. Também são relatados cefaléia, faringite, mal-estar, mialgias, e leucocitose com linfopenia. Tratamento com analgésico e antipirético é útil para reduzir qualquer desconforto. Essa reação não parece ser modificada pelo pré-tratamento com anti-histamínico ou a utilização de pequenas doses iniciais de penicilina. A corticoterapia talvez reduza a incidência de reações febris associadas com a reação J-H, mas desde que aquela reação não costuma produzir morbidade significativa, o uso rotineiro de esteróides não é indicado.

#### **Resposta sorológica ao tratamento**

Na ausência de um "teste de cura" microbiológico, os pacientes tratados para sífilis são monitorados por testes não-treponêmicos quantitativos. Como um guia geral, os

doentes com sífilis precoce e congênita devem repetir os testes sorológicos com 1, 3, 6, 12 e 24 meses após o tratamento; enquanto aqueles com doença tardia (excluindo neurosífilis) devem ser vistos com 12 e 24 meses. Pacientes com neurosífilis devem ser revistos clinicamente, e acompanhamento com exame do LCR deve ser feito a cada 6 meses durante os primeiros dois anos ou até que o líquido normalize. A resolução da pleocitose em geral ocorre nos primeiros seis meses, ao passo que o título do VDRL no LCR (se inicialmente elevado) deve declinar em quatro vezes dentro de 1 ano. É importante salientar que o título do VDRL no líquido pode levar anos para negativar. Em adição ao follow-up de 1, 3, 6, 12 e 24 meses após o tratamento, pacientes infectados pelo HIV devem continuar a serem monitorizados com uma periodicidade anual. Quando os títulos dos testes não-treponêmicos caem adequadamente, de acordo com a tabela 3, o paciente é considerado curado. Títulos persistentemente elevados ou um aumento maior ou igual a 4 vezes sem reinfeção sugere falha do tratamento, e necessidade de reavaliação.

Brown *et al.* demonstraram que, após o tratamento, o título de VDRL diminuiu aproximadamente quatro vezes em 3 meses e oito vezes em 6 meses, nos pacientes com sífilis primária ou secundária. A resposta sorológica daqueles tratados com a eritromicina foi inferior à conseguida com penicilina ou a tetraciclina.

Quadro 3- Resposta sorológica esperada

| Disease stage | Decrease in nontreponemal titer at: |                     |                     |
|---------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
|               | 6 mo posttreatment                  | 12 mo posttreatment | 24 mo posttreatment |
| Primary       | 4-fold <sup>b</sup>                 | 6-fold              | 8-fold              |
| Secondary     | 6-fold                              | 8-fold              |                     |
| Early latent  |                                     | 4-fold              |                     |

## 5 SÍFILIS SECUNDÁRIA

O quadro clínico da sífilis primária raramente apresenta dificuldade no diagnóstico, sendo estes prontamente sugeridos pelo quadro clínico e achados familiares para a maioria dos médicos. A sífilis secundária, no entanto, tende a ser subdiagnosticada, em virtude do seu amplo espectro de manifestações e envolvimento multissistêmico. Isso produz atraso no início do tratamento, com maior chance de desenvolvimento de sequelas, além de maiores gastos em investigações diagnósticas desnecessárias.

Esse estágio da sífilis, como anteriormente citado, é caracterizado pelo envolvimento muco-cutâneo e multissistêmico. Aparece em média após 6 semanas da cura espontânea do cancro primário, entretanto as duas lesões podem coexistir em aproximadamente 30% dos pacientes. Em muitos casos ainda, particularmente entre os homossexuais, pode não haver relato de lesão primária.

Sua duração é de, em média, 2 – 6 semanas, sendo o paciente altamente infectante durante esse período. Em 20 – 25% dos pacientes não tratados irão ocorrer recidivas no período de 2 – 4 anos, mais frequentemente com lesões orais e anogenitais. Na história natural da doença, ocorre cura espontânea dessas lesões e um período latente assintomático se segue.

A sífilis secundária tem várias manifestações: mucocutânea, sistêmica, neurológica, hepática, gastrointestinal, pulmonar, renal e músculo-esquelética.

### 5.1 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Achados comuns incluem mal-estar, febre, anorexia, perda de peso, cefaléia e faringite. Febre prolongada de origem desconhecida pode ocorrer. Outros achados sistêmicos são esplenomegalia, adenopatia generalizada (incluindo epitroclear) e envolvimento da medula óssea. A biópsia de linfonodo tipicamente mostra uma hiperplasia folicular reativa, inespecífica, que pode se estender para a medula e se

assemelha-se ao linfoma folicular. A biópsia de medula óssea pode mostrar uma impressão impressionante, embora inespecífica, plasmocitose.

## 5.2 MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS

As manifestações mucocutâneas são uma das primeiras e, facilmente reconhecidas, característica de lues secundária; ocorrendo em 80% dos casos. As lesões de pele são geralmente simétricas, pruriginosas e não bolhosas; e podem progredir através de quatro etapas. Lesões maculares salmão-rosa ou vermelhas que podem ser visíveis apenas sob uma luz brilhante ou após banho quente. Lesões maculopapulares (as “sífilides papuloescamosas”), se assemelham a psoríase, mas envolvem palmas das mãos e plantas dos pés. Lesões papulares induradas que podem evoluir para necrose e formação de pústulas. Em raros casos, pode ocorrer a chamada sífilis maligna praecox, caracterizada por numerosas lesões nodulares e pustulosas em tronco, extremidades e mucosa oral. Evoluem, ao longo de vários meses, para grandes ulcerações necróticas.

As lesões de mucosas podem tomar diversas formas. Condiloma lata aparece em áreas úmidas e intertriginosas, tais como a área anogenital. Começam como pápulas erosivas que podem se coalescer; ou se tornarem hipertrofiadas, com aspecto de couve-flor. Placas mucosas, acinzentadas em uma base eritematosa, aparecem nos lábios, língua, mucosa oral, faringe, amígdalas, intróito vaginal ou glande do pênis. Elas têm bordas elevadas, arredondadas e são indolores. Todas as lesões de mucosas são altamente contagiosas e tendem a recorrer uma ou mais vezes em pacientes não tratados.

## 5.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Achados neurológicos da sífilis secundária incluem meningite aguda, perda auditiva neurossensorial, irite, uveíte anterior, neurite óptica e paralisia de Bell.

Embora as anormalidades do líquido cefalorraquidiano em pacientes assintomáticos e com sífilis secundária possam ser encontradas em até 25% dos casos, a meningite aguda está presente em apenas 1% a 2%. O envolvimento meníngeo pode ocorrer durante a erupção inicial, durante a recaída mucocutânea ou sem rash. Quando a meningite se desenvolve pode assumir uma de quatro formas: (1) meningite asséptica com cefaléia, náuseas, vômitos, febre baixa e meningismo, (2) meningite sífilítica aguda com sinais neurológicos focais e meníngeos, como convulsões, afasia e hemiparesia; (3) meningite sífilítica aguda basilar com sinais meníngeos e paralisia assimétrica de nervos cranianos, especialmente do III, VI, VII e VIII, e (4) hidrocefalia aguda sífilítica com papiledema.

Perda auditiva neurossensorial, aguda e progressiva, pode ocorrer em 20% dos pacientes com meningite aguda pela sífilis. Outras neuropatias cranianas podem estar associadas.

Irite e uveíte anterior são caracterizadas por fotofobia, dor ocular e ingurgitamento de vasos sanguíneos esclerais. Neurite óptica, com redução acentuada da visão e edema da cabeça do nervo óptico, ocorre em até a 11% dos pacientes com lues secundária.

Achados liquóricos do envolvimento meníngeo incluem pleocitose linfocítica (100 a 1.000 células mononucleares/ $\mu$ L), nível de proteína elevado (50 a 200 mg/dl), baixo nível de glicose (em 50%) e testes positivos de VDRL. Espiroquetas estão presentes no LCR em 15% a 20% dos casos. Um teste VDRL reativo numa amostra de líquido é indicativo de infecção ativa do sistema nervoso central. Em pacientes com lues secundária e sem evidência clínica de envolvimento neurológico, a punção lombar com exame do líquido cefalorraquidiano não precisa ser feita de rotina se, após o tratamento com penicilina, o VDRL se tornar negativo ou houver queda e manutenção de baixos títulos dentro 12 a 24 meses. Por outro lado, uma amostra de fluido cefalorraquidiano deve ser examinada se: o VDRL não negativar ou cair em quatro vezes dentro de 12 meses de terapia; se o VDRL reduzir seus títulos e em seguida aumentar em quatro vezes ou mais; ou se sinais clínicos de recidiva mucocutânea ocorrer apesar do tratamento. Nestas circunstâncias, é indicado o retratamento para falha ou reinfecção, e o esquema utilizado vai depender do resultado do LCR: se anormal, é indicado o tratamento para a neurosífilis.

Ao contrário de sífilis terciária de longa data, a meningite da sífilis secundária geralmente responde completamente à penicilina. Papiledema pode exigir vários meses para responder, contudo. A perda auditiva é reversível com uso precoce de penicilina e corticosteróide.

#### 5.4 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

O envolvimento gastrointestinal pode assumir diversas formas, incluindo gastropatia, proctite e hepatite.

Gastropatia sífilítica provavelmente ocorre transitoriamente em muitos pacientes que têm lues secundárias. Como um distúrbio persistente ocorre em menos de 1% dos casos. Os achados clínicos são semelhantes aos da doença ulcerosa péptica, mas não respondem ao seu tratamento padrão.

Há quatro fases endoscopicamente observadas: 1) fase ulcerativa; 2) fase ulceronodular; 3) nodular-constritiva com uma deformidade característica em ampulheta; 4) fase com infiltração fibrosante, cuja deformidade em "garrafa de couro" se assemelha à linite plástica. A biópsia mostra ulcerações rasas e superficiais com infiltração de células plasmáticas de predomínio monocítico, além de endarterite e panflebite. As espiroquetas podem ser encontradas nas colorações da prata ou na imunofluorescência. Ambos, sintomas e alterações radiológicas, resolvem-se com a antibioticoterapia.

O diagnóstico da proctite sífilítica exige um elevado índice de suspeita. As lesões anais e retais ocorrem após o coito anal, e são vistos com mais frequência entre pacientes do sexo masculino homossexuais. Os sintomas da dor retal à defecação, descarga anal mucóide e presença de sangue vivo nas fezes podem mimetizar aqueles das hemorróidas. A proctoscopia, no entanto, revela uma lesão irregular, endurecida com bordas elevadas e várias ulcerações menores. A biópsia mostra um infiltrado mononuclear, vasculite e, em alguns casos, espiroquetas. A lesão responde

rapidamente à penicilina.

Hepatite sífilítica, caracterizada por uma disfunção hepática leve e hepatomegalia, pode ocorrer em até 10% dos pacientes com sífilis secundária. Sintomas incluem mal-estar, anorexia, febre e calafrios. A icterícia é rara. Achados laboratoriais mostram discreta elevação da bilirrubina e transaminases e elevação desproporcional da fosfatase alcalina, atingindo valores até dez vezes o normal. A biópsia hepática geralmente mostra preservação da arquitetura hepática normal, mas pode mostrar hepatite granulomatosa ou necrose hepática focal com infiltrado mononuclear inespecífico. O achado de arterite proliferativa e flebite pode fornecer uma chave para o diagnóstico. A coloração pela prata pode mostrar espiroquetas. Uma repetição da biópsia pode mostrar a resolução completa de todas as alterações já com dois meses após a antibioticoterapia.

## 5.5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

O envolvimento pulmonar ocorre em 1% a 12,5% nos estudos com autópsia; sendo mais comum em casos de sífilis terciária. Quando sintomáticos, os pacientes se apresentam com bronquite ou pleurite. Raios-X de tórax mostram múltiplos infiltrados nodulares, frequentemente em bases pulmonares; que apresentam completa resolução após o tratamento com penicilina.

## 5.6 MANIFESTAÇÕES RENAIAS

Nefropatia sífilítica, embora rara, pode tomar uma de várias formas. Proteinúria leve e transitória ocorre em alguns pacientes; em outros, é visto um quadro clássico de síndrome nefrótica. Finalmente, glomerulonefrite hemorrágica aguda com hematúria macroscópica, azotemia e hipertensão têm sido também relatada.

A biópsia renal revela hiperplasia e proliferação de células endoteliais e

mesangiais. À microscopia eletrônica é visto fusão dos processos podocitários e depósitos densos subepiteliais na membrana glomerular. A imunofluorescência demonstra deposição de IgG, C3, e complexo antígeno-anticorpo anti-treponema ao longo da membrana basal glomerular. Em alguns casos, treponemas têm sido encontrados.

O prognóstico é excelente. Há relatos de remissão espontânea, caso contrário, o tratamento, com penicilina conduz a uma rápida recuperação. Não foram relatados casos de doença renal crônica nesses pacientes.

## 5.7 MANIFESTAÇÕES MUSCULO-ESQUELÉTICAS

Queixas músculo-esqueléticas estão presentes em até um terço dos pacientes com sífilis secundária.

Periostite sífilítica e osteomielite são menos comuns na forma secundária do que na sífilis terciária ou congênita. Os sintomas podem ser localizados ou de dor óssea difusa, particularmente noturna, aliviada pelo movimento e agravada pelo calor. No exame físico encontramos edema localizado ou sensibilidade. Raios-X podem apresentar elevação periosteal, lesões líticas ou fratura patológica. Os lugares mais comuns de envolvimento incluem o crânio (osso frontal), a cintura escapular (clavícula distal) e os ossos longos (tíbia anterior).

Poliartrite simétrica não migratória pode ocorrer de três a 12 semanas na fase secundária. A poliartrite mais comumente envolve o joelho, tornozelo, articulação esternoclavicular, punho, metacarpo e interfalângiana proximal. O exame físico mostra dor e espessamento sinovial e, em alguns casos, derrame articular. O líquido sinovial, em tais casos, mostra uma ligeira resposta inflamatória com 5.000 a 15.000 leucócitos por  $\mu\text{l}$ . A biópsia sinovial evidencia sinovite leve com inflamação aguda e crônica e congestão vascular.

A tenossinovite subaguda envolve punhos e tornozelos e se apresenta com edema da

bainha do tendão sem eritema, calor ou dor. Gonorreia deve ser excluída em tais casos, já que ambas as doenças venéreas podem ser causar, e serem contraídas simultaneamente.

Todas as síndromes músculo-esqueléticas resolvem rapidamente após o tratamento com penicilina.

## 6 ACOMETIMENTO RENAL NA SÍFILIS SECUNDÁRIA

A incidência de sífilis primária e secundária aumentou 34% ao longo da década 90, atingindo os níveis mais altos desde 1949. Esse acréscimo na incidência levou a um aumento no número de casos de doença renal sifilítica, uma entidade, que apesar de rara, é conhecida desde o século XVIII em todas as suas formas de apresentação: desde uma proteinúria transitória e leve à Síndrome Nefrótica franca, associado à GN por lesão mínima, membranosa, proliferativa difusa ou mesmo rapidamente progressiva.

Embora o envolvimento renal pela sífilis seja infrequente, a proteinúria é provavelmente a manifestação mais comum. A incidência de albuminúria em pacientes com lues varia de 0,3% entre 4.000 pacientes com sífilis secundária em um estudo (Thomas et.al, 1946) a 8% nos pacientes estudados por Herrman e Marr, sendo a síndrome nefrótica encontrada em 0,3% desses pacientes (Herrman e Marr, 1935); além de 7% naqueles com sífilis terciária.

O sintoma predominante da doença renal é a presença de edema, tipo anasarca, caracterizando assim a chamada Nefrose Sifilítica, onde a hematúria é discreta ou ausente, não sendo constantes a HAS e a insuficiência renal. Por outro lado, a Síndrome Nefrótica pode, em alguns casos, vir acompanhada de uma ou mais características nefríticas, tais como hematúria (que raramente é macroscópica), HAS e uremia.

O padrão da eletroforese de proteínas é aquele da Síndrome Nefrótica, com  $\gamma$ -globulina normal ou mesmo aumentada, devido ao marcado aumento dos níveis de IgM. A eletroforese urinária revela uma proteinúria não seletiva. O quadro 4 resume as manifestações clínicas da doença renal sifilítica.

Quadro 4 - Manifestações clínicas da doença renal sífilítica

---

**Proteinuria (Most Common)**  
**Nephrotic Syndrome**  
**Acute Nephritic Syndrome**  
**Rapidly Progressive Glomerulonephritis**  
**Nephrotic Syndrome With Acute Renal Failure**  
**Chronic Progressive Renal Failure Secondary to Renal  
 Gumma**

---

Bhorade et. al, em 1971 elaboraram critérios para o diagnóstico da nefropatia sífilítica, sendo necessário o preenchimento de todos esses critérios:

- Quadro clínico de sífilis secundária;
- Elevação na reação Wassermann de 0 para 12 como indicativo de infecção recente;
- Remissão espontânea da Síndrome Nefrótica, acelerada pelo tratamento com penicilina;
- Nenhum sinal de outra doença renal.

Em geral as manifestações da síndrome nefrótica estão presentes antes do tratamento com a penicilina e se resolvem após sua instituição. Entretanto há relato de caso (Suskind, 1973) em que essa síndrome se desenvolveu após a antibioticoterapia. Fica interrogado se nesse contexto não poderia se tratar de uma reação de Herxheimer renal, quadro também descrito por Scott e Clarck (1946).

Como mostrado no quadro 5, os achados patológicos descritos foram: GN membranosa, proliferativa mesangial e endotelial, rapidamente progressiva e lesão mínima; além de goma renal e amiloidose na sífilis tardia. Desses o mais comum é o padrão membranoso, com depósitos subepiteliais e intramembranosos ocasional.

Quadro 5 – Achados patológicos na doença sífilítica renal

---

**Immune-Complex Glomerulonephritis**  
**Membranous nephropathy (most common)**  
**Mesangial proliferative glomerulonephritis**  
**Postinfectious endocapillary proliferative glomerulonephritis**  
**Rapidly progressive glomerulonephritis with crescents**  
**Minimal change disease with acute renal failure secondary to interstitial edema**  
**Renal gumma**  
**Amyloid renal disease**

---



À microscopia ótica, o aspecto histológico encontrado com maior frequência é o de uma glomerulonefrite com proliferação mesangial difusa, às vezes segmentar. Pode ocorrer também proliferação de células endoteliais. Em alguns casos, é encontrada proliferação extra capilar que, quando acentuada, formam crescentes típicos e adesões capsulares. A proliferação é acompanhada de espessamento irregular da membrana basal do glomérulo, formando espículas localizadas na face subepitelial da membrana. Foram também descritos quadros histológicos de glomerulonefrite proliferativa mesangial pura, endo e extra capilar com crescentes e extramembranosa pura. Alguns autores não encontraram alterações glomerulares à microscopia ótica, mas tão somente alterações intersticiais e tubulares. Essas alterações são bastante frequentes e se traduzem por infiltrado inflamatório do tipo linfoplasmocitário e de leucócitos polimorfonucleares; de moderada a grande intensidade, chegando, às vezes a comprimir os túbulos renais. Tal fato pode ser traduzir clinicamente com oligúria e lesão renal aguda. (Fujimura, 1981).

Na imunofluorescência os depósitos mais comuns são de IgM e IgG ao longo da membrana basal glomerular, com padrão granular. Alguns autores encontraram também IgA e complemento, principalmente C3, e às vezes fibrina. Ocasionalmente, depósitos de imunoglobulinas foram também localizados em áreas de proliferação mesangial. Esses depósitos imunes contendo inclusive anticorpos específicos contra *T. pallidum* ajudam a corroborar a patogênese por imunocomplexo para o acometimento renal pela sífilis, conforme discutido mais adiante (Fujimura, 1981; Hunte, 1991).

Os dados da literatura mostram que à microscopia eletrônica ocorre fusão intensa dos processos podais das células epiteliais das alças capilares, observando-se a presença de depósitos densos, subepiteliais na membrana basal das alças glomerulares, correspondendo à localização das espículas observadas à microscopia ótica. Alguns autores encontraram aumento moderado da matriz mesangial. Às vezes, os depósitos densos são encontrados também em localização intramembranosa, isto é, incorporados à membrana basal glomerular ou em posição subendotelial ou dentro do mesângio (Fujimura, 1981).

A patogênese da lesão renal na sífilis foi questão de muita controvérsia no passado. Vários pesquisadores referiram o achado de espiroquetas no interstício renal e nos túbulos contorcidos proximais, sugerindo que a lesão renal seria secundária à invasão do parênquima renal pelo *T. pallidum*, lesando diretamente as estruturas, sobretudo os túbulos. Outros sugeriram que a síndrome nefrótica representaria uma reação de hipersensibilidade às drogas potencialmente nefrotóxicas ou uma reação de Jarish-Herxheimer, em virtude de alguns relatos de aparecimento dessa síndrome após a instituição do tratamento. Mais recentemente, publicações baseadas no estudo de biópsias renais mostraram que a lesão é glomerular e devida a deposição de imunocomplexos (IC) nas paredes dos capilares glomerulares. Braunstein *et al* (1970) identificaram depósitos eletrodensos na membrana basal glomerular contendo complemento  $\gamma$ G2 cadeias pesadas e  $\lambda$  cadeias leves. Churg (1968) também identificou depósitos eletrondensos na parede do capilar glomerular em crianças com sífilis e síndrome nefrótica.

Ainda nesse contexto, sabe-se que quando C1q-BA (C1q binding-activity) e AC (anti-complementarity) podem ser demonstrados, se aceita a presença de IC circulantes (Mowbrag *et al*, 1973; Nydegger *et al*, 1974). A presença simultânea de C1q-BA, AC e depósitos densos nos glomérulos falam a favor do papel central de IC circulantes na patogênese da nefropatia sífilítica. Esses IC também podem ter importância no aparecimento de lesões hepáticas e de pele na lues secundária. Solling *et al* (1978) demonstraram ainda grande variação nos níveis de C1q-BA e AC durante o período de tratamento com penicilina. Uma explicação pode ser a lise irregular dos treponemas em resposta à antibioticoterapia, o que resulta em níveis flutuantes de complexos antígeno-anticorpo (AG-AC). Outra possibilidade é que os IC possam estar

presentes apenas intermitentemente na circulação. Fato esse corroborado pelo seu achado somente em uma porcentagem dos pacientes.

Como exposto acima, a localização glomerular subepitelial dos depósitos de imunoglobulinas e complemento permite inferir que a doença renal da sífilis pode ser causada por IC circulantes solúveis. O dano glomerular, e sua consequente interferência em sua função, ocorrem como resultado da reação inflamatória induzida por esses complexos AG-AC aderidos à membrana basal. Essa inflamação é mediada pela cascata do complemento, polimorfonucleares, sistema de coagulação e provavelmente outros mecanismos. O desenvolvimento de GN por IC é dependente do grau de exposição aos antígenos e da resposta dos anticorpos. A morfologia das lesões se correlaciona com a aparente duração da exposição dos antígenos.

No entanto, a patogênese imunológica da doença renal e a relação causal entre o *T. Pallidum* a GN sífilítica só puderam ser comprovadas após a identificação do antígeno do treponema, em associação a seu anticorpo específico, nos depósitos de IC. Gamble *et al* (1975) demonstraram a presença desses anticorpos específicos. Usando técnicas de imunofluorescência indireta, Touville *et al* (1976) demonstraram a presença de antígenos treponêmicos nesse depósitos.

O tratamento desses casos pode ser feito com penicilina benzatina G 100.000ui/Kg, repetida em 1 ou 2 semanas; ou penicilina procaína G 1000.000ui/Kg/d por 10 dias. Em geral a SN nesse cenário tem um bom prognóstico. Em séries de casos o intervalo entre iniciar o tratamento e desaparecimento da proteinúria varia de 2 a 6 meses.

Com a erradicação do antígeno é esperado a cura clínica e histológica, uma vez que os glomérulos não apresentam dano irreversível. Entretanto a reversibilidade está relacionada ao tipo, gravidade e duração do insulto inicial, além da presença ou não de mecanismos que perpetuem o processo de doença. Exposição prolongada resulta em dano glomerular severo e irreversível. Biópsias renais de seguimento após terapia foram feitas em poucos pacientes. Naqueles em que há melhora clínica as biópsias mostram resolução da hiperplasia mesangial, dos depósitos e spikes da membrana basal glomerular e da podocitopatia. Já nos pacientes que persistem com anormalidades renais, são vistos hialinização glomerular ou hiperplasia

mesangial.

Assim, o diagnóstico e tratamento precoce e adequado são curativos, porém se forem atrasados podem resultar em dano renal irreversível.

## 7 CONCLUSÃO

A Síndrome nefrótica é caracterizada por um aumento na permeabilidade capilar glomerular para proteínas, especialmente albumina, que em última análise conduz à proteinúria suficiente para exceder a capacidade de síntese hepática. A resultante hipoalbuminemia e queda da pressão oncótica gera o substrato à formação do edema generalizado.

As causas mais comuns da síndrome nefrótica incluem o dano glomerular não imunológico, tais como a partir do diabetes mellitus e amiloidose, e danos imunológicos de doenças tais como o lúpus eritematoso sistêmico, neoplasia oculta (incluindo tumores hematológicos e sólidos), medicamentos (especialmente ouro e penicilamida), glomerulopatias renais primárias (doença de lesão mínima, glomeruloesclerose focal, nefropatia membranosa, e glomerulonefrite rapidamente progressiva), além de algumas doenças infecciosas, como malária e endocardite bacteriana subaguda. Imunocomplexos dentro dos glomérulos, identificados por imunofluorescência, são característicos destas doenças.

Dados epidemiológicos recentes mostram um importante aumento nas doenças sexualmente transmissíveis; em particular a sífilis primária e secundária a partir da década de 80. Nesse contexto, seus testes sorológicos devem fazer parte da investigação para o diagnóstico diferencial da SN. Tal fato ganha importância tanto como forma de cura para essa enfermidade, como no auxílio do controle da sífilis.

## REFERENCES

1. AKCAY A, *et al.* **Update on the diagnosis and management of acute kidney injury.** Int J Nephrol Renovasc Dis. 2010;3:129-40.
2. BAGSHAW SM, *et al.* **A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients.** Nephrol Dial Transplant. Fev, 2008. 23:1569-1574.
3. BENTLEY ML, *et al.* **Acute kidney insufficiency in the critically ill.** J Pharm Pract. Fev, 2011. 24(1):61-9. Revisão.
4. BUCUVIC EM, *et al.* **Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda.** Rev Assoc Med Bras 2011; 57(2):158-163.
5. CREYGHTON WM, *et al.* **Acute renal failure caused by Klebsiella pneumoniae pyelonephritis.** Clin Nephrol. Nov 2001;56(5):391-3
6. CRUZ DN, *et al.* **Acute kidney injury: classification and staging.** Contrib Nephrol. 2010;164:24-32. Revisão
7. HEYMAN SN, *et al.* **Asymptomatic group-B streptococcal pyelonephritis: an unusual cause of acute renal failure.** Nephron. 1997;75(2):243-4.
8. HOSTE EA, *et al.* **Epidemiology of acute kidney injury.** Contrib Nephrol. Abril, 2010;165:1-8.
9. HUSAIN S. *et al.* **Acute kidney injury from pyelonephritis in an elderly man: case report.** Int Urol Nephrol. Set, 2011;43(3):925-8.
10. JONES BF, *et al.* **Acute renal failure due to acute pyelonephritis.** Am J Nephrol. 1991;11(3):257-9
11. KAVAZ A, *et al.* **Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria.** Acta Paediatr. Março, 2012- 101.
12. KIM WY, *et al.* **A Comparison of Acute Kidney Injury Classifications in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock.** Am J Med Sci. Jan, 2012, 18.
13. KOOMAN JP, *et al.* **Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure?** Neth J Med. Nov, 2000;57(5):185-9. Revisão.
14. KRISHNAMURTHY S, *et al.* **Pyelonephritis Presenting with Severe Acute Renal Failure.** Indian Journal of Pediatrics, Volume 75—Set, 2008.
15. LORENTZ WB, *et al.* **Acute renal failure due to pyelonephritis.** Nephron. 1990;54(3):256-8.

16. MANDELBAUM T, *et al.* **Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria.** Crit Care Med. Dez, 2011. 39(12):2659-64.
17. MEHTA P, *et al.* **Incidence of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children.** Indian Pediatr. Jan, 2011.
18. MEIER P, *et al.* **Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury.** Clin J Am Soc Nephrol. Set, 2011. 6(9):2215-25.
19. NAHAR A, *et al.* **Pyelonephritis and acute renal failure.** Am J Med Sci. Agosto, 2004;328(2):121-3
20. NOUJOURD K, *et al.* **An unusual case of dramatic acute bilateral pyelonephritis with systemic bacterial dissemination caused by uropathogenic Escherichia coli.** Nephrol Dial Transplant. Jan, 2006. 21: 1423–1426
21. NUNEZ JE, *et al.* **Acute renal failure secondary to acute bacterial pyelonephritis.** Nephron. 1992;62(2):240-1.
22. OSTERMANN M, *et al.* **Challenges of defining acute kidney injury.** QJM. Março, 2011. 104(3):237-43.
23. RICCI Z, *et al.* **Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria.** Nat Rev Nephrol. Abril, 2011. 7(4):201-8. Revisão.
24. RUIZ NJ, *et al.* **Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network.** Journal of Critical Care. 2011. 26; 206-212.
25. SÖYLEMEZOĞLU O, *et al.* **Acute renal failure due to acute pyelonephritis.** Int Urol Nephrol. 1995;27(2):137-9
26. SQUALLI TH, *et al.* **Severe Renal Failure in Acute Bacterial Pyelonephritis: Do not Forget Corticosteroids.** Saudi J Kidney Dis Transpl. Fev, 2010. 21;118-122.
27. THOMPSON C, *et al.* **Suppurative bacterial pyelonephritis as a cause of acute renal failure.** Am J Kidney Dis. Out,1986; 8(4):271-3
28. TURNER ME, *et al.* **Acute renal failure secondary to pyelonephritis.** Pediatrics. Maio 1996; 97(5):742-3.
29. WOODROW G, *et al.* **Asymptomatic acute pyelonephritis as a cause of acute renal failure in the elderly.** Postgrad Med J.Set, 1993; 69, 211 -213.
30. WOOLLEY PD, *et al.* **Acute renal failure due to bacterial pyelonephritis.** Br J Urol. Dez, 1986; 58(6):733.

31. YADLA M. *et al.* **Acute bilateral non-obstructive bacterial pyelonephritis with acute kidney injury in the elderly: role of non-invasive studies in its diagnosis.** *Int Urol Nephrol.* Set 2011;43(3):919-23.
32. ZHOU J, *et al.* **Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: A retrospective, multicenter study in critically ill patients.** *Nephrology (Carlton).* Maio, 2012;17(4):330-7