

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DE SÍFILIS RECENTE NA GRAVIDEZ

AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF THE EARLY SYPHILIS DURING PREGNANCY

Mauro RL Passos¹, Renato S Bravo², Nero A Barreto³, Renata Q Varella⁴,
Cláudio CC Santos⁵, Auri VS Nascimento⁶, Maurício H Morelli⁷

RESUMO

Os autores apresentam alguns casos, em que três gestantes portadoras de sífilis recente (sífilides papulosas) que apresentavam impossibilidade para o uso de penicilina G benzatina e foram tratadas com azitromicina 1g/semana por 3 semanas. Duas delas apresentavam fenômeno prozona na sorologia VDRL. Todas evoluíram para cura clínica e sorológica. Nenhum recém-nato apresentou sinais clínicos nem sorológicos de infecção sífilítica ou outro distúrbio até pelo menos três meses após o nascimento. Não ocorreram efeitos colaterais importantes.

Palavras-chave: sífilis, gravidez, azitromicina, tratamento

ABSTRACT

The authors present some cases in which pregnant patients with early syphilis (papular syphilides) presented impediments to the use of penicillin G benzathine and were treated with azithromycin 1g/week for 3 weeks. Two patients showed the prozone phenomenon at V.D.R.L serology. All evolved to clinical and serological cure. No showed clinical or serological signs of syphilitic infection or other abnormalities after birth. No important secondary effects were noted.

Key-words: Syphilis, pregnancy, azithromycin, treatment

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 13(2):33-38, 2001

INTRODUÇÃO

As primeiras notícias sobre a sífilis ocorreram ao final do século XV, na Europa. No início dos anos 1600 foi reconhecida a sífilis congênita, como uma síndrome distinta, relacionada à infecção do adulto. A transmissão placentária foi reconhecida no início dos anos 1900 quando testes sorológicos confirmaram que as mães, mesmo assintomáticas eram a fonte de infecção destas crianças.

Ao final da II Guerra Mundial houve uma disseminação da doença. No ano de 1947, houveram 106.000 casos nos Estados Unidos e declinando à seguir, com o tratamento de penicilina. Nos anos 60 houve também um recrudescimento da doença, atribuído a revolução sexual e também a uma redução nos fundos para programas já estabelecidos para o controle da DST.

Na década de 70 houve um declínio da doença e muitos casos ocorriam em homossexuais masculinos. Em 1980 há um dramático aumento de casos, principalmente em grandes centros urbanos e entre as minorias raciais. Mesmo em países desenvolvidos, a doença tem experimentado um importante aumento em sua frequência. Em 1988, nos EUA mais casos de

sífilis congênita foram, reportados aos Centers for Disease Control (CDC), do que em quaisquer dos 15 anos precedentes.

Nos anos de 1996/97, Baltimore, Maryland, apresentou as maiores taxas de sífilis primária e secundária entre as cidades americanas (CDC, 1990;1993).

Nos Estados Unidos, os relatórios sobre a doença, a análise do CDC, 1998 indica que a doença sofreu um declínio de 78,2% de 1992 a 1998 e estes números permanecem desproporcionalmente elevados no seu sudeste, nas minorias raciais (CDC, 1998; 1999).

No Brasil, a sífilis congênita passou a ser de notificação compulsória em 1986. O Ministério da Saúde, em 1993, baseando-se em estudos epidemiológicos, encontrou que 153.462 mulheres deveriam ser positivas ao exame do VDRL, e, assim, poderia dar à luz a 130.443 crianças com sífilis congênita, embora menos de 400 casos tenham sido notificados do mesmo período (Brasil, 1993; São Paulo, 1993).

No Hospital Santa Marcelina, São Paulo foi feito estudo para a determinação de sífilis materna e congênita, tendo como metodologia a resposta aos testes treponêmicos e não treponêmicos de 1.000 parturientes e seus respectivos conceptos. As amostras do sangue venoso da mãe, do recém-nato e do cordão umbilical foram testadas pelo método de VDRL. Os testes TPHA e ELISA (IgG, IgM) foram utilizadas para confirmar os resultados positivos: entre mães VDRL positiva foi feita a pesquisa de anticorpos anti-HIV. Foram encontrados 24 (2.4%) mães VDRL reativas, todas HIV negativas e, entre seus recém-nascidos 18 (1.8%) sangue de cordão umbilical e 19

¹ Prof. Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia/MIP/CMB/CCM-UFF – Setor de DST

² Prof. Doutor, Adjunto do Departamento Materno-Infantil/Faculdade de Medicina/CCM-UFF

³ Prof. Mestre, Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM-UFF

⁴ Médica Ginecologista Obstetra Especialista em DST pela UFF

⁵ Biólogo/Mestrando em Neurobiologia, Instituto de Biologia/UFF

⁶ Enfermeira, Especialista em DST pela UFF

⁷ Médico especializado em DST pela UFF

(1.9%) sangue venoso positivos. Não houve caso de reatividade nos recém-natos sem correspondente positividade materna.

Neste material, concluem os autores, o teste de VDRL pode ser utilizado na seleção dos casos de sífilis gestacional e congênita, um vez que neste estudo não houve maior sensibilidade diagnóstica através da utilização dos testes treponêmicos, que comparados entre si, mostraram-se semelhantes (Barsanti *et al.*, 1999).

Em estudo da Universidade Federal do Rio Grande do norte, com projeto intitulado Pró-natal, o levantamento da mortalidade infantil de perinatal, envolvendo 40.000 crianças, em um período de 2 anos, numa série de 39 necropsias de óbitos com idade inferior a 1 ano, viu-se que dos óbitos de causa específica (22%) eram por infecções, dentre as quais inculca-se um caso de sífilis congênita (Ramos *et al.*, 2000).

Por outro lado, a associação da sífilis à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), pode conduzir a uma evolução agressiva e, por vezes, fulminante das duas moléstias, trazendo grande preocupação à comunidade médica (Antonio *et al.* 1989; Ginsburg, 1993; São Paulo, 1993).

Embora tenhamos acentuado desenvolvimento da imunologia e do aparecimento de inúmeros exames específicos para a detecção de infecção pelo *T. pallidum*, o diagnóstico de sífilis (adquirida e congênita) continua fortemente alicerçado no teste VDRL. Isto é, devido à alta sensibilidade (70% na sífilis primária, 99-100% na sífilis secundária e 70-80% na terciária) alta especificidade na sífilis congênita (até 98%) (Camargo, 1988; Bitencourt apud Camargo, 1995; Farhat apud Guinsburg, 1995). Este exame ainda apresenta uma facilidade de execução, menor custo e, têm sido indicado por vários organismos mundiais de saúde, como excelente opção como triagem.

Ainda oferece a possibilidade de ser usado como acompanhamento dos casos tratados, avaliando a cura (Picherting, 1985; Starling, 1994).

Os testes treponêmicos são confiáveis na determinação de uma infecção sífilítica, presente ou passada, visto que, eles, normalmente, não se negativam, mesmo após a total cura da infecção, permanecendo positivos por toda a vida do paciente (Stoll *et al.*, 1993; Stoll, 1994). Entretanto, o tratamento precoce pode prevenir a soropositividade e também negatizar reações já positivas (Hart, 1986), não servem para o acompanhamento de cura dos pacientes, mas para a confirmação de infecção inespecífica positiva ou ainda, quando se suspeitar de resultado negativo falso em exame não treponêmico (Starling, 1994). De simples realização e de baixo custo, TPHA não necessita de leitura em microscópio fluorescente, tem alta sensibilidade e especificidade. A técnica ELISA é de fácil realização e de possível automatização, diminuindo assim, as chances de erros, tem por vantagem a determinação de anticorpos da classe IgG e IgM (Jaffe, 1975; Alpert, 1986; Feigin apud Gutman, 1986; Stoll, 1994; Obiseasa e Ahmed, 1999).

No Reino Unido o rastreio pré-natal para a sífilis é uma rotina. A prevalência da sífilis, atualmente é muito baixa e questionou-se então da real necessidade deste tipo de procedimento, comparando-se custos e benefícios. Epidemiologicamente, foi detectado 40 gestantes/ano que necessitam de tratamento de sífilis, ou seja, de cada 18.602 mulheres rastreadas apenas uma necessita de tratamento. Concluem os autores pela necessidade de manutenção do programa de rastreio pré-natal (Connor e Robert, 2000).

Em outro estudo epidemiológico no Reino Unido, de 1994-7, medindo a incidência de sífilis detectada na gravidez e sífilis congênita, os autores concluem que a transmissão congênita

ainda está ocorrendo e que há de necessidade ainda da manutenção de rígido controle pré-natal (Hurtig *et al.*, 1998).

Infecção sífilítica na grávida usualmente resulta em aborto, parto prematuro ou em um feto infectado congenitamente (Schwartz *et al.*, 1995). O risco de transmissão diminui com o avançar da sífilis materna, mas na fase latente (assintomática), o risco vertical está em torno de 30 a 60% (London, s.d).

A doença manifesta-se como infecção em múltiplos órgãos, podendo acarretar alterações neurológicas, músculo-esquelética e mesmo a morte quando o feto não é adequadamente tratado. Entre as manifestações clínicas da sífilis congênita, a obstrução intestinal e sangramento retal são fatos incomuns. Aqui, os autores apresentam um caso de uma criança com VDRL positivo que desenvolveu obstrução intestinal incompleta e sangramento retal. Na laparotomia via-se reação inflamatória de íleo terminal, cujo estudo histopatológico demonstrou alterações compatíveis com ileíte sífilítica (Ajayi *et al.*, 1999). Os sinais clínicos da doença são manifestados até 2 anos após o nascimento, sendo que na maioria das vezes, revendo-se a literatura nos últimos 30 anos, apresentam-se em torno de 3-4 meses de vida. Na Universidade de Witwatersrand, Johannesburg, há relato de um caso de sífilis congênita cujos sinais só estiveram presentes aos 8 meses de vida, o que levou a um retardo do diagnóstico (Simmank e Pittifor, 2000).

Apesar da subnotificação, a taxa conhecida de mortalidade por sífilis congênita no Brasil variou de 70 a 100 por milhão de nascidos vivos, no período de 1979 a 1990, e estima-se em 40% a mortalidade perinatal.

A infecção do feto estaria na dependência do estado da doença na gestante, ou seja, quanto mais recente a infecção materna, mais treponemas estão circulantes e, portanto, mais grave será o comprometimento fetal. O risco de acometimento fetal varia de 70% a 100%, dependendo da fase de infecção na gestante e do trimestre da gestação. Essas considerações justificam a necessidade de testar, sistematicamente, no mínimo, duas vezes na gestação (início do pré-natal e na 30 semana), e no momento de sua internação hospitalar (parto ou curetagem pós-aborto). A realização do teste para sífilis (VDRL, RPR) no início do terceiro trimestre permite o tratamento materno até 30 dias antes do parto, intervalo mínimo necessário para que o recém-nascido seja considerado tratado intra-útero.

Quanto ao diagnóstico, na gestação, alguns dados clínicos sugerem a possibilidade de sífilis: abortamento tardio (após o quarto mês), natimortos, hidropisia fetal e parto prematuro. O diagnóstico laboratorial é realizado pelo VDRL, RPR e FTA-Abs.

No que se refere à conduta, em nosso meio, o Ministério da Saúde recomenda o seguinte:

- gestantes tratadas requerem o surgimento sorológico quantitativo mensal durante a gestação, devendo ser novamente tratadas, mesmo na ausência de sintomas, se não houver resposta ou se houver aumento de pelo menos duas diluições na titulação do último título de VDRL (Ex.: 1:2 para 1:8);
- as gestantes com história comprovada de alergia à penicilina (evento raro no caso da penicilina benzatina) devem ser tratadas com eritromicina na forma de estearato, 500mg V.O de 6/6 horas, por 15 dias para sífilis recente, e por 30 dias para a sífilis tardia;
- notificação da sífilis pelo SINAM;

- considerar a associação entre as DST e a infecção pelo HIV. Fazer o aconselhamento pré-teste e oferecer a realização de sorologia anti-HIV;
- orientar a abstenção das relações sexuais até a conclusão do tratamento e o desaparecimento dos sintomas (quando presentes); não sendo possível, orientar o uso do preservativo, que deve ser mantido após o tratamento, em todas as relações sexuais (Brasil,2000).

As recomendações do CDC são 2.4 milhões de unidades IM de penicilina G benzatina para a sífilis primária, secundária e latente precoce (< 1 ano). Mulheres com sífilis latente tardia (dúvida quanto ao tempo ou > 1 ano) deverão ser tratadas com 7.2 milhões de unidades IM de penicilina G benzatina no período de 3 semanas. Embora seja um esquema efetivo, nas pacientes com sífilis secundária há um alto risco de falha do tratamento fetal (Alexander *et al*, 1999)

Derivada da classe dos macrolídeos da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A, a azitromicina é o primeiro antibiótico da classe denominada de "azalídeos". Quimicamente constitui a 9 - deoxo - 9^a - metil - homoeritromicina. Foi descoberta por pesquisadores na croácia e posteriormente desenvolvida nos Estados Unidos da América. A azitromicina é um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. De mecanismo similar ao da eritromicina, inibe a síntese de proteínas por ligar-se à fração 50s do ribossoma, impedindo a fixação do RNA transportador, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas.

Apresenta estabilidade em meio ácido, permitindo administração por via oral, com biodisponibilidade aproximada de 37-40%, ampla distribuição pelo corpo, com tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática de 2-3 horas. Sua meia vida sérica é de 14-20 horas, enquanto nos tecidos mantêm-se por até 60 horas, o que permite sua utilização em dose única diária. Quando administrada juntamente com refeições reduz sua biodisponibilidade em no mínimo 50%. Portanto, é indicado seu uso 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. É pouco metabolizada, eliminando-se em 72% sob forma natural, ativa; principalmente pela via intestinal (50% da dose absorvida).

A azitromicina é ativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Treponema sp.* e *Mycobacteria sp.* Em comparação à eritromicina, tem ação menos potente contra cocos e bacilos Gram-positivos e mostra-se mais eficaz contra vários microrganismos Gram-negativos, indicada no tratamento de infecções respiratórias causadas por *Haemophilus influenzae* e *Bordetella pertussis*, infecções dermatológicas onde estão envolvidos *Streptococcus sp.* e *Staphilococcus sp.*, infecções urogenitais causadas por *Chlamydia sp.* e *Mycoplasma sp.*, sífilis, uretrites gonocócicas.

Habitualmente é bem tolerada, sendo os efeitos colaterais referidos até 8% dos pacientes em uso da droga, usualmente de pequena intensidade, relacionados a queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos) (Tavares, 1996).

O presente estudo tem por objetivo relatar casos de gestantes que apresentavam quadro de sífilis recente que foram tratadas com azitromicina.

METODOLOGIA

Relato de série de três casos de pacientes gestantes apresentando sífilis recente (sífilides papulosas/condiloma plano) atendidas no Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, Niterói-Rio de Janeiro-Brasil, no período de 1998 a 2000, que foram tratadas com 1g de azitromicina V.O em dose única semanal durante 3 semanas.

CASO 1 – Gestante adolescente em 2º trimestre de gestação encaminhada ao Setor de DST-UFF para tratamento de condiloma acuminado vulvar. Mostrou-nos dois exames de VDRL com resultados não reatores.

Ao exame físico foi percebido forte odor acre em vulva, que para nós, quando existe junto com lesões papulosas em genital, é típico de infecção sifilítica: condiloma plano ou condiloma *latum*. As lesões da paciente eram tipo papulosas.

A bacterioscopia direta tanto em campo escuro como por impregnação pela prata foram fartamente positivas para *treponemas*.

O VDRL com soro puro (1:1) foi negativa. Também foram negativas as diluições 1:2 e 1:4. Só a partir da diluição 1:8 é que começou a positividade, que ocorreu até o título de 1: 2048. Foi também realizada a sorologia anti-HIV, com resultado negativo.

Usamos ainda no início do atendimento sorologia com teste rápido em fita (Determine Abbot) que apenas após 24 horas mostrou uma positividade com extrema suavidade na barra. Somente com muitíssima atenção foi possível perceber a delicadíssima marca no papel. Talvez porque já sabíamos todos os resultados

Este padrão sorológico caracteriza-se o efeito prozona, que significa excesso de anticorpos em relação à quantidade de antígeno durante o exame. Através das fotografias é possível notar que algumas lesões são tão proeminentes que até podem lembrar condiloma virótico (HPV). Porém, as placas mucosas, principalmente as dos lábios menores são bem típicas de sífilides.

Como o serviço não tinha disponível naquele momento penicilina G benzatina, a paciente não estava em condições financeiras para comprar a medicação, mas tínhamos vários comprimidos de azitromicina, após consentimento informado da paciente administramos 1g V.O de azitromicina (no momento da primeira consulta) e repetimos o mesmo esquema a cada semana até completar 3 doses (3g).

Uma semana após a primeira dose a paciente retornou mostrando imensa melhora das lesões, sendo que ao fim de três semanas (foto final) as lesões estavam totalmente curadas. A paciente negou ter apresentado efeitos colaterais.

Até duas semanas antes do parto repetimos em duas oportunidades a sorologia com declínio abrupto para 1:64. No parto a sorologia da mãe foi 1:32 e do recém-nato 1:2. Essas duas últimas sorologias foram efetuadas na maternidade.

Um mês após, o VDRL da mãe continuava 1:32 com sorologia de FTA-Abs-IgM do filho sendo não reatora e VDRL também não reator, realizados em nosso serviço.

Nos exames neonatais de rotina não foram encontrados quaisquer distúrbios na criança até pelo menos três meses depois do parto.

CASO 2 – Gestante em 2º trimestre de gestação foi encaminhada ao Setor de DST-UFF com quadro de úlceras vulvares a esclarecer. Mostrou-nos exame de VDRL não reator.



Fig. 1. Caso 1.



Fig. 2. Caso 1.

Figs. 1, 2 e 3. Caso 1. Lesões de condiloma plano sífilico (sifilides) que foram confundidas, em outro serviço, com condiloma acuminado. Observar que embora bem proeminentes são papulosas.

No exame físico foi observado lesões pápulo-ulceradas (fig. 5) em que a pesquisa de *treponemas* em microscopia em campo escuro foi positiva.

O VDRL em soro puro foi não reator mas a partir da diluição 1:4 foi positiva até 1:512.

O teste rápido para sífilis (Determine – Abbott) foi exatamente igual ao do caso 1, usamos 1g V.O de azitromicina/semana durante 3 semanas.

As respostas clínicas e sorológicas também foram excelentes. A gestante relatou leve epigastralgia após uso de cada comprimido de 1g, mas não chegou a tomar qualquer outra medicação pois era suportável cedendo quando após 1 hora ingeriu alimento.

No parto a sorologia da mãe foi 1:4 e do recém-nato negativa. Após um mês ambas foram repetidas e os resultados mantiveram-se iguais. Os exames neonatais de rotina não evidenciaram quaisquer alterações na criança até pelo menos três meses após o parto.

CASO 3 – Gestante em 2º trimestre de gestação compareceu ao Setor de DST-UFF encaminhada por serviço pré-natal da rede pública com o quadro de lesões genitais papulosas típicas de sífilides.



Fig. 3. Caso 1.



Fig. 4. Caso 1. Aspecto da vulva ao final do tratamento: curada.

O esfregaço de raspado das lesões em microscopia de campo escuro foi positiva para *Treponema pallidum*.

O VDRL foi reativo 1:128. A sorologia anti-HIV foi não reatora.

A paciente apresentava história comprovada de hipersensibilidade a penicilina.

Devido a dificuldades de efetuar-se dessensibilização no serviço de Pré-Natal da Maternidade que acompanhava a gestante optamos, após consentimento informado, em administrar 1g de azitromicina/semana por 3 semanas.

Até três semanas antes do parto foram efetuadas duas sorologias sendo a última com resultados 1:16.

As lesões involuíram rapidamente deixando a paciente bem confortada já em uma semana.

No parto a sorologia da mãe foi igual a 1:4, o recém-nato não reator.

Aproximadamente quarenta dias após o parto as sorologias foram repetidas: mãe VDRL 1:1 e filho não reator. Nesta oca-



Fig. 5. Caso 2. Lesões pápulo-ulceradas em vulva de gestante onde na sorologia (VDRL) ocorreu o fenômeno de prozona.

Aproximadamente quarenta dias após o parto as sorologias foram repetidas: mãe VDRL 1:1 e filho não reator. Nesta ocasião a sorologia tipo FTA-Abs do filho também foi não reatora.

Os exames neonatais de rotina não evidenciaram qualquer transtorno para a criança até pelo menos dois meses após o parto.

DISCUSSÃO

As rotinas de tratamento da sífilis em todo mundo indica a penicilina G benzatina como a primeira escolha. Especialmente durante a gestação é a penicilina a única droga aceita como tratamento seguro não só para a mãe como para o feto. Historicamente o uso da penicilina G benzatina não é questionada frente a sífilis. Todavia, recuperar estudos controlados comparativos de penicilina e outros antibióticos na literatura médica, causa em quem decidir ter essa tarefa profunda decepção. São praticamente nulos.

Talvez por isso, o CDC-EUA em sua publicação de rotinas de tratamento das DST para 1998, relataram que as falhas podem ocorrer com qualquer regime e terapêutico. Informam também que critérios de cura ou falha não estão totalmente definidos.

A Coordenação Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde do Brasil acompanha as recomendações do CDC-EUA de indicar dessensibilização em gestantes com sífilis alérgicas a penicilina.



Fig. 6. Caso 3. Gestante apresentando lesões típicas de sífilides papulosas em vulva.

Normalizam ainda que caso a gestante use qualquer outra medicação que não penicilina, o recém-nato deve ser medicado com penicilina ao nascer, pois considera a mãe inadequadamente tratada.

A droga aceita para tratamento de gestantes além da penicilina é o estearato de eritromicina. Esta última droga tem posologia de 500mg a cada 6 horas por um período de vinte dias. Não conhecemos gestante que não apresente moderadas a severos efeitos colaterais tipo dor abdominal, enjôo com este esquema. Muitas, após uma semana percebendo boa resposta clínica das lesões, descontinuam o tratamento ou interrompem, por efeitos colaterais gastrointestinais.

Por outro lado, por incrível que pareça, não conhecemos serviço de pré-natal e/ou maternidade no Rio de Janeiro que efetue dessensibilização de gestante com alergia a penicilina.

Na nossa pequena série de três casos encontramos dois que apresentavam o fenômeno prozona.

Os dois testes sorológicos largamente aceitos para detectar presenças de anticorpos treponêmicos em pacientes sífilíticos são VDRL e RPR. Ambos os testes utilizam antígenos cardiolipídicos com colesterol e lecitina, otimizado com carvão ativado, no caso do RPR, para aumentar a visualização em cartão ou placa (Romanowski, 1991).

Vários estudos têm demonstrado que nem todos os soros de pacientes clinicamente comprovados sífilíticos, especialmente na 1ª e 2ª fase da doença, produzem reações positivas nas provas de floculação com esses antígenos.

No trabalho com essas reações, deve-se preocupar em reconhecer a possibilidade de ocorrência de reações falso negativo por conta do chamado fenômeno de prozona.

Nessa situação (prozona), os anticorpos estão em concentrações muito superiores às dos antígenos, o que dificulta ou impede a formação de treplicas moleculares que torna precipitado visível, até a olhos desarmados, caracterizando desta maneira uma reação falso negativo (Berkowitz, 1990).

Na suspeita de elevada concentração de anticorpo ou de antígeno, pode-se evitar os fenômenos de prozona mediante a realização dos testes em amostras diluídas.

Sugere-se que seja feito duas diluições da amostra, assim: 1:2 e 1:10. Vale lembrar que as amostras positivas devem ser tituladas até a diluição de ponto final (Berkowitz, 1990).

Apesar da frequência de reações de prozona, na população em geral, ser relativamente baixa (2%), justifica-se a diluição da amostra por conta do baixo custo de cada reação.

Se considerarmos apenas esses três casos, a ocorrência do fenômeno prozona foi de 75%. Contudo, em toda essa experiência no Setor de DST-UFF analisando os casos de sífilis, este fenômeno não chega a 1%. Quando ele ocorre em geral os pacientes estão em fase secundária e com lesões exuberantes, aliás como aconteceu nos casos aqui apresentados.

Não conseguimos comparar nossos casos pois não encontramos na literatura relatos similares.

Quanto ao item azitromicina e gravidez recuperamos estudo de Bush, 1994, que concluiu ser a azitromicina droga segura nessas situações.

Citamos que os efeitos secundários foram de leve intensidade não sendo necessário uso de medicações. Nenhuma das três gestantes interromperam o tratamento.

Assim como em outros estudos de azitromicina no tratamento da sífilis, as lesões da doença regrediram e desapareceram rapidamente. (Passos, 2000, Hook, 1999; Verdon).

O mesmo aconteceu com a diminuição nos títulos de anticorpos séricos, avaliados por VDRL.

Com a metodologia usada não é possível determinar se os conceptos foram tratados intra útero ou se realmente não chegaram a ser infectados pelo *treponema*. Devido ao número muito reduzido nessa série de casos, qualquer análise estatística nesse sentido fica fragilizada, embora estudos apontem que uma mãe com sífilis recente tem enorme chance de ter seu filho também contaminado.

Em outro estudo opinamos que serão necessários estudos comparativos, onde também sejam analisados todos os custos envolvidos em cada esquema terapêutico (Passos, 2001).

Deixar de propor a penicilina como o melhor esquema de tratamento da sífilis pode ser enorme equívoco. Contudo, a medicina por evidência necessita de claras opções, confirmações precisas, cientificamente documentadas e múltiplas.

Por outro lado, muito do que estão em protocolos não podem ser prontamente disponibilizado para todos os pacientes e equipes de saúde.

Novos produtos, muitas vezes, só ajudam a confirmar a excelência dos “velhos” medicamentos. Porém, vários deles tornam-se peças importantíssimas como opção segura, chegando alguns, realmente ultrapassar em vantagens os tradicionais produtos.

A medicina moderna deve estar atenta a tudo isso.

CONCLUSÃO

Embora seja relativamente baixa a reação de prozona ocorre na prática médica e pode como nos casos 1 e 2, conduzir a erros ou demora no diagnóstico da sífilis. Em algumas situações, como sífilis na gravidez, pode produzir graves efeitos não só para a mãe como para o concepto, uma vez que a infecção poderá não ser tratada ou tratada tardiamente.

Esses casos não autoriza-nos a propor qualquer mudança nas normas técnicas clássicas no tratamento da sífilis em gestantes. Entretanto, confirma, em mais um estudo, que a azitromicina é altamente efetiva, com posologia prática e que não causou qualquer dano ao concepto e os mesmos nasceram sem infecção sífilítica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajayi NA, Marven S, Kaschulla RO, Millar A e Rode H. Intestinal ulceration obstruction abd haemorrhage in congenital syphilis. **Pediatr Sur Int.** 1999, 15 (5-6): 391-3
- Alpert G, Plokin AS. A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant. **Pediatr Clin N Am.** 33: 465-79, 1986
- Antonio C, Davanzo R. Congenital syphilis in Moçambique: the diagnostic complementary role of laboratory and radiological investigations. **Cent African J Med.** 35: 552-55, 1989
- Romanowski, B. *et al.* Serologic response to treatment of infections syphilis. **Ann Int Med** 114:1005, 1991
- Berkowitz, K. *et al.* False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops and diagnosis of syphilis during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 163:975, 1990
- Barsanti C, Valderato F, Diniz EMA e Succo RCM. Diagnóstico da sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido. **Ver Soc Bras Med Trop.** Uberaba, MG, 32(6), Nov/Dez, 1993
- Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Bases técnicas para Eliminação da sífilis congênita, 1993.**
- Brasil. Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco manual técnico.** 3ª ed, Brasil, 2000, p. 85-8
- Bush, XM; Rosa, C. Azithromycin and Erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. **Obstet Gynecol.** 84:61-3, 1994
- Guinsburg R. Syphilis Congenital. *In:* Farhat CK. **Infectologia pediátrica.** São Paulo: Atheneu, p. 285-95.
- Gutman LT. Syphilis. *In:* Feigin RD, **Textbook of pediatrics infections disease.** 3rd edition. Philadelphia-. WB Saunders. 1992, p. 552-63
- Camargo ME. A sífilis avança. Progride p diagnóstico? **Ver Assoc Med Bras.** 34:19-23, 1988
- Camargo ME. Diagnóstico sorológico e métodos de detecção dos agentes etiológicos das infecções congênitas hematogênicas. *In:* Bittencourt AL. **Infecções congênitas transplacentárias.** Rio de Janeiro: Revinter, 1995, p. 125-50
- CDC – Congenital syphilis. **Morb MortalWkly Rep.** 39(RR13):36-7, 1990
- CDC – Syphilis. **Morb MortalWkly Rep.** 42 (RR14): 27-46, 1993
- MMMR. Epidemic of congenital syphilis – Baltimore, 1996-1997. **Morb MortalWkly Rep.** Oct 30:47, 1998
- MMMR. **Morb MortalWkly Rep.** 48(34): 757-61. Sep. 1999
- Connor N, Roberts J e Nicoll. Strategic options for antenatal screening for syphilis in the Kingdom: cost effectiveness analysis. **J Med Screen.** 7 (1):7-13, 2000
- Hart G, Syphilis test in diagnostic and therapeutic decision making. **Annales Int. Med.** 104:368-76. 1986
- Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N; Webster JP; Ratciffer L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. **JBM,** 317: 1617-19 (12 december)
- Jaffe HW. The laboratory diagnosis of syphilis. New concepts. **ANNALS Int Med.** 83:846-50, 1975.
- Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rice RJ, Ashby R, Holmes R, Nahamias AJ. Clinical serological evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. **J Infect Dis.** 167: 1093-99, 1993
- London. STD Section, HIV and STD Division, PULS communicable Disease Surveillance Center, With the PHLS Syphilis working group. *In:* Report to the National Screening Committee. Antenatal syphilis screening in the UK a systematic review and national options appraisal with recommendations. **London: Public Health Laboratory Service.** (s.d.)
- Obisesan KA, Ahmed Y. Routine antenatal syphilis screening – case against. **Afr J Med Sci.** 28(3-4): 185-87, Sep./Dec. 1999
- Passos, MRL; Goular Filho, RA; Varella, RQ, Barreto NA; Pinheiro, VMS, Tavares, RR; Santos, CCC; Azevedo, PMC. Tratamento da sífilis com azitromicina. **DST – J bras Doenças Sex Transm.** Niterói-RJ. 13(3) 27-32, 2001
- Pickering LK. Diagnosis and therapy of patients with congenital and primary syphilis. **Ped Infect Dis J.** (49): 602-605
- Pollock JI, Emond AM. Project Pro-Natal: population. based study of perinatal and infant mortality in Natal, North-east Brazil. **Pediatr Dev Pathol,** 3 (1): 29-3 5, 1994-7
- São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde: Divisão de Doenças Sexualmente Transmissíveis **Relatório de Sífilis Congênita.** São Paulo: Centro de Documentação da Secretaria de saúde, 1993, p. 1-20
- Simmanck KC, Pettifor JM, Unusual presentation of congenital syphilis. **Ann Trop Pediatr.** 20(2):150-7, Jun. 2000.
- Stalling SP. Syphilis in infants and young children. **Ped annals,** (23):334-340, 1994
- Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rjce RJ, Ashby R, Holmes R, Nahamias AJ. Clinical serological evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. **J Infect Dis,** 167:1093-99, 1993
- Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mother with reactive serologic tests for syphilis. **Pediatr Infect Dis J.** 13- 845-52, 1994
- Schwart DA, Larsen AS, Back-Sague C. tear M, Rice RJ. Pathology of the umbilical cord in congenital syphilis analysis of 25 specimens using histochemistry and immunofluorescent antibody to *Treponema pallidum.* **Hum Pathol.** 26:784-91, 1995

Endereço para correspondência:

Mauro RL Passos
e-mail: mipmaur@vm.uff.br