



## Resistência do *treponema pallidum* frente ao tratamento convencional da sífilis

Resistance of *treponema pallidum* to conventional treatment of syphilis

Resistencia del *treponema pallidum* al tratamiento convencional de la sífilis

Marília Dias de Souza Lopes<sup>1</sup>, Melyssa Sousa Carvalho<sup>2</sup>, Carla de Almeida Silva<sup>1</sup>, Thaynara Lorrane Silva Martins<sup>3</sup>, Grazielle Rosa da Costa e Silva<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as evidências científicas quanto a resistência do *Treponema pallidum* ao tratamento convencional da Sífilis. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada na pergunta norteadora: quais as evidências científicas dos mecanismos de resistência ao tratamento convencional da sífilis? Utilizou-se as bases de dados SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo o período de 2014 a 2024 com as palavras-chave “Sífilis”, “Resistência às Penicilina” e “Farmacorresistência Bacteriana”. **Resultados:** Do total de estudos encontrados (n= 63), 19 foram na BVS, 38 na PubMed e 6 na Scielo. Ao final, 5 artigos foram selecionados para leitura completa. Observou-se que a resistência relatada ocorre principalmente devido a cepas resistentes, alergias e aversões a medicamentos promovendo dificuldade terapêutica no momento atual e com repercussões futuras na saúde pública. **Considerações finais:** Os artigos apontam a necessidade de ampliar as opções terapêuticas para o tratamento da Sífilis devido à resistência antimicrobiana.

**Palavras-chave:** Sífilis, Resistência às penicilina, Farmacorresistência bacteriana.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the scientific evidence regarding the resistance of *Treponema pallidum* to conventional treatment of Syphilis. **Methods:** This is an integrative review of the literature based on the guiding question: what is the scientific evidence of resistance mechanisms to conventional syphilis treatment? The SciELO, Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases were used, covering the period from 2014 to 2024 with the keywords “Syphilis”, “Penicillin Resistance” and “Bacterial Pharmaco-resistance”. **Results:** Of the total number of studies found (n= 63), 19 were in the VHL, 38 in PubMed and 6 in Scielo. In the end, 5 articles were selected for full reading. It was observed that the reported resistance occurs mainly due to resistant strains, allergies and aversions to medications, promoting therapeutic difficulties at the current time and with future repercussions on public health. **Final considerations:** The articles point to the need to expand therapeutic options for the treatment of Syphilis due to antimicrobial resistance.

**Keywords:** Syphilis, Penicillin resistance, Bacterial pharmaco-resistance.

<sup>1</sup> Faculdades Integradas da América do Sul (INTEGRA), Caldas Novas - GO.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas - TO.

<sup>3</sup> Centro Universitário Sul-Americano, Goiânia - GO.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la evidencia científica sobre la resistencia de *Treponema pallidum* al tratamiento convencional de la Sífilis. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura basada en la pregunta orientadora: ¿cuál es la evidencia científica de los mecanismos de resistencia al tratamiento convencional de la sífilis? Se utilizaron las bases de datos SciELO, Pubmed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), abarcando el período de 2014 a 2024 con las palabras clave “Sífilis”, “Resistencia a la penicilina” y “Farmacorresistencia bacteriana”. **Resultados:** Del total de estudios encontrados (n= 63), 19 estaban en la BVS, 38 en PubMed y 6 en Scielo. Al final, se seleccionaron 5 artículos para lectura completa. Se observó que las resistencias reportadas ocurren principalmente por cepas resistentes, alergias y aversiones a medicamentos, promoviendo dificultades terapéuticas en el momento actual y con repercusiones futuras en la salud pública. **Consideraciones finales:** Los artículos señalan la necesidad de ampliar las opciones terapéuticas para el tratamiento de la sífilis por resistencia a los antimicrobianos.

**Palabras clave:** Sífilis, Resistencia a la penicilina, Farmacorresistencia bacteriana.

## INTRODUÇÃO

A sífilis possui uma longa e documentada história na humanidade, com registros que remontam a vários séculos. É considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), causada pelo agente etiológico *Treponema pallidum*. Essa IST é caracterizada por diversas manifestações clínicas e pode progredir pelos estágios primário, secundário e terciário (BRASIL, 2019a). Além disso, a sífilis pode ser classificada como adquirida ou congênita, recente ou tardia, e sintomática ou latente (ANDRADE HB E PASSOS MRL, 2023). Apresenta um amplo espectro clínico, impondo desafios à saúde pública devido ao longo período de incubação e à complexidade na interpretação dos resultados dos testes sorológicos (SADOGHI B, et al., 2022).

O agente etiológico, ou seja, a bactéria causadora, é exclusiva do ser humano e é denominada *Treponema pallidum subsp. pallidum*, comumente referida como *Treponema pallidum* (TP). Ela é conhecida por sua forma espiralada, semelhante a uma espiroqueta em forma de saca-rolhas. O agente pertence ao gênero *Treponema*, da família *Treponemataceae*, que inclui quatro espécies patogênicas (AVELLEIRA JCR E BOTTINO G, 2006).

Além disso, esse patógeno é destruído por altas temperaturas e pela ausência de umidade, o que o torna incapaz de sobreviver por muito tempo fora do organismo hospedeiro (AVELLEIRA JCR E BOTTINO G, 2006). Portanto, são necessárias condições específicas para a infecção, como o contato próximo ou íntimo. O *Treponema pallidum* infecta a pele ou as mucosas por meio de micro lesões causadas pelo ato sexual, atingindo inicialmente o tecido subcutâneo, nesse local, estimula a migração de polimorfonucleares, que são posteriormente substituídos por células dendríticas e linfócitos T CD4, formando a lesão característica da sífilis: o cancro duro (ANDRADE HB E PASSOS MRL, 2023).

A inoculação do agente ao organismo ocorre por penetração direta da bactéria através de pequenos ou minúsculos fragmentos cutâneos ou lesões da mucosa, depois de invadirem as espiroquetas multiplicam-se localmente e se disseminam por meio dos vasos linfáticos e por via hematogênica, atingindo todos os tecidos do corpo produzindo lipoproteínas que permitem a evasão do sistema imune e causam a destruição local dos tecidos (SADOGHI B, et al., 2022). A resposta imunitária causa lesão no ponto de inoculação, e quando ocorre a disseminação sistêmica, formam-se complexos imunitários que podem se acumular em diversos órgãos. Enquanto a imunidade humoral não oferece proteção, a imunidade celular age de forma mais demorada, permitindo que o *Treponema Pallidum* se reproduza e sobreviva por períodos prolongados no organismo (AVELLEIRA JCR E BOTTINO G, 2006).

A transmissão pode ocorrer por contato sexual (sífilis adquirida), seja de forma genital, orogenital ou anogenital. Além disso, também pode acontecer fora do contexto sexual, por meio de contato cutâneo direto, transmissão vertical (sífilis congênita) e, raramente, por transfusão de sangue ou acidentes ocupacionais

(ANDRADE HB E PASSOS MRL, 2023). A transmissão da sífilis (adquirida) ocorre por contato sexual desprotegido, quando uma pessoa saudável entra em contato direto com uma pessoa infectada pela bactéria *Treponema pallidum* durante atividades sexuais, através de fluidos corporais como sangue, secreção vaginal ou peniana.

A sífilis congênita, por sua vez, acontece quando o *Treponema pallidum*, presente na corrente sanguínea da gestante, se dissemina rapidamente para a placenta, por meio da passagem das espiroquetas, em qualquer fase da gestação. Essas espiroquetas podem penetrar na corrente sanguínea do feto, podendo ocorrer também durante o parto e, em casos raros, por lesões mamilares durante o aleitamento materno (PEELING RW, et al., 2023). As manifestações clínicas da sífilis estão interligadas aos estágios e ao tempo de infecção, alternando conforme as características clínicas, imunológicas e histopatológicas, como ocorre na sífilis primária, secundária e terciária, intercaladas por períodos de latência.

Na fase primária, aparece o cancro duro no momento da inoculação, que é indolor, com bordas regulares, sem prurido, ardência ou exsudato. Após um período de incubação de cerca de 10 a 90 dias (geralmente de 3 a 4 semanas), desenvolve-se uma úlcera dérmica no local de entrada, geralmente nos órgãos genitais, podendo também surgir nas áreas perianal e anal. Na mulher, a lesão pode ocorrer na parte interna da vagina, e como não há dor, pode passar despercebida ou ser de difícil identificação (SADOGHI B, et al., 2022).

Em seguida, ocorre a fase secundária, caracterizada por febre, linfadenopatia (ínguas) e erupções na pele, geralmente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, sem prurido. Os sintomas podem ser confundidos com viroses ou reações alérgicas, e há a possibilidade de transmissão para outras pessoas caso não haja tratamento. Esse estágio está associado a uma maior carga de *Treponema pallidum* no sangue e nos tecidos, com possibilidade de envolvimento de órgãos, especialmente o fígado, podendo ocasionar a sífilis hepática (SADOGHI B, et al., 2022).

Aproximadamente 10% a 30% dos pacientes não tratados desenvolvem sífilis terciária após um período de latência de até 10 anos. Em princípio, o estágio terciário está associado ao envolvimento de órgãos, mas geralmente não é contagioso. As lesões típicas incluem manifestações cutâneas, ósseas, cardiovascular e comprometimento do sistema neurológico. Além disso, podem ocorrer alterações como aneurismas, lesões cutâneas, lesões oculares e até mesmo a neurosífilis terciária, que pode se desenvolver entre 10 e 30 anos após a infecção (SADOGHI B, et al., 2022).

Desta forma, podemos considerar que a infecção por Sífilis é considerada um importante problema de saúde pública no Brasil. Em 2019, foram notificados aproximadamente 150 mil casos confirmados, o que equivale a uma taxa de incidência de 72,8 casos por 100 mil habitantes, posteriormente em 2022 detectou-se um novo aumento em 99,2 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2023b). A maior parte desses casos ocorreram em indivíduos de 20 a 29 anos, representando 36,2% do total (DOMINGUES LT, et al., 2021).

Portanto, desde 2010, é classificada como uma infecção de notificação obrigatória. Os dados mostram curvas extremamente altas de crescimento, mesmo sendo curável com tratamento relativamente barato e disponível na rede pública. Dados divulgados em abril de 2020 pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças (ECDC) mostram que quase 34.000 casos de Sífilis foram registrados na Europa em 2018. Os homens tinham nove vezes mais probabilidade de serem afetados do que mulheres na faixa etária de 25 a 34 anos, sendo quase 70% dos casos em homens que fazem sexo com homens (HSH) (SADOGHI B, et al., 2022).

O perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos por Sífilis, bem como o impacto da doença, quando associada à transmissão ocorre principalmente entre homens (65, 16%) e mulheres (34, 84%), na faixa etária de 15 a 49 anos, ou seja, 12 público adulto jovem. Tal aumento no número das notificações ao longo da série histórica atribui-se ao número de casos que se multiplicaram e a melhoria das ações da vigilância epidemiológica para identificação e abordagem dos eventos suspeitos da doença reduzindo conseqüentemente, o número de sub registros (SOUZA BSO, et al., 2018). Este aumento pode ser atribuído a vários fatores, incluindo educação sexual inadequada, acesso limitado a unidades de saúde, prática de relações sexuais desprotegidas e resistência ao antibiótico utilizado no tratamento da Sífilis.

Além disso, fatores sociais como o descrédito e a falta de conscientização também desempenham um papel crucial na compreensão dos casos no território nacional (DOMINGUES LT, et al., 2021). Considerando os dados epidemiológicos e a elevação, o tratamento pode se tornar desafiador, visto que a população ainda desacredita no impacto das Infecções Sexualmente Transmissíveis e o estigma associado pode gerar resistência às formas de tratamento (BRASIL, 2023b).

Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a resistência aos antibióticos é hoje uma das maiores ameaças à saúde global, à segurança alimentar e ao desenvolvimento humano havendo o risco de afetar qualquer pessoa, independentemente da idade ou país de moradia. Assim, podemos entender que essa resistência influencia na eficácia da penicilina benzatina, fármaco utilizado para cura da Sífilis (TAPIA CAL, 2019). Percebe-se, portanto, que um dos motivos para o aumento dessa doença é o desenvolvimento de mecanismos de resistência aos antibióticos existentes, o que torna o tratamento desafiador.

Ademais, a origem dessa resistência ainda gera dúvidas, mas há indícios de que interferência genética e práticas sociais, como automedicação, posologia incorreta, uso inadequado, doses insuficientes ou interrupção prematura do tratamento, possam estar envolvidos (DOMINGUES LT, et al., 2021). Assim, é essencial explorar tratamentos terapêuticos alternativos, visando disseminar informações consolidadas até o momento sobre o tratamento seguro da Sífilis e os desafios enfrentados. Diante desse cenário, o objetivo do trabalho foi analisar as evidências científicas da resistência ao *Treponema pallidum* ao tratamento convencional da Sífilis.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, considerada um método para identificar, sintetizar e analisar amplamente dados de artigos de outros autores, selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão para definição do tema e questão de pesquisa (DANTAS HLL, 2022).

A questão norteadora para a pesquisa foi: Quais as evidências científicas dos mecanismos de resistência ao tratamento convencional da Sífilis? (Etapa 1). O levantamento dos estudos foi realizado nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed com filtros de ano de publicação entre 2014 a 2024. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com os seguintes operadores booleanos: "(Sífilis) AND (Resistência às Penicilinas) OR (Resistência a Penicilina) AND (Farmacorresistência Bacteriana) OR (Resistência Bacteriana a Antibióticos) OR (Resistência Bacteriana a Drogas) OR (Resistência Bacteriana a Fármacos) OR (Resistência Bacteriana a Medicamentos)" e Medical Subject Headings (Mesh): "Syphilis AND Penicillin Resistance AND Drug Resistance, Bacterial" (Etapa 2).

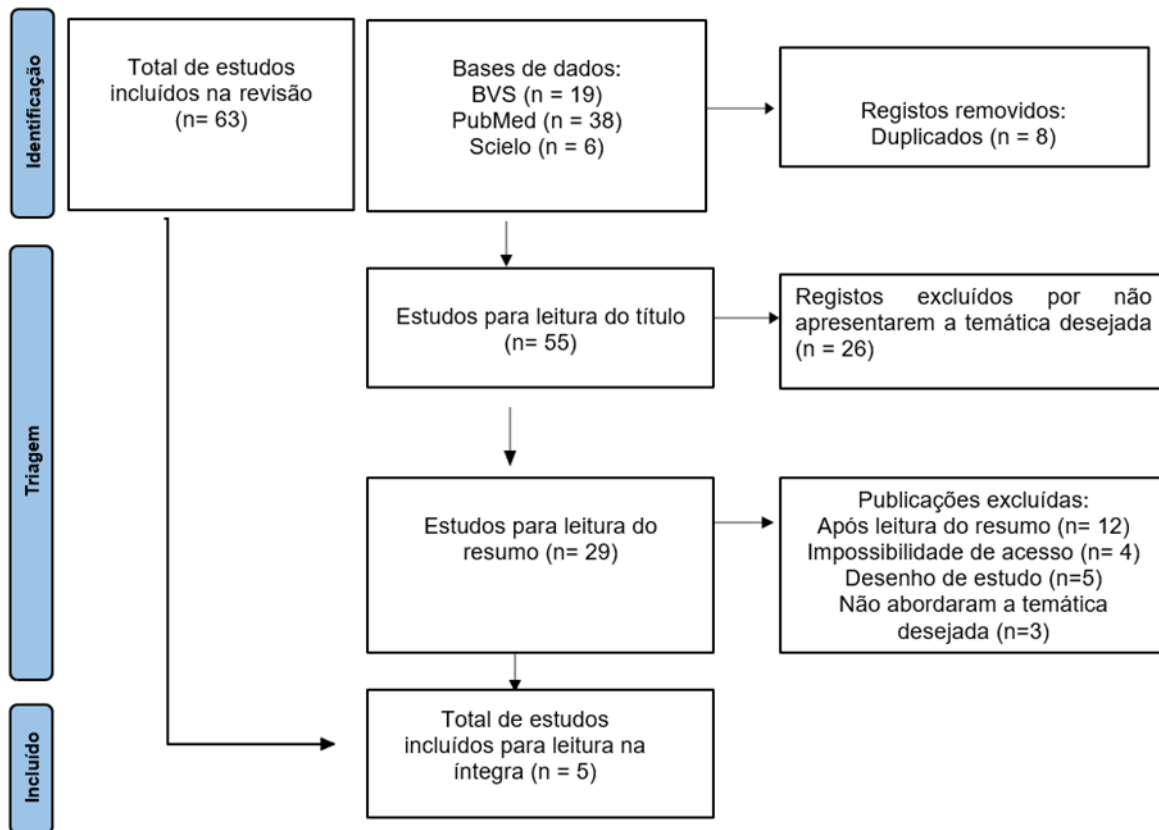
Em seguida os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados para garantir a relevância e qualidade das publicações selecionadas, incluindo artigos nos idiomas português, inglês e espanhol que abordam a temática desejada. Excluíram-se trabalhos de conclusão de curso (TCC), dissertações, teses, documentos jurídicos, jornais e revisões integrativas (Etapa 3).

Os títulos e resumos das publicações encontradas foram analisados quanto à relevância conforme os critérios estabelecidos. Em seguida os estudos pertinentes foram selecionados para leitura completa e análise detalhada, conduzida por uma abordagem qualitativa (Etapa 4 e 5). Após a leitura na íntegra dos artigos que compuseram a amostra final, os dados foram organizados no Microsoft Office. As variáveis foram apresentadas de forma descritiva em quadro, permitindo interpretações e comparações entre os resultados dos artigos selecionados (Etapa 6).

## RESULTADOS

Foram identificados 63 estudos nas bases de dados. Destes, 8 foram excluídos por duplicidade, 26 após a leitura do título e 24 após a leitura do resumo, resultando em 5 artigos para compor esta revisão integrativa. As etapas percorridas para a busca e seleção dos artigos estão apresentadas na (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos para revisão integrativa.



Fonte: Lopes MDS, et al., 2024.

Dentre os estudos selecionados todos apresentaram abordagem qualitativa, foram realizados no Brasil, Europa e China, e o ano de publicação variou entre 2014 a 2024. As características principais dos estudos incluídos: título, autores, ano de publicação, metodologia, resultados e conclusão são apresentadas no (Quadro 1).

**Quadro 1** - Características dos estudos incluídos.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	De Souza RO, et al. (2019)	Estudo comparativo. O estudo utilizou ferramentas de bioinformática, como BLASTn, BLASTx e RGI, para identificar genes de resistência a antibióticos no <i>Treponema pallidum</i> , examinando 43 cepas em diferentes países. A partir dos alinhamentos, foi possível identificar genes de resistência a antibióticos para cada cepa, como vanG, adeJ, mexI, tetB (P), smeS, mecC, tetT, vgaB, clbA e CRP, que conferem resistência a beta-lactâmicos, macrolídeos e antibióticos aromáticos usados no tratamento da Sífilis. O estudo identificou genes resistentes a diferentes classes de antibióticos, incluindo os betalactâmicos, sugerindo a necessidade de considerar outras opções de tratamento em casos de falha ou recorrência, com base em testes de sensibilidade.
2	Tantalo LC, et al. (2023).	Sistema de cultivo in vitro para <i>Treponema pallidum</i> . Foram testadas diferentes concentrações de antibióticos em culturas in vitro de <i>Treponema pallidum</i> , utilizando três cepas distintas (SS14, UW330B e Chicago C) para a inoculação nas placas e realização dos testes com antibióticos. A cepa SS14 foi empregada em todos os ensaios antimicrobianos, enquanto as cepas UW330B e Chicago C foram utilizadas exclusivamente nos testes com azitromicina. Os resultados dos compostos demonstram que penicilina, doxiciclina e ceftriaxona possuem potencial eficácia contra a Sífilis. Todos foram capazes de inibir o crescimento do <i>Treponema pallidum</i> e reduzir sua viabilidade, após exposição de treponemas subcultivados em meio sem a



		presença de antibióticos. O estudo destaca desafios na produção e administração, especialmente em áreas rurais na qual muitas vezes não têm profissionais especializados em administrar injeções intramusculares de penicilina e armazenar adequadamente o medicamento. O cenário acima mencionado oferece um argumento convincente para esforços de pesquisa com intuito de ampliar as opções terapêuticas para a Sífilis.
3	Lu H, et al. (2015)	Sistema de cultivo in vitro para <i>Treponema pallidum</i> . O estudo utilizou a tecnologia de PCR para detectar a mutação 23S rRNA A2058G em <i>Treponema pallidum</i> em 109 amostras de pacientes com Sífilis. O teste foi realizado por meio de análise molecular e de DNA amplificado de <i>Treponema pallidum</i> isolado de 109 pacientes. Dentre esses pacientes, 82 foram diagnosticados com sífilis primária e 27 com sífilis secundária. O ensaio revelou que 104 amostras apresentavam mutação A2058G nos genes 23S rRNA (95,4%). A análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição dos amplicons de PCR das amostras representativas indicou que o <i>Treponema pallidum</i> em 104 dos pacientes era resistente à azitromicina, enquanto nos cinco restantes era sensível. A penicilina continua sendo o tratamento padrão para a Sífilis, mas a escassez do medicamento no país levou à consideração de novas opções como azitromicina, doxiciclina, tetraciclina, ceftriaxona e eritromicina. No entanto, o estudo concluiu que a azitromicina não é eficaz, pois pacientes tratados com ela mostraram resistência ao tratamento, devido a mutação A2058G nos genes 23S rRNA.
4	Mi HF, et al. (2023)	Estudo multicêntrico de caso-controle. O estudo acompanhou pacientes com Sífilis tratados com penicilina benzatina antes, durante e após 12 meses do tratamento. Cerca de 10-20% dos pacientes não apresentaram uma redução adequada nos níveis de anticorpos, indicando falha no tratamento. Foram identificadas variações genéticas específicas, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes do <i>Treponema pallidum</i> , relacionados à resistência à penicilina, incluindo os genes TPANIC_0500, TPANIC_0760 e TPANIC_0705, especialmente nas cepas da Linhagem 3 (TPANIC_0500). Conclui-se que a penicilina é o principal tratamento para a Sífilis, mas 10-20% dos pacientes com Sífilis inicial não respondem bem devido a alterações genéticas. Recentemente descobriu-se uma proteína de membrana Tp47, possui atividade $\beta$ -lactamase e degrada a penicilina, ressaltando a necessidade de explorar outras opções de tratamento.
5	Ubals M, et al. (2024)	Ensaio multicêntrico, randomizado e controlado. Participaram 62 pessoas com diagnóstico positivo de Sífilis. Os participantes foram divididos em dois grupos: um recebeu penicilina benzatina (BPG) e o outro, linezolida. O estudo concluiu que uma dose única de linezolida pode ter sido insuficiente para tratar eficazmente a Sífilis, mas sugere que linezolida, com doses mais altas e tratamento prolongado, ainda apresenta vantagens sobre a penicilina e merece investigação adicional. O ensaio revelou limitações, como escassez de medicamentos e falta de alternativas à penicilina, indicando a necessidade de novos métodos. Embora a linezolida tenha mostrado resultados abaixo do esperado, ainda assim, apresenta vantagens sobre a penicilina, sugerindo a possibilidade de um futuro tratamento alternativo.

Fonte: Lopes MDS, et al., 2024.

Dos artigos incluídos na revisão, verificou-se que a penicilina benzatina permanece como o tratamento de primeira escolha para a Sífilis. No entanto, a presença de genes de resistência, mutações genéticas, reações adversas, alergias, escassez do medicamento e falhas no tratamento indicam a necessidade de explorar métodos alternativos.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados os dados coletados sobre a resistência do *Treponema Pallidum* para Sífilis, destacando-se os mecanismos de entrave nos métodos de tratamento versus a resistência bacteriana. Os resultados obtidos concordam com a hipótese de que a resistência medicamentosa hoje é considerada um dos principais desafios da saúde pública, visto que o alto índice de pessoas acometidas pela Sífilis está associado ao uso indiscriminado dos antibióticos ou ao uso inadequado.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) alerta que em 2050 haverá uma crescente no número de mortalidade devido à resistência frente as doenças existentes (BRASIL, 2019d). Observando o grande número de casos de Sífilis e associando aos resultados encontrados, a maioria dos artigos concordam que devido a variáveis, como: resistência, alterações genéticas do *Treponema pallidum*, desafios na produção e administração, principalmente nas zonas rurais, escassez da penicilina em países, alergia e aversão medicamentosa, é necessário a introdução de medicamentos terapêuticos alternativos para tratamento da Sífilis.

Segundo o autor Niriayo YL, et al. (2023) problemas relacionados ao uso de antibióticos levam ao surgimento de resistência, falha terapêutica, morbidade, mortalidade e gastos desnecessários com assistência médica. Ademais, a Organização Pan-Americana da Saúde declara que “A resistência antimicrobiana (RAM) põe em risco a eficácia da prevenção e do tratamento de um número cada vez maior de infecções por vírus, bactérias, fungos e parasitas”, como consequência os medicamentos se tornam ineficazes e as infecções persistem no corpo, consequentemente elevam o risco de propagação entre as pessoas.

Conforme Souza et al. (2019) foram encontrados genes de resistência a diferentes classes de antibióticos, como vanG, adeJ, mexI, tetB (P), smeS, mecC, tetT, vgaB, clbA e CRP, os quais conferem resistência a beta-lactâmicos, macrolídeos e antibióticos usados no tratamento da Sífilis. Segundo uma pesquisa realizada na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é necessária uma ferramenta de bioinformática para obtenção a respeito das alterações genéticas, identificando quais delas interferem no efeito dos medicamentos e quais reações provocam no organismo do paciente, de forma a apontar tratamentos mais personalizados.

Já a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alerta que o uso inadequado e excessivo de certos medicamentos, sem a devida avaliação, contribui para o avanço da resistência antimicrobiana. Com o tempo, os agentes causadores das doenças deixam de ser afetados, tornando os medicamentos menos eficazes, fato que resulta no prolongamento de enfermidades, aumento da mortalidade, internações hospitalares e na ineficiência de terapias preventivas. De forma agravante a essa problemática, segundo a OMS, mais de 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados e vendidos de forma inadequada, e mais da metade dos pacientes faz uso incorreto (BRASIL, 2021e).

Um ponto em comum entre os artigos incluídos é a necessidade da introdução de novas opções de antibióticos no tratamento da Sífilis, visto que a literatura nos mostra que medicamentos pertencentes a classe das penicilinas, como a metilicina antes, usada no tratamento da Sífilis, não são mais usadas, pois grande parte das cepas do microrganismo já apresenta genes de resistência a beta-lactamases, acarretando possibilidade a longo prazo de uma possível aplicação da resistência as penicilinas (TAPIA CAL, 2019). Outro exemplo, é o estudo de caso- controle realizado em Xangai na qual nos mostrou que pacientes tratados com azitromicina mostraram resistência ao tratamento, indicando que não é uma opção eficaz para Sífilis.

Vale ressaltar ainda a existência dos tratamentos alternativos para Sífilis. No caso de Sífilis recente pode-se fazer uso de doxiciclina 100 mg a cada doze horas por 15 dias, aumentado para 30 dias nos casos de forma tardia. Já na neurosífilis a alternativa ocorre com ceftriaxona endovenosa 2 gramas por 10 a 14 dias. Contudo, para gestantes a benzilpenicilina benzatina continua sendo a única medicação eficaz, sendo recomendada a dessensibilização em casos de reações alérgicas associadas (BRASIL, 2022c).

Os achados deste estudo contribuem para a saúde pública ao destacar os resultados quanto à resistência e outros mecanismos que podem estar impulsionando o aumento significativo de casos de Sífilis. Esses dados abrem novas perspectivas para estudos futuros e a exploração de métodos alternativos de tratamento que sejam eficazes e seguros, embora existam poucas evidências que suportem o surgimento de cepas de *Treponema pallidum* resistentes à penicilina, a ausência de evidências não descarta a possibilidade de que essa resistência venha a emergir.

O estudo limita-se pela restrição de estudos e metodologias voltadas para a temática, além da identificação exata dos fatores que podem ocasionar a resistência ao tratamento convencional. Acredita-se que o presente achado contribui para a conscientização dos profissionais da saúde, especialmente a enfermagem, visto que,

a população apresenta expectativa de vida mais elevada e a Sífilis apresenta comprometimento silencioso. Neste sentido, reiteramos a assistência e conhecimento da enfermagem em proporcionar cuidado eficiente e efetivo aos indivíduos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, espera-se que as reflexões e resultados apresentados possam contribuir para a saúde pública, de modo a disseminar e incentivar estudos futuros sobre a temática, principalmente sobre o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento da Sífilis. A experiência acumulada de diversos estudos, incluindo o presente estudo, oferece uma nova perspectiva valiosa para compreensão mais aprofundada da suscetibilidade do *Treponema pallidum* a medicamentos, com implicações significativas para a área da saúde.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a instituição Faculdades Integradas da América do Sul pela oportunidade de desenvolver este trabalho e pelos recursos disponibilizados durante a pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE HB e PASSOS MRL. Parte II: Etiologias de importância específica: Sífilis. In: Doenças infecciosas na emergência: diagnóstico e tratamento. Barueri São Paulo, 2022; 1: 292-300.
2. AVELLEIRA JCR e BOTTINO G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. Educação Médica Continuada. Rio de Janeiro, 2006; 81(2) 111-126.
3. BRASIL. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ MINAS. Pesquisa identifica alterações genéticas que causam resistência a medicamentos contra a tuberculose. Belo Horizonte. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023/view>. Acesso em 06 de novembro de 2023.
4. BRASIL. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Epidemia de sífilis. Rio de Janeiro, 2019a. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/doenca/sifilis>. Acesso em 05 setembro de 2023.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico de Sífilis: Secretaria de Vigilância em saúde. Brasília, 2023b. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022\\_isbn-1.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view). Acesso em 15 de novembro de 2023.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). Brasília, 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms>. Acesso em 02 de dezembro de 2023.
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resistência antimicrobiana é ameaça global, diz OMS. Rio de Janeiro, 2019d. Disponível em: <https://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisa-identifica-alteracoes-geneticas-que-causam-resistencia-a-medicamentos-contra-a-tuberculose/>. Acesso de 04 de janeiro de 2024.
8. BRASIL. ORGANIZAÇÃO PAN- AMERICANA DE SAÚDE. Resistência antimicrobiana Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em 20 de janeiro de 2024.
9. BRASIL. SECRETARIA DE SAÚDE- TO. Secretaria de Saúde alerta sobre uso irracional de medicamentos. Palmas, 2021e. Disponível em: <https://www.to.gov.br/saude/noticias/secretaria-de-saude-alerta-sobre-uso-irracional-de-medicamentos/3ht2tjism88n9>. Acesso em 02 de fevereiro de 2024.
10. DANTAS HLL, et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. Revista Científica de Enfermagem (RECIEN), 2022; 12(37): 334-345.
11. DE SOUZA RO, et al. Comparison of *Treponema pallidum* genomes for the prediction of resistance genes. J Biosci, 2019; 44(2): 34.
12. DOMINGUES LT, et al. *Treponema Pallidum*: Mecanismos De Resistência Aos Antibióticos. Revista Multidisciplinar em Saúde, 2021; 2(4): 11.



13. LOPES MDS, et al. Autoria própria. Caldas Novas-GO, 2024.
14. LU H, et al. High frequency of the 23S rRNA A2058G mutation of *Treponema pallidum* in Shanghai is associated with a current strategy for the treatment of syphilis. *Emerg Microbes Infect*, 2015; 4(2): 10.
15. MI HF, et al. Association between treatment failure in patients with early syphilis and penicillin resistance-related gene mutations of *Treponema pallidum*: Protocol for a multicentre nested case-control study. *Front Med*, 2023; 4(10): 1131921.
16. NIRIAYO YL, et al. Antimicrobial use related problems and determinants in surgical ward of Ethiopian tertiary hospital. *PLoS One*, 2023; 18(12): 296284.
17. PEELING RW, et al. Syphilis. *The Lancet*, 2023; 22402(10398): 336-346.
18. SADOCHI B, et al. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022; 21: 439-570.
19. SOUZA BSO, et al. Análise epidemiológica de casos notificados de sífilis. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica – (SBCM)*, 2018; 16(2): 94-98.
20. TANTALO LC, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*: an in-vitro study. *The Lancet*, 2023; 4(12).
21. TAPIA CAL. Resistencia a antibióticos: cuando nuestro armamento se torna ineficiente. *Revista Digital Universitária*, 2019; 20(5): 2-10.
22. UBALS M, et al. Oral linezolid compared with benzathine penicillin G for treatment of early syphilis in adults (Trep-AB Study) in Spain: a prospective, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2024; 24(34).