



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Filipa Raimundo Mendes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana: diagnóstico clínico e aconselhamento farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, da Dra. Ana Sofia Sousa e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Inês Filipa Raimundo Mendes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana: diagnóstico clínico e aconselhamento farmacêutico” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, da Dra. Ana Sofia Sousa e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Inês Filipa Raimundo Mendes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017252287, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana: diagnóstico clínico e aconselhamento farmacêutico” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2022.

Inês Filipa Raimundo Mendes

(Inês Filipa Raimundo Mendes)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais por possibilitarem o meu percurso no ensino superior e pelo seu apoio incondicional.

Aos meus amigos por me acompanharem nos momentos bons e nos momentos maus ao longo deste percurso académico.

À minha madrinha Marisa quero agradecer a simpatia, a paciência e o fornecimento de todos os dossiês de resumos que me ajudaram a ultrapassar as épocas de exames.

A todos os docentes e pessoal não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes cinco anos de estudo. Um agradecimento especial à minha orientadora, Professora Doutora Olga Cardoso pela disponibilidade e prontidão que demonstrou ao longo deste segundo semestre durante a realização desta monografia.

À Professora Doutora Ana Miguel e a toda a equipa do LACUC por me terem recebido tão bem e por todo o conhecimento que me transmitiram, bem como à Dra. Ana Sofia Sousa e restante equipa da Farmácia Gaspar, por me terem acompanhado ao longo do meu estágio e por todos os conhecimentos, conselhos e palavras amigas.

Obrigada a todos os que tornaram tudo isto possível!

# Índice

## PARTE I- Relatórios de Estágio

1. Relatório de Estágio em Análises Clínicas .....	6
1.1. Análise SWOT .....	6
2. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....	7
2.1. Análise SWOT .....	8
2.1.1. Pontos Fortes.....	8
2.1.2. Pontos Fracos.....	9
2.1.3. Oportunidades .....	10
2.1.4. Ameaças.....	10
2.2. Casos Clínicos .....	11

## PARTE 2- Monografia “Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana: diagnóstico clínico e aconselhamento farmacêutico”

1. Infeções Sexualmente Transmissíveis .....	21
1.1. Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana .....	22
1.1.1. Clamídia.....	22
1.1.1.1. Chlamydia trachomatis.....	23
1.1.1.2. Complicações associadas à infecção.....	24
1.1.1.3. Diagnóstico Clínico .....	24
1.1.2. Linfogranuloma venéreo (LGV) .....	28
1.1.2.1. Diagnostico clínico.....	28
1.1.3. Sífilis.....	29
1.1.3.1. Treponema pallidum .....	33
1.1.3.2. Diagnóstico Clínico .....	34
1.1.3.3. Complicações associadas à infecção.....	47
1.1.4. Gonorreia .....	47
1.1.4.1. Neisseria gonorrhoeae.....	49
1.1.4.2. Diagnóstico Clínico .....	49
1.1.4.3. Complicações associadas à infecção.....	55
1.2. Papel do farmacêutico.....	56
2. Bibliografia.....	58
3. Anexos.....	61

# **PARTE I**

## **RELATÓRIOS DE ESTÁGIO**

## **Abreviaturas dos Relatórios**

LACUC- Laboratório de análises clínicas da Universidade de Coimbra

MNSRM- Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM- Medicamento sujeito a receita médica

PCR- Reação de polimerase em cadeia

# **I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS**

Com o culminar do percurso académico, compete aos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas a realização do estágio curricular. Este, com o principal objetivo de aproximar os estudantes do mercado de trabalho, bem como experienciar a atividade de um farmacêutico(a) nas suas variadas áreas de atuação.

Nos últimos meses do curso, a área que me despertou mais interesse foi a de análises clínicas. Assim, optei por concretizar o meu estágio no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC), que decorreu entre os dias 10 de janeiro e 31 de março de 2022.

Dada a situação pandémica vivenciado durante a realização do meu estágio, o LACUC apenas se encontrava a realizar análises relacionadas com a COVID-19, nomeadamente testes rápidos de antigénio e PCR (*Polymerase chain reaction*), estando as outras valências do laboratório temporariamente desativadas. Não obstante, o estágio foi ilustrativo daquilo que é o trabalho num laboratório de análises clínicas, demonstrando a importância de todo o processamento de uma amostra, desde a fase pré analítica, à analítica e consequente fase pós analítica de avaliação de resultados.

Ao longo do estágio passei pelas diferentes funções desempenhadas no laboratório destacando: a receção de utentes e integração das respetivas análises a realizar no sistema do laboratório; colheita e processamento de amostras; realização das análises clínicas; validação de resultados e organização de *stock*. Realizei uma formação para a colheita de exsudados da nasofaringe com vista ao diagnóstico de COVID-19 (Anexo 1). Realizei também, em conjunto com outra colega de curso em estágio, trabalhos de pesquisa sobre o diagnóstico clínico da sífilis e da diabetes (Anexo 2 e 3) de modo a percebermos outras técnicas laboratoriais de diagnóstico que não pudemos executar.

Acrescento ainda, a enorme e gratificante oportunidade que este estágio forneceu, de contribuir para o combate à pandemia da COVID-19 no nosso país.

## **I.1. Análise SWOT**

Apresenta-se de seguida, um esquema com a avaliação do estágio realizado em Análises Clínicas no LACUC, sob forma de análise SWOT, evidenciando os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

<p><b>Pontos Fortes</b></p> <p>Intervir no combate à pandemia;</p> <p>Participar em todas as fases do processo analítico;</p> <p>Utilização de técnicas laboratoriais aprendidas ao longo do curso;</p> <p>Equipa jovem dinâmica e multidisciplinar.</p>	<p><b>Pontos Fracos</b></p> <p>Limitação das valências do laboratório;</p> <p>Impossibilidade de utilizar conhecimentos adquiridos ao longo do curso;</p> <p>Duração exagerada para as atividades realizadas.</p>
<p><b>SWOT</b></p>	
<p><b>Oportunidades</b></p> <p>Estagiar no Laboratório da Universidade de Coimbra;</p> <p>Integrar uma equipa multidisciplinar;</p> <p>Conhecer a realidade do trabalho num laboratório de análises clínicas;</p> <p>Formação.</p>	<p><b>Ameaças</b></p> <p>Impossibilidade de pôr em prática técnicas laboratoriais aprendidas ao longo do curso devido à situação pandémica.</p>

## 2. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Durante o período de 1 de abril a 22 de julho realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Gaspar, em Coimbra. Esta farmácia tem uma localização bastante privilegiada, no sentido em que se encontra numa zona de bastante atividade comercial, urbana e residencial, bem como pela sua proximidade à Unidade de saúde familiar de Norton de Matos. A equipa é constituída pelas duas donas da farmácia Sara Couto e a Dra. Ana Filipa Couto, diretora técnica da farmácia. Pela minha orientadora de estágio Dra. Ana Sofia Sousa, pela Dra. Ana Paula Soares e pelo Dr. Miguel Pereira. Durante o meu estágio, integravam a equipa ainda três estagiárias profissionais.

Ao longo do estágio realizei várias tarefas do quotidiano de um farmacêutico a exercer funções numa farmácia. Comecei pelo trabalho de *BackOffice*, como receção de encomendas, avaliação de preços e margens de lucro, retificação de validades, arrumo dos produtos consoante as suas características (MSRM, MNSRM, medicamentos de frio, excedentes, reservas de produtos faturados e reservas de produtos não faturados), realização e regularização de devoluções, pedidos de recolha do valormed e reposição de *stock*. No segundo mês, comecei com o atendimento ao público, primeiro apenas na qualidade de observadora e posteriormente de forma autónoma, sempre com o acompanhamento da minha orientadora. Durante os atendimentos realizei a dispensa de MSRM e MNSRM, realizei rastreios de parâmetros bioquímicos (Colesterol total, Triglicéridos, Glicémia), rastreio de pressão arterial e ainda testes de antigénio para diagnóstico da COVID-19. Realizei

aconselhamentos de produtos de dermocosmética, puericultura, dieta e nutrição e medicamentos veterinários. Observei ainda a receção de medicação hospitalar e realizei PIM's (preparação individualizada de medicação).

## 2.1. Análise SWOT

Apresenta-se de seguida, um esquema com a avaliação do estágio realizado em Farmácia comunitária na Farmácia Gaspar, sob forma de análise SWOT, evidenciando os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.



### 2.1.1. Pontos Fortes

**Localização da farmácia:** A farmácia localiza-se numa zona de grande atividade comercial, urbana e residencial junto à Unidade de saúde familiar de Norton de Matos dotando-a de uma grande diversidade de utentes com perfis muito diversificados, bem como vários utentes habituais, permitindo um atendimento diversificado e heterogéneo, mas também um acompanhamento mais personalizado e uma ligação maior com clientes mais frequentes.

**Método Kaizen:** Toda a organização da farmácia era feita através do método *Kaizen* (sistema de gestão corporativo que visa fornecer uma orientação metodológica para a

melhoria contínua dos processos de uma organização) o que tornava todo o processo de receção de encomendas e posterior arrumação dos produtos muito mais estruturado e sistemático. Ao receber as encomendas os produtos eram colocados do lado direito do computador e à medida que eram rececionados no programa Sifarma® eram colocados do lado esquerdo e separados por MSRM, MNSRM e ainda por reservas de produtos faturados e reservas de produtos não faturados. Após a receção, os MSRM eram arrumados em armários por ordem alfabética e separados por formulas farmacêuticas (comprimidos, suspensões orais, supositórios, pós para inalação, granulados e injetáveis) e no frigorífico caso necessitassem. Os excedentes destes MSRM eram guardados por laboratórios ou marcas, por ordem alfabética. Os MNSRM eram colocados no exterior em locais acessíveis o público e os seus excedentes no interior da farmácia. Durante todo o processo de arrumação as validades dos produtos eram sempre tidas em conta, de forma que os produtos de menor validade se encontrassem mais à frente dos de maior validade. As reservas eram separadas por vendas faturadas e vendas não faturadas, podendo algumas destas ser para entrega ao domicílio e, por isso, eram arrumadas num local próprio.

**Diversidade de tarefas realizadas/ Preparação individualizada da medicação:** Ao longo do estágio a diversidade de tarefas realizadas foi uma mais-valia para a minha formação. Uma dessas tarefas foi a preparação individualizada da medicação. A farmácia realizava PIM's para seis utentes todas as semanas. Este serviço fornecia ao utente a preparação de toda a sua medicação semanal separada por dias da semana e alturas do dia (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar e ao deitar) facilitando a adesão à terapêutica. Cada utente tinha uma ficha onde se encontrava descrita toda a medicação bem como o respetivo esquema terapêutico. Esta tarefa exigia uma constante organização da medicação de cada doente e de possíveis faltas de receitas médicas de algum medicamento. Exigia também muita atenção e cuidado na elaboração.

### *2.1.2. Pontos Fracos*

**Medicamentos manipulados:** No decorrer do estágio, infelizmente, não tive a oportunidade de observar nem realizar a preparação de medicamentos manipulados uma vez que, a prescrição destes medicamentos é cada vez mais escassa.

**Plano curricular insuficiente e desajustado:** O plano de estudos do Mestrado integrado em Ciências farmacêuticas na minha opinião não se encontra ajustado ao trabalho na farmácia comunitária. São-nos dadas excelentes bases a nível de farmacologia, mas são negligenciados outros temas igualmente importantes para o bom funcionamento de uma

farmácia nos dias de hoje. Uma das lacunas mais evidentes na minha experiência com este estágio é a atividade de *BackOffice*, nomeadamente bases a nível de gestão financeira para a implementação de margens de lucro e preços de MNSRM, escolha de produtos mais vantajosos e rentáveis para a farmácia, manutenção de *stock* e todo o processo de faturação. Uma outra lacuna bastante evidente é a falta de treino com o Sifarma® (ou outra plataforma equivalente) quer no atendimento quer na gestão de outros processos na farmácia (encomendas, margens, preços, validades, devoluções, gestão de psicotrópicos, faturação, etc). Esta falta de conhecimentos levou a um período de adaptação muito mais extensivo e a uma maior dificuldade no atendimento não pela falta de conhecimentos farmacológicos, mas pelo constrangimento de não estar habituada a utilizar o programa Sifarma®.

**Serviços extra da farmácia:** A farmácia onde estagiei fornecia outros serviços extra aos utentes (consultas de nutrição, rastreios capilares, rastreios de podologia, sessões de aconselhamento de marcas de cosmética, etc.) que, por vezes, pareciam sobrepor-se ao trabalho da farmácia como um espaço de saúde.

### *2.1.3. Oportunidades*

**Trabalhar em noites de serviço:** Por duas vezes tive a oportunidade de trabalhar durante uma noite de serviço com a minha orientadora. Esta experiência permitiu-me entender como se realizava o atendimento pelo postigo e, devido ao facto de estar só eu e a Dra. Sofia na farmácia, possibilitou uma aprendizagem muito mais completa e calma por ser um atendimento de cada vez.

**Sifarma®:** Outra oportunidade muito importante foi a utilização do Sifarma® na sua atualização mais recente quer no atendimento quer na receção de encomendas.

### *2.1.4. Ameaças*

**Locais de venda de MNSRM:** Com o aparecimento de cada vez mais “farmácias *online*” que vendem MNSRM a preços significativamente inferiores aos praticados nas farmácias portuguesas a venda e consequente aconselhamento destes produtos por parte de um profissional de saúde qualificado fica comprometida. Esta situação, a meu ver é um perigo para a saúde pública e um atentado à profissão farmacêutica, porque, a partir do momento, em que as pessoas passam a prescindir de aconselhamento de farmacêutico, em favor de preços mais baixos, o nosso papel deixa de ter relevância na mente do consumidor, levando a situações de automedicação, utilização incorreta de medicação entre outros problemas.

**Alteração do grupo de compras da farmácia:** Esta mudança levou a que durante o período de transição, que coincidiu em grande parte com o meu estágio, houvesse uma grande instabilidade nas encomendas, nos fornecedores, nas margens de lucro e, conseqüentemente, na atribuição de preços e escolha de produtos mais rentáveis para venda. Este fator, combinado com uma falha de comunicação entre os elementos da equipa levou a alguma confusão e erros e, para mim, pessoalmente, levou a uma dificuldade acrescida no momento de receção de encomendas e atribuição de preços.

## 2.2. Casos Clínicos

**Caso 1.** Uma senhora dirige-se à farmácia para pedir um laxante para a mãe, uma senhora já idosa, que se queixa de obstipação e fezes muito duras. Inicialmente pediu o Doce alívio<sup>®</sup> (laxante de contacto) um medicamento não sujeito a receita médica, de venda exclusiva em farmácia.

Em primeiro lugar, tentei averiguar se esta situação era recorrente ou pontual e, se havia mais algum sintoma a acompanhar a obstipação. Depois de aferir que se tratava de uma situação recorrente e sem sintomas adicionais, devido à idade da senhora aconselhei a substituição do doce alívio. Este laxante de contacto tem uma ação irritativa no intestino e, por isso, mais agressiva, com mais efeitos secundários associados e contraindicado para uso prolongado (INFARMED, 2019). Por isso, sugeri um laxante osmótico (Laevolac<sup>®</sup> 666,7 mg/ml, xarope) para ajudar a amolecer as fezes de forma mais inócua. O esquema posológico deste medicamento é o seguinte para adultos, 15-30 ml/dia de xarope (1 a 2 colheres de sopa) em toma única ou dividida em duas tomas. Em manutenção, as doses são habitualmente reduzidas para metade, isto é, 7,5-15 ml/dia de xarope (1/2 a 1 colher sopa/dia)(INFARMED, 2013). Para além do xarope também aconselhei mediadas não farmacológicas, nomeadamente, aumentar a ingestão de líquidos e da quantidade de fibras consumidas diariamente, não ignorar o reflexo de defecação, evitar o uso de roupas muito apertadas e, caso fosse possível, incluir alguma atividade física na rotina da senhora, como por exemplo caminhadas.

**Caso 2.** Um casal de jovens adolescentes, dirigiu-se à farmácia para pedir a “pílula do dia seguinte” (contraceção oral de emergência). Em primeiro lugar questionei à quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual não protegida (falta de uso de método contraceptivo ou falha do mesmo) e expliquei que dependendo do tipo de pílula a “janela” de eficácia diferia (72h (INFARMED, 2014) ou 120h (INFARMED, 2022)) tendo estes respondido que tinha sido à cerca de uma hora.

Devido à idade jovem do casal perguntei qual o método contraceptivo usado, de modo a averiguar se foi utilizado de forma incorreta. A rapariga respondeu que tinham usado o método do preservativo (método barreira) e que este tinha rompido. De seguida, perguntei à jovem em que altura do ciclo menstrual se encontrava, obtendo como resposta que estava na segunda semana da toma da pílula (pilula combinada). Perante esta informação, perguntei se tinha tomado a pílula corretamente e, se ocorreu alguma situação que pudesse inibir o efeito desta (vómitos, diarreia, toma de antibióticos). A jovem respondeu que tinha tomado a pilula de forma correta e que não ocorreram situações capazes de inibir o seu efeito. Perante a sua resposta, expliquei não haver necessidade de tomar a contraceção oral de emergência e, conseqüentemente, sujeitar-se aos possíveis efeitos secundários, uma vez que, apesar do preservativo não ter funcionado, a pilula ainda estava a fazer efeito e, por isso, o risco de gravidez era mínimo.

Por fim, o casal optou por não levar a contraceção oral de emergência. No entanto, alertei para o facto da pílula não ser eficaz na prevenção de infeções sexualmente transmissíveis e que, uma vez que o método barreira falhou, deveriam realizar testes de despistagem.

**Caso 3.** Uma senhora de 50 anos queixa-se de sintomas característicos de uma Candidíase vulvovaginal, prurido intenso, bem como um corrimento vaginal esbranquiçado e dirige-se à farmácia para comprar um Gino-Canesten I<sup>®</sup>, 500 mg. Este medicamento deve ser aplicado à noite, ao deitar para aumentar o tempo de ação do mesmo. Deve ser introduzido o mais profundamente possível na vagina, uma vez que precisa de humidade para se dissolverem completamente. Este Gino-Canesten I<sup>®</sup> destina-se a um tratamento de dose única(INFARMED, 2017).

Aconselhei à senhora algumas medidas não farmacológicas, como, vestir roupa interior de algodão e evitar que estas sejam muito apertadas, usar uma toalha limpa para secar a área genital, usar produtos de higiene feminina sem perfume e, manter a área genital limpa. Para tal, recomendei um gel íntimo suavizante e calmante (Lactacyd<sup>®</sup>) que também alivia o prurido e a irritação da zona genital. Aconselhei ainda, um suplemento alimentar com probióticos protetores do aparelho geniturinário, de modo a reforçar a flora bacteriana genital, muito importante para repor o equilíbrio fisiológico após a infeção e reforçar o sistema imunitário, para prevenir uma nova infeção.

Por fim, alertei a senhora que, caso os sintomas persistissem após 7 dias que devia consultar um médico e que, caso tivesse um parceiro sexual, este poderia vir a desenvolver

sintomas de candidíase na zona genital ou na boca, pelo que deviam estar atentos aos sinais e sintomas.

**Caso 4.** Um jovem de 30 anos dirige-se à farmácia para pedir um Imodium rapid<sup>®</sup>. Perguntei há quanto tempo estava com diarreia e se tinha tido mais algum sintoma, vómitos, febre, sangue nas fezes. Perguntei ainda se tomava alguma medicação ou se tinha iniciado alguma nova terapêutica recentemente, por exemplo antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, antiácidos ou laxantes. O senhor disse que estava com diarreia há dois dias, não tomava nenhuma medicação nova ou crónica, mas que se tinha sentido um pouco quente, nauseado e com dores de barriga. Perguntei por fim, se tinha comido algum alimento ou ingerido água que pudesse estar contaminado. O jovem respondeu que tinha feito uma caminhada e bebido água numa fonte não tratada.

Perante a descrição de sintomas do senhor desaconselhei o uso do Imodium rapid<sup>®</sup> (agente obstipante), uma vez que podia tratar-se de uma infeção bacteriana e a diarreia estaria a atuar de forma a expulsar o agente infeccioso sendo, por isso, autolimitada. No entanto, aconselhei uma saqueta de Atyflor<sup>®</sup> (suplemento alimentar pré e probiótico) por dia dissolvida em água, sumo ou leite frios durante ou depois das refeições para repor a flora intestinal e diminuir a sintomatologia. Recomendei ainda uma saqueta de Dioralyte<sup>®</sup> para dissolver em 200 mL de água de modo a reidratar e repor eletrólitos (INFARMED, 2004). Esta solução pode ser guardada no frigorífico durante 24h e tomada ao longo do dia em pequenas quantidades. Alertei ainda que caso os sintomas persistissem que o melhor seria consultar um médico.

**Caso 5.** Uma senhora dirigiu-se à farmácia para comprar desparasitante para os seus animais de estimação. Perguntei se queria do tipo externo ou interno, para que espécie de animais e os seus pesos respetivos. A senhora queria desparasitante para as pulgas (externo) e tinha um gato e um cão, de 4kg e 30kg respetivamente.

Aconselhei o Advantage<sup>®</sup> para  $\geq 4$ kg para o gato, uma pipeta mensalmente no dorso, na zona do pescoço de modo a evitar que o animal consiga lamber e ingerir o produto. Para o cão aconselhei o Advantix<sup>®</sup> para  $\geq 25$ kg que para além de prevenir pulgas também previne carraças e mosquitos. Instruí que aplicasse uma pipeta mensalmente. Devido ao porte grande do cão, a pipeta deverá ser aplicada em vários locais ao longo do dorso do animal. Alertei ainda a senhora para o facto de o Advantix<sup>®</sup> não poder ser utilizado no gato, uma vez que é tóxico para gatos.

# **PARTE 2**

## **MONOGRAFIA**

“Infeções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana: diagnóstico clínico e aconselhamento farmacêutico”

## **Abreviaturas**

ADN- Ácido desoxirribonucleico

CIA- Ensaio de quimiluminescência

CTA- Agar de cistaína tripticase

DFA- Teste de anticorpo de fluorescência direta

DGS- Direção Geral de Saúde

DST's- Doenças sexualmente transmissíveis

ECDC- Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

EIA- Ensaio imuno-enzimático

ELISA- Ensaio de imuno-absorção enzimática

FA- Ensaio de imunofluorescência

FTA-Abs- Teste de absorção do anticorpo treponémico Fluorescente

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

HPV- Papiloma vírus humano

IgM/IgG- Imunoglobulina G, M

IST- Infecção sexualmente transmissível

LCR- Líquido cefalorraquidiano

LGV- Linfgranuloma venéreo

MHA-Tp- Ensaio de micro hemaglutinação para *T. pallidum*

MSM- Homens que têm relações sexuais com outros homens

NAAT's- Teste de amplificação de ácidos nucleicos

NTTs- Testes não treponémicos

OMS- Organização mundial de saúde

PCR- Reação de polimerase em cadeia

POC- Ponto de cuidado

POCT- Testes em unidades de saúde (testes rápidos)

RAM- Resistência aos agentes antimicrobianos

RNA- Ácido ribonucleico

RPR- Teste de reagina plasmática rápida

SARA- Artrite reativa adquirida por via sexual

TP- Treponémico

TPHA- Ensaio de hemaglutinação para *T. pallidum*

TPPA- Ensaio de aglutinação de partículas para *T. pallidum*

TRUST- Teste da toluidina vermelha com soro não aquecido

TTs- Testes treponémicos

VDRL- Teste de laboratório de pesquisa de doenças venéreas

## Abbreviations

CIA- Chemiluminescence assay

CTA- Cysteine trypticase agar

DFA- Direct immunofluorescence assay

DGS- General health directorate

DNA- Deoxyribonucleic Acid

DST's- Sexually transmitted diseases

ECDC- European centers for disease control and prevention

EIA- Enzyme immunoassay

ELISA- Enzyme-linked immunosorbent assay

FA- Immunofluorescence assay

FTA-Abs- Fluorescent treponemal antibody absorption

HIV- Human immunodeficiency virus

HPV- Human papilloma virus

IgM/IgG- Immunoglobulin G, M

IST- Sexually transmitted infection

LCR- Cerebrospinal fluid

LGV- Lymphogranuloma venereum

MHA-Tp- Micro hemagglutination assay *T. pallidum*

MSM- Men who have sex with men

PCR- Polymerase chain reaction

POC- Point-of-care

POCT- Point-of-care test

RAM- Resistance to antimicrobial agents

RNA- Ribonucleic acid

RPR- Rapid plasma reagin

SARA- Sexually acquired reactive arthritis

TPHA- Treponema pallidum haemagglutination assay

TPPA- Treponema pallidum passive particle agglutination assay

TP-Treponemic

TRUST- Tolidine red unheated serum test

TTs- Treponemic tests

VDRL- Venereal disease research laboratory

WHO- World Health organization

## Resumo

Nos últimos anos, tem sido evidente o número crescente de infeções sexualmente transmissíveis. Estas infeções com elevadas morbidades são uma ameaça para a saúde pública, bem como uma fonte de despesas a nível de sistemas de saúde. Exemplos dessas morbidades são a infertilidade, a morte infantil, a cegueira, os problemas neurológicos entre outros. Nos dias de hoje, com toda a informação e acesso a cuidados de saúde na União Europeia e, com especial atenção em Portugal, era de esperar que os casos de infeções sexualmente transmissíveis (IST's) fossem escassos. No entanto, não é essa a realidade que se faz sentir.

Nesta monografia aborda-se o tema das infeções sexualmente transmissíveis de origem bacteriana, nomeadamente, a clamídia, a gonorreia e a sífilis, sendo estas as mais recorrentes. Analisa-se a sua incidência a nível da União Europeia em particular Portugal, as suas características e morbidades associadas e o seu diagnóstico clínico. Relativamente ao diagnóstico clínico evidenciam-se os diferentes métodos de diagnósticos e respetivos métodos de colheita próprios, as vantagens e desvantagens de cada método, bem como possíveis abordagens futuras face aos desenvolvimentos científicos. Enunciam-se também, os critérios de diagnóstico apresentados pela Direção geral de saúde (DGS) para o diagnóstico de cada infeção abordada.

Por fim, realça-se o papel do farmacêutico, concretamente do farmacêutico em farmácias de oficina, no aconselhamento e educação para a saúde.

**Palavras-chave:** Infeção sexualmente transmitida, diagnóstico clínico, serviços farmacêuticos, infeções bacterianas, *Neisseria gonorrhoeae*, gonorreia, *Chlamydia trachomatis*, clamídia, *Treponema pallidum*, sífilis

## Abstract

In recent years, the increasing number of sexually transmitted infections has been evident. These infections, with high morbidities are a threat to public health as well as a source of great expenses for health systems. Examples of these morbidities are infertility, infant death, blindness, neurological problems among others. Nowadays with all the information and access to health care in the European Union and, particularly, in Portugal, it was to be expected that cases of STI's would be scarce. However, that is not the reality we have.

In this paper, it will be addressed the subject of sexually transmitted infections (STI's) of bacterial origin, namely chlamydia, gonorrhoea and syphilis, which are the most recurrent. An analysis of their impact on the European Union, specifically in Portugal, will be made as well as its associated characteristics, morbidities, and their clinical diagnosis. In regard to the clinical diagnosis, the different diagnostic methods and their own sample collecting procedures will be discussed, as well as the advantages and disadvantages of each method with the introduction of possible future approaches in light of scientific developments. It will also be evidenced the set out diagnostic criteria presented by the general health directorate (DGS) for the diagnosis of each of the infections addressed.

Lastly, the role of the pharmacist, specifically the pharmacists working in pharmacies, in health counseling and as a promotor of health education will be discussed.

**Key words:** Sexually transmitted infection, clinical diagnostic, pharmaceutical services, bacterial infections, *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrhoea, *Chlamydia trachomatis*, chlamydia, *Treponema pallidum*, syphilis

## I. INFEÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Infeções sexualmente transmissíveis (IST's), como o próprio nome refere são infeções causadas por organismos patogénicos transmitidos de pessoa para pessoa através, mas não exclusivamente, de relações sexuais vaginais, anais ou orais, podendo também ser transmitidas de mãe para filho durante a gravidez e amamentação (WHO, 2021). Estes organismos patogénicos incluem vírus, bactérias, fungos e parasitas, no entanto para efeitos desta monografia irei abordar apenas as IST's de origem bacteriana.

Desde já é necessário estabelecer uma distinção entre os conceitos de Infeções Sexualmente Transmissíveis e Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST's). O primeiro conceito refere-se ao agente patogénico que causa a infeção através do contacto sexual o segundo refere-se a um estado de doença conhecido causado pelo mesmo (Workowski *et al.*, 2021). Como profissional de saúde, o farmacêutico tem um papel importante na prevenção das IST's através do aconselhamento aos seus utentes, na farmácia de oficina, de práticas sexuais saudáveis e na dispensa de métodos de proteção barreira como o preservativo, bem como no processo de testagem em laboratórios de análises clínicas.

Infelizmente, nos dias de hoje a IST's ainda são um foco de preocupação na saúde pública mundial, devido ao facto de serem muitas vezes assintomáticas dificultando o diagnóstico precoce. Isto resulta numa elevada morbilidade relacionada com o sistema reprodutivo, como por exemplo, cancro cervical, sífilis congénita, gravidez ectópica e infertilidade (WHO, 2013). Segundo a Organização mundial de saúde (OMS):

- Mais de 1 milhão de infeções sexualmente transmissíveis (IST's) são adquiridas todos os dias no mundo, a maioria das quais são assintomáticas;
- Todos os anos estima-se que existam 374 milhões de novas infeções com 1 de 4 IST's: clamídia (129 milhões), gonorreia (82 milhões), sífilis (7.1 milhões) e tricomoníase (156 milhões);
- Estima-se que quase 1 milhão de mulheres grávidas estavam infetadas com sífilis em 2016, resultando em mais de 350 000 resultados indesejados no parto, incluindo 200 000 nados-mortos e mortes de recém-nascidos (WHO, 2021).

Em Portugal, a incidência de IST's de origem bacteriana (clamídia, gonorreia e sífilis) no ano de 2019 encontrava-se aproximadamente nos 7.12 casos por 100 000 habitantes segundo o site do ECDC "*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*".

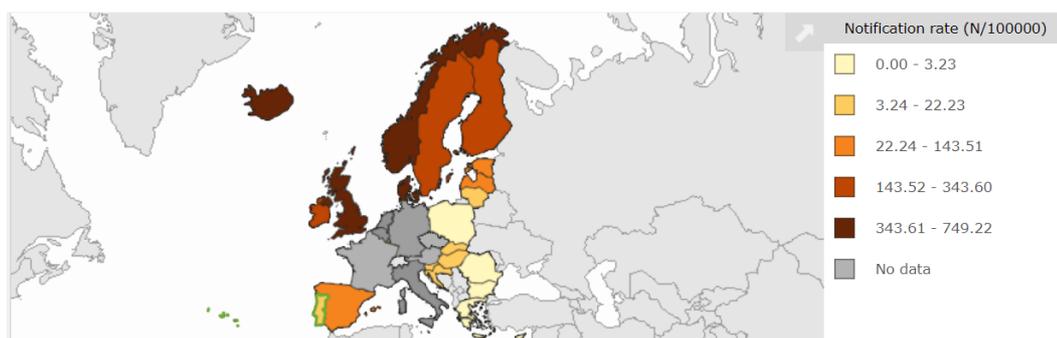


Figura 1- Dados de incidência de IST's de origem bacteriana (clamídia, gonorreia e sífilis) em Portugal no ano de 2019. Retirado do ECDC (ECDC, 2019)

## 1.1. Infecções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana

### 1.1.1. Clamídia

A Clamídia é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis*. É a IST de origem bacteriana mais frequente no mundo, resultando numa elevada morbilidade e grandes custos económicos a nível mundial. Jovens adultos sexualmente ativos são a faixa etária mais afetada por esta infeção (WHO, 2016). As figuras seguintes (Figura 2 e Figura 3) demonstram a incidência de casos confirmados de Clamídia em Portugal e na Europa no ano de 2019, evidenciando a prevalência da infeção em relação ao sexo e às faixas etárias mais afetadas.

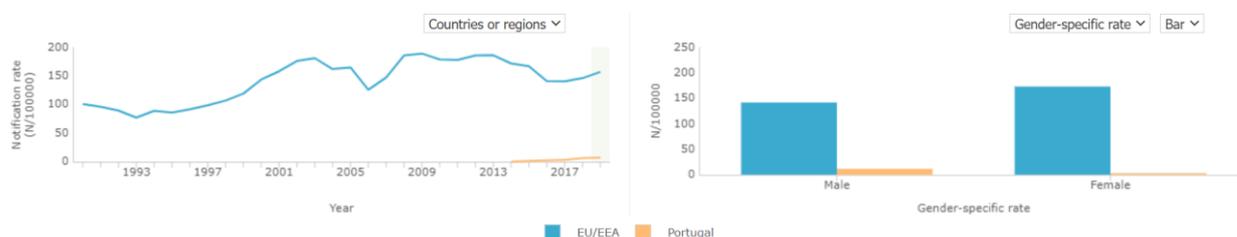


Figura 2- Dados de incidência de casos confirmados de clamídia em Portugal em 2019-relação entre géneros. Retirado do ECDC (ECDC, 2019)

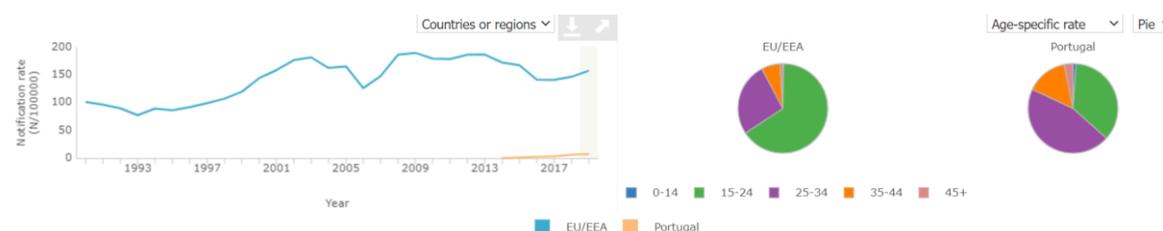


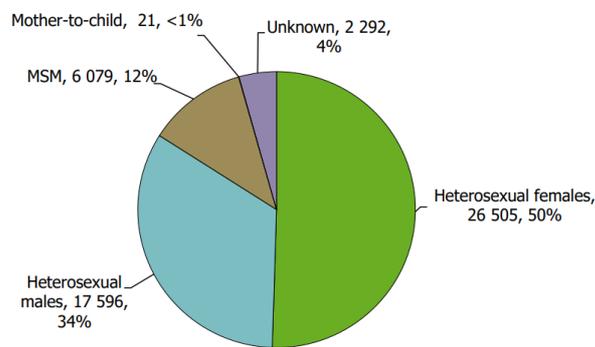
Figura 3- Dados de incidência de casos confirmados de clamídia em Portugal em 2019-relação entre faixa etária. Retirado do ECDC (ECDC, 2019)

No ano de 2020 foi lançado pelo ECDC o relatório epidemiológico referente ao ano de 2018. Neste constam várias informações estatísticas relativamente à clamídia. A tabela e

figura seguintes evidenciam o aumento de casos confirmados entre os anos de 2014 e 2018 em Portugal e na europa, bem como a distribuição da causa de transmissão e do género, respetivamente.

Tabela I-Distribuição de casos confirmados de clamídia por 100 000 habitantes em Portugal e nos países da união europeia entre 2014-2018(ECDC, 2020)

Country	2014		2015		2016		2017		2018		Reported cases
	Confirmed cases	Rate									
Portugal	15	0.1	149	1.4	234	2.3	331	3.2	530	5.2	530
<b>EU/EEA</b>	<b>404103</b>	<b>171.8</b>	<b>397613</b>	<b>166.9</b>	<b>406298</b>	<b>141.0</b>	<b>410476</b>	<b>140.5</b>	<b>406406</b>	<b>145.9</b>	<b>406411</b>



Note: EU/EEA countries with ≥60% completeness in transmission category  
Data from Greece, Hungary, Lithuania, the Netherlands, Portugal, Romania, Slovakia and Sweden.

Figura 4- Distribuição de infeção por *C. trachomatis* por categoria de transmissão e género (n=52493), EU/EEA, 2018(ECDC, 2020)

#### 1.1.1.1. *Chlamydia trachomatis*

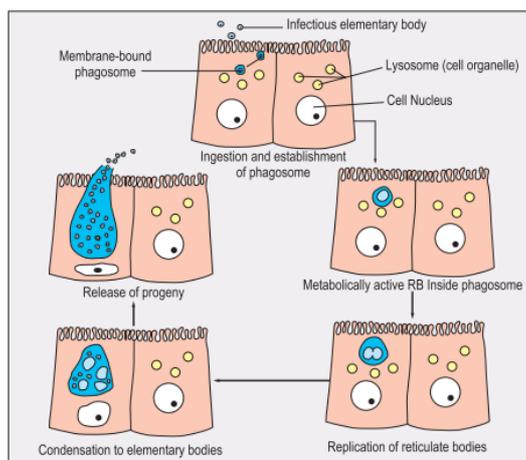


Figura 5- Desenvolvimento do ciclo infeccioso da *C. trachomatis* (Morse et al., 2010)

### 1.1.1.2. Complicações associadas à infeção

Segundo a Direção Geral de Saúde, a Clamídia pode desencadear as seguintes manifestações clínicas: uretrite, epididimite, salpingite aguda, endometrite aguda, cervicite, proctite e, no caso de infeção em recém-nascidos, conjuntivite e pneumonia (Direção Geral de Saúde 2019). No entanto, esta infeção pode apresentar-se de forma assintomática tanto em homens como mulheres, levando a um atraso ou até inexistência de tratamento. Sem tratamento a clamídia pode desencadear problemas mais sérios no aparelho reprodutivo, particularmente em mulheres jovens. São exemplo destes a gravidez ectópica a salpingite aguda e a infertilidade. No caso das grávidas infetadas, existe uma maior incidência de problemas neonatais, nomeadamente partos prematuros, baixo peso à nascença, infeções nasofaríngeas e como já referido anteriormente conjuntivite e pneumonia (WHO, 2016).

Tabela 2- Manifestações Clínicas da infeção com *C. trachomatis* (WHO, 2013)

Infeção genital	Primária	Sequelas
Mulher	Cervicite, corrimento abundante e purulento, disúria e dor pélvica.	Doença pélvica inflamatória, gravidez ectópica, salpingite aguda e infertilidade.
Homem	Corrimento uretral, disúria e dor testicular.	Epididimite, inflamação da próstata e Artrite reativa sexualmente adquirida (Sexually acquired reactive arthritis-SARA) (Lanjouw <i>et al.</i> , 2016)
Infeção não genital	Primária	Sequelas
Retal	Corrimento, dor e sangue nas fezes.	Proctite.
Orofaringea	Faringite e leve dor de garganta	
Nódulos linfáticos	Inflamação linfática	
Ocular	Conjuntivite	Cicatrização e cegueira
Pneumonia Neonatal	Pneumonia	

Adaptada de “Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus” da OMS

### 1.1.1.3. Diagnóstico Clínico

O método de diagnóstico atual mais recomendado para da *C. trachomatis* é o teste de amplificação de ácidos nucleicos (Nucleic Acid Amplification Tests-NAAT's). Este teste apresenta uma maior especificidade tanto para o diagnóstico como para o rastreio desta infeção quando comparado com qualquer outro método disponível (WHO, 2013). O período necessário para que haja deteção de *C. trachomatis* por NAAT's não está ainda bem

estabelecido. No entanto, evidência clínica demonstra que um resultado positivo pode ser observado entre 1-3 dias após a exposição à bactéria (Lanjouw et al., 2016).

Para além do NAAT's também existem outros métodos para o diagnóstico da *C. trachomatis* são estes a cultura da mesma em meios próprios, métodos imunoenzimáticos (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-ELISA) e testes de procura de antígenos por imunofluorescência direta (Direct fluorescent antibody-DFA). Existem ainda testes rápidos disponíveis (Point of care tests-POCT'S) (WHO, 2013).

Para qualquer método diagnóstico, a colheita, preservação e transporte da amostra estão diretamente relacionados com os resultados obtidos. Assim todo este processo pré-analítico deve ser executado segundo as indicações das bulas dos testes comercializados ou segundo procedimentos standard aprovados.

O local onde é feita a colheita difere consoante o tipo de teste e a sua sensibilidade, o histórico clínico do paciente bem como as manifestações clínicas que este apresenta. Para a cultura, uma vez que são necessários organismos vivos, a colheita deve ser feita em epitélio cilíndrico ou cúbico, sendo estes locais os mais ativamente infetados. Nas mulheres a endocervix é o local mais apropriado, no entanto pode ser vantajoso efetuar uma segunda colheita na uretra, dado que frequentemente ocorrem infeções isoladas em ambos os locais. Nos homens a uretra será o local mais indicado (WHO, 2013).

Os NAAT's utilizam os ácidos nucleicos da bactéria para efetuar o diagnóstico clínico pelo que não necessitam de organismos intactos ou viáveis. Esta vantagem permite que colheitas menos invasivas sejam feitas. Este teste apresenta ainda elevada sensibilidade em amostras derivadas de auto colheitas (esfregaços vaginais e urina no caso dos homens). É ainda uma mais-valia no processo de rastreio em mulheres, dado que pode ser feito com resíduos de amostras de citologia do teste do Papanicolau (Pap) (WHO, 2013).

Com outros testes (ELISA e DFA), apesar de não serem necessários organismos viáveis, a sua baixa sensibilidade requer colheitas com organismos suficientes para a obtenção de resultados positivos. São ainda necessários organismos intactos para a realização destes métodos. Assim, os procedimentos de colheita utilizados, são iguais aos usados para culturas (WHO, 2013).

No caso de colheitas não genitais a cultura pode ser utilizada para detetar infeções retais e da orofaringe, no entanto a sensibilidade deste método é baixa devido a contaminações da microflora. Assim, mais uma vez, o método mais sensível é o NAAT (WHO, 2013).

Tabela 3- Avaliação dos testes diagnósticos de *Chlamydia trachomatis* (WHO, 2013)

	NAAT	Cultura	DFA	POCT
Tipo de colheita				
Exsudado endocervical	Sim	Sim	Sim	Sim
Líquido da citologia	Sim (alguns testes)	Não	Não	Não
Exsudados vaginais				
Auto colheita	Sim (alguns testes)	Não	Não	Sim (alguns testes)
Colheita por clínico	Sim (alguns testes)	Não	Não	Sim (alguns testes)
Urina				
Homem	Sim	Não	Não	Não
Mulher	Sim	Não	Não	Não
Exsudado uretral (homem)	Sim	Sim	Sim	Sim
Exsudado retal	Não <sup>1</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Não
Exsudado da orofaringe	Não <sup>1</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Não
Exsudado conjuntival	Não <sup>1</sup>	Sim	Sim	Não
Performance				
Sensibilidade <sup>3</sup>	Muito elevada	Moderada a alta	Baixa a moderada	Baixa a moderada
Especificidade	Muito elevada	Muito alta	Moderada	Muito alta
Outras considerações				
Custo	Muito alto	Moderado	Baixo	Baixo
Transporte e preservação	Temperatura ambiente até 60 dias	4°C até 24h -70°C após 24h	Temperatura ambiente	
Equipamento	De grandes dimensões	Microbiologia/virologia	Microscópio de fluorescência	Pouco ou nenhum
Automatização	Sim	Não	Não	Não
Complexidade técnica	Elevada	Elevada	Moderada (experiência com microscópio)	Baixa
Múltiplos patógenos de uma só amostra	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> e HPV	Não	Não	Não

Tabela adaptada de “Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus” da OMS

<sup>1</sup> Os dados indicam que os NAAT's têm um bom desempenho para este tipo de amostras, mas não existem nenhum aprovado para amostras extra genitais.

<sup>2</sup> Em comparação com os NAAT's modernos, a sensibilidade da cultura e do ensaio DFA é provável que seja ainda mais baixa para este tipo de amostras.

<sup>3</sup> As estimativas de sensibilidade variam muito dependendo da sensibilidade dos diferentes ensaios da mesma metodologia, bem como dos ensaios utilizados para a comparação (o "goldstandard"). Os NAAT's são superiores a qualquer outra classe de teste para sensibilidade e têm excelente especificidade.

Tabela 3 Avaliação dos testes diagnósticos de *Chlamydia trachomatis* (Continuação) (WHO, 2013)

	NAAT	Cultura	DFA	POCT
Comentários	<p>Devido às características de desempenho superiores, os NAAT's são fortemente recomendados para diagnóstico e rastreamento;</p> <p>Potencial de contaminação laboratorial requer adesão estrita aos protocolos;</p> <p>O processo de extração de ácido nucleico é fundamental para o processo, mas é difícil de garantir para cada amostra.</p> <p>A amplificação requer concentrações precisas de sais, nucleótidos e enzimas para proceder de forma eficiente, o que requer alta precisão na pipetagem</p> <p>A enzima que promove a amplificação pode ser sensível a componentes de sangue, muco e urina. Portanto, um resultado negativo pode realmente refletir a falta de ácido nucleico-alvo devido à recolha ou extração inadequada de amostras ou à falta de amplificação em vez de falta de sequência de alvos</p>	<p>A recolha e transporte rigorosos são cruciais para manter a viabilidade, sendo esta a principal barreira à sensibilidade deste ensaio;</p> <p>O potencial para obter isolados viáveis é útil para testes adicionais como <i>genotyping</i> e testes de suscetibilidade a antibióticos.</p>	<p>A DFA utiliza um anticorpo monoclonal marcado com fluoresceína para permitir a visualização microscópica dos corpos elementares de <i>C. trachomatis</i> em esfregaços celulares;</p> <p>O único tipo de ensaio que tem a capacidade de avaliar diretamente a qualidade da amostra;</p> <p>Muito recomendado para identificação imediata de infecções conjuntivais.</p>	<p>As infecções identificadas podem ser tratadas antes do paciente sair da clínica</p>

Em conclusão, para o diagnóstico de infecções causadas pela *Chlamydia trachomatis* os NAAT's são os mais recomendados. Apesar da existência de desvantagens, estas não se sobrepõem às inúmeras vantagens que estes apresentam em relação a qualquer outro método. Só em caso de falta de disponibilidade ou acessibilidade aos NAAT's, são utilizados os métodos de isolamento de *C. trachomatis* por cultura celular ou procura de antígenos por imunofluorescência direta (DFA), para o diagnóstico de infecção aguda por *C. trachomatis* (Lanjouw *et al.*, 2016).

A Direção Geral de Saúde, para o diagnóstico clínico de Clamídia, exige pelo menos um dos seguintes critérios: Isolamento de *Chlamydia trachomatis* de uma amostra do trato ano-

genital ou da conjuntiva; demonstração da presença de *C. trachomatis* por imunofluorescência direta numa amostra biológica; deteção de ácidos nucleicos de *C. trachomatis* numa amostra biológica (Direção Geral de Saúde 2019).

### 1.1.2. Linfogranuloma venéreo (LGV)

O Linfogranuloma venéreo (LGV) é uma IST causada pela *Chlamydia trachomatis*, mais especificamente pelos serovares L1, L2 e L3. Esta infeção é menos predominante que a Clamídia. A sua transmissão é feita através de uma relação sexual vaginal, anal ou oral, apresentando uma maior incidência de transmissões em homens que fazem sexo com homens. Apesar de poder ocorrer em qualquer faixa etária, o LGV é mais prevalente na população sexualmente ativa entre os 15 e os 40 anos. Ambos os sexos podem ser afetados por esta infeção, no entanto os homens sofrem mais com a forma aguda da infeção e as mulheres só desenvolvem complicações em fases mais tardias. LGV afeta o sistema linfático, a *Chlamydia trachomatis* presente no local da infeção primária estende-se para os nódulos linfáticos causando uma reação linfoproliferativa (Mahon e Lehman, 2018).

Segundo a DGS as manifestações clínicas desta infeção incluem: uretrite, úlcera genital, linfadenopatia inguinal, cervicite, proctite.

#### 1.1.2.1. Diagnóstico clínico

No início dos anos 80 a cultura era o método utilizado para o diagnóstico da *Chlamydia trachomatis*. No caso dos serotipos L, responsáveis pelo Linfogranuloma venéreo, verificava-se um crescimento mais célere, quando comparado com culturas de outros serotipos de *C. trachomatis* (WHO, 2013).

Com a introdução dos NAAT's a meio da década de 90, o diagnóstico da *C. trachomatis* passou a ser mais eficaz e sensível através destes testes. No entanto, os NAAT's não conseguem distinguir serotipos, dando um resultado positivo geral de presença de *C. trachomatis* (WHO, 2013).

Assim, para diferenciar os serotipos L, de modo a diagnosticar o LGV, foram desenvolvidos testes moleculares baseados numa deleção que ocorre no gene *pmpH* apenas em isolados LGV (WHO, 2013).

Para alcançar uma maior sensibilidade e especificidade, tal como em todos os métodos diagnósticos, o procedimento de colheitas, transporte e preservação é crucial. No caso do diagnóstico de LGV, exsudados de lesões primárias (caso existam), exsudados uretrais

e primeira urina da manhã são utilizados para diagnóstico nos homens, exsudados vaginais nas mulheres e, exsudados retais no caso de homens que fazem sexo com homens.

A Direção Geral de Saúde exige pelo menos um dos seguintes critérios para que seja efetuado o diagnóstico clínico de LGV: deteção de ácidos nucleicos de *Chlamydia trachomatis* numa amostra biológica ou identificação dos serovares L1, L2 ou L3 (Direção Geral de Saúde 2019).

### 1.1.3. Sífilis

Sífilis é uma IST sistémica e crónica (Morse et al. 2010) causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Registos desta doença assinalam-se desde o século 16 (Carpentier Professor and Rosenthal 2013). No entanto, só em 1905, zoólogo Fritz Schaudinn e dermatologista Erich Hoffmann, identificaram pela primeira vez a bactéria causadora da sífilis (Uku et al., 2021).

Esta infeção pode ser adquirida, maioritariamente por via sexual através do contacto direto com lesões primárias ou secundárias ou, através de transmissão vertical de mãe para feto, dado que esta bactéria consegue atravessar a placenta (Uku et al. 2021). No caso da sífilis venérea as espiroquetas penetram diretamente as membranas da mucosa ou entram através de lesões na pele que é menos queratinizada nas áreas peri-genitais e perianais do que noutros lugares. Para estabelecer a infeção, o *T. pallidum* tem de aderir às células epiteliais e aos componentes da matriz extracelular. Uma vez dentro do epitélio, os organismos multiplicam-se localmente e começam a disseminar através dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea (Peeling et al., 2017).

Quando não é implementada uma terapêutica, a infeção primária por *T. pallidum* pode evoluir para outras fases da doença a figura 6 demonstra essa mesma evolução ao longo do tempo.

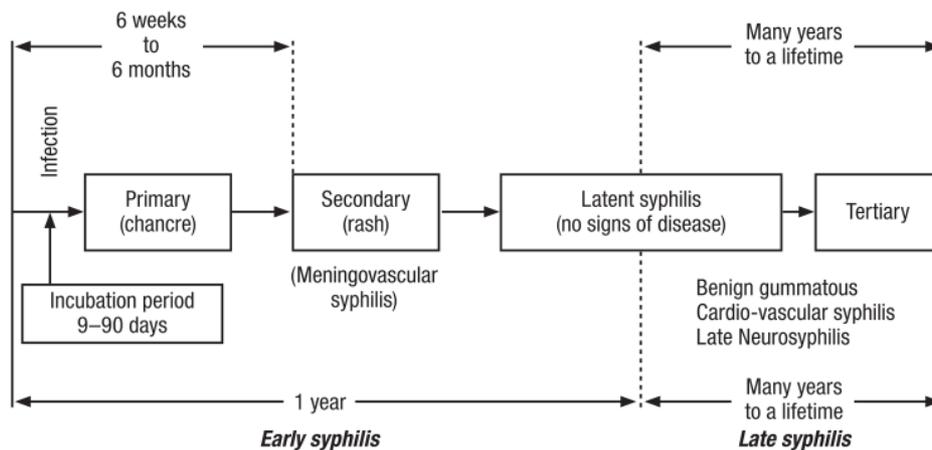


Figura 6- Representação esquemática da evolução da infecção com *T. pallidum* quando não é instituída uma terapêutica (WHO, 2013)

Após a infecção primária o *T. pallidum* tem um período de incubação que pode ir de 9 a 90 dias. O 1º sintoma a manifestar-se nesta fase inicial, designada de sífilis primária, é uma úlcera não dolorosa (cancro duro). Esta lesão por vezes localizar-se no interior do corpo, dificultando a sua identificação e consequente início de tratamento. A úlcera pode aparecer no pénis, na vulva, na vagina, no ânus e nos lábios ou língua. Esta cicatriza em semanas, mesmo que a pessoa não efetue tratamento (WHO, 2013) (Uku et al., 2021).



Figura 7- Úlceras características da sífilis primária. Do lado esquerdo uma úlcera não dolorosa de grandes dimensões no pénis. No meio, múltiplas úlceras primárias na vulva. Do lado direito uma úlcera primária na língua (Morse et al., 2010).

Três a seis semanas depois da úlcera, surgem lesões na pele, características da sífilis secundária. Estas podem localizar em todo o corpo ou em partes específicas. Surgem maioritariamente nas palmas das mão e planta dos pés (WHO, 2013) (Uku et al., 2021).



Figura 8- Lesões da pele na palma da mão características da sífilis secundária. (Morse *et al.*, 2010).

Além destas lesões, as pessoas infectadas podem ainda queixar-se de febre, fadiga, queda de cabelo, rouquidão e gânglios aumentados. Estes sintomas duram umas semanas desaparecendo mesmo sem tratamento. A fase seguinte, considerada de sífilis latente, é assintomática e não contagiosa. A sífilis terciária é considerada a fase destrutiva da doença, as suas várias manifestações foram classificadas em doença gomosa benigna, sífilis cardiovascular e neurosífilis, podendo estas coexistir. As gomas são lesões destrutivas da sífilis terciária que podem ocorrer em qualquer órgão do corpo, porém mais frequentemente na pele, cartilagem e ossos (doença gomosa benigna); nas paredes da aorta (sífilis cardiovascular); nos vasos cerebrais (sífilis meningovascular) ou, no cérebro e na medula espinhal (neurosífilis). Aproximadamente 1/3 das pessoas que têm sífilis secundária e não efetuam tratamento podem desenvolver complicações da sífilis tardia (WHO, 2013) (Uku *et al.*, 2021).

A tabela seguinte enuncia as manifestações clínicas das diferentes fases e tipos de sífilis para o diagnóstico clínico, segundo a DGS.

Tabela 4- Critérios clínicos das diferentes fases e tipos de sífilis. Dados retirados "Definições de Caso de Doenças Transmissíveis - Doenças de Notificação Obrigatória"(Direção Geral de Saúde 2019)

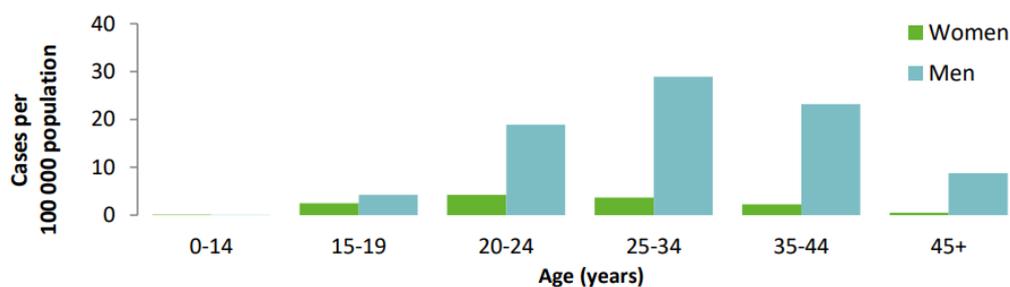
Sífilis Primária	Sífilis Secundária	Sífilis latente precoce	Sífilis Congénita
Qualquer pessoa com um ou mais cancros duros (úlceras), geralmente indolores nas zonas genital, perineal ou anal, na mucosa bucal ou faríngea, bem como em qualquer outra zona extragenital	Qualquer pessoa que preencha pelo menos um dos cinco critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema maculopapular difuso que atinge frequentemente as palmas das mãos e as plantas dos pés;</li> <li>• Linfadenopatia generalizada;</li> <li>• Condiloma lata;</li> <li>• Enantema;</li> <li>• Alopecia difusa.</li> </ul>	Ausência de sintomas e história clínica compatível com a das fases precoces da sífilis durante os 12 meses anteriores.	Qualquer lactente com menos de 2 anos de idade que preencha pelo menos um dos dez critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoesplenomegalia;</li> <li>• Lesões mucocutâneas;</li> <li>• Condiloma lata;</li> <li>• Rinite persistente;</li> <li>• Icterícia;</li> <li>• Pseudoparalisia (devida a periostite e osteocondrite);</li> <li>• Comprometimento do sistema nervoso central;</li> <li>• Anemia;</li> <li>• Síndrome nefrótica;</li> <li>• Desnutrição.</li> </ul>

Em 2018, foram registados 33 927 casos confirmados de sífilis em 29 países, o que dá uma taxa de notificação bruta de 7,0 casos por cada 100 000. A taxa mais elevada foi observada em Malta (17,9 casos por 100 000 habitantes), seguida pelo Luxemburgo (17,1), Reino Unido (12,6) e Espanha (10,3). Foram observadas taxas baixas inferiores a três casos por 100 000 habitantes na Croácia, Estónia, Itália, Portugal e Eslovénia (ECDC, 2020). A tabela seguinte evidencia o aumento de casos confirmados em Portugal e na União Europeia entre 2014 e 2018.

Tabela 5-Distribuição de casos confirmados de sífilis por 100 000 habitantes em Portugal e nos países da união europeia entre 2014-2018 (ECDC, 2020)

Country	2014		2015		2016		2017		2018		
	Confirmed cases	Rate	Reported cases								
Portugal	101	1.0	43	0.4	73	0.7	105	1.0	228	2.2	228
EU/EEA	25 018	5.3	27 974	5.9	29 957	6.1	33 808	7.0	33 927	7.0	33 927

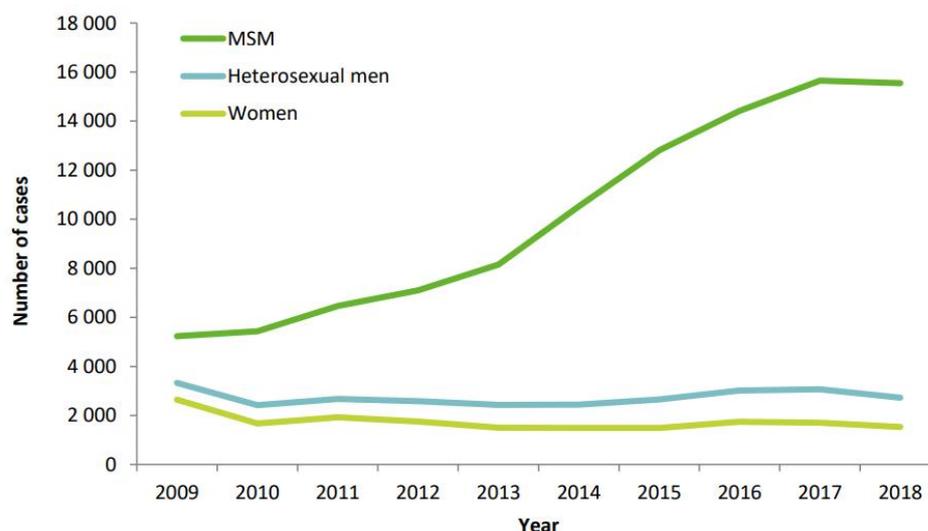
A maior percentagem de casos foi reportada em duas faixas etárias, dos 25-34 anos e dos maiores de 45 anos. As taxas de infeção foram mais altas entre os homens do que as mulheres em todas as faixas etárias Figura 9) (ECDC, 2020).



Source: Country reports from Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

Figura 9- Distribuição de casos confirmados de sífilis por 100 000 habitantes por idade e género (ECDC, 2020).

O gráfico seguinte traduz a evolução de casos de sífilis entre 2009 e 2018, evidenciando a forma de transmissão e o género.



Source: Country reports from Czechia, Denmark, France, Germany, Greece, Ireland, Latvia, the Netherlands, Norway, Romania, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

Figura 10- Evolução de casos confirmados entre 2009 e 2018 na União Europeia por género e forma de transmissão. (MSM-homens que têm relações sexuais com homens) (ECDC, 2020).

### 1.1.3.1. *Treponema pallidum*

*Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (*T. pallidum*) é o agente etiológico da sífilis. Este pode ser adquirido por exposição sexual ou por transmissão vertical durante a gravidez. É uma bactéria em forma de espiral (espiroqueta) com dimensões celulares de 0,20 µm de diâmetro e 5-15 µm de comprimento. A espiral do organismo tem um comprimento de onda e amplitude de aproximadamente 1,1 µm e 0,4 µm, respetivamente. A arquitetura do envelope celular deste organismo é muito específica (Morse et al. 2010). Devido à sua estrutura de dupla membrana, é frequentemente descrita como uma bactéria de gram negativo. No entanto, esta analogia é bioquímica e estruturalmente incorreta. A membrana exterior do *T. pallidum* carece de lipopolissacarídeos e tem uma composição fosfolipídica diferente das

membranas exteriores das bactérias de gram negativo típicas. Embora *T. pallidum* expresse lipoproteínas abundantes, estas moléculas residem predominantemente abaixo da sua superfície. Assim, esta escassez de padrões moleculares associados ao agente patogénico (PAMP's) expostos à superfície permite ao *T. pallidum* evitar o desencadear de mecanismos de imunidade inata do hospedeiro, facilitando a replicação local e a disseminação precoce. A sua antigenicidade superficial limitada promove a evasão de respostas imunes adaptáveis (isto é, anticorpos), facilitando a sua persistência. Estes atributos do *T. pallidum* levaram à sua designação de "agente patogénico furtivo" (Peeling et al., 2017).

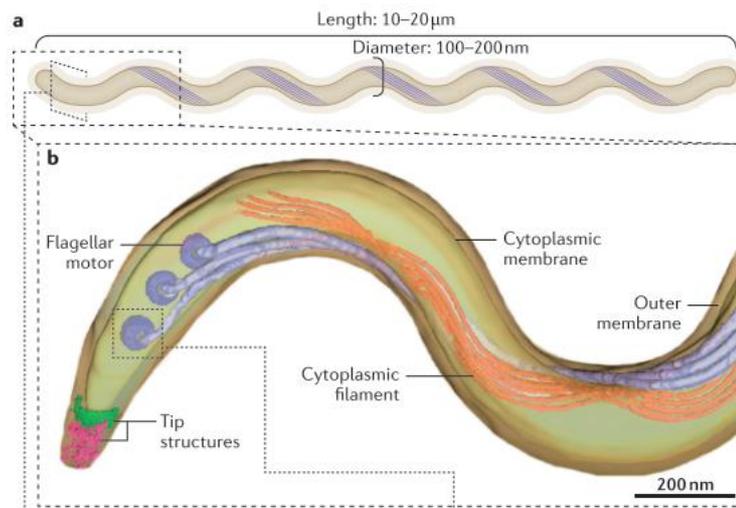


Figura 11 - Representação morfológica de *T. pallidum* (Peeling et al., 2017)

### 1.1.3.2. Diagnóstico Clínico

O método utilizado para o diagnóstico da sífilis varia consoante o estágio e a apresentação clínica da doença. Métodos de deteção direta são utilizados em doentes que apresentam úlceras sífilíticas primárias, condilomas (lesões genitais da sífilis secundária) ou lesões de sífilis congénita. Estes incluem microscopia de campo escuro, teste de anticorpo de fluorescência direta e testes de reação de polimerase em cadeia (PCR-polymerase chain reaction). No entanto, com exceção dos testes PCR, estes métodos têm fraca sensibilidade e, requerem lesões frescas a partir das quais o exsudado ou o material de biópsia podem ser recolhidos (Peeling et al. 2017).

### Microscopia de campo

Para este método é necessária a utilização de um microscópio específico com um condensador de campo escuro, bem como técnicos especializados no seu manuseamento. As amostras a utilizar são frescas (<20 minutos), isto é, amostras vivas e móveis de *T. pallidum*,

recolhidas de cancras ou lesões cutâneas erosivas de sífilis primária, secundária ou congênita (Peeling *et al.*, 2017).

É um método rápido sendo utilizado em clínicas de diagnóstico de IST's. No entanto, apresenta cerca de 30% de falsos negativos, não deve ser utilizado em amostras orais ou retais devido a treponemas comensais e, dada a necessidade de equipamento e técnicos especializados não é muito utilizado com método diagnóstico (Peeling *et al.*, 2017).

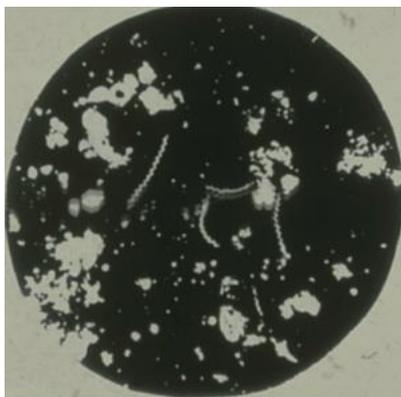


Figura 12- Preparação de *T. pallidum* em microscopia de campo escuro (Carpentier Professor and Rosenthal 2013)

### **PCR- Polymerase chain reaction**

Os testes de reação de polimerase em cadeia (PCR-polymerase chain reaction), têm como base a amplificação de segmentos específicos de genes de *T. pallidum*. Podem ser utilizadas amostras de lesões da pele, mucosas ou tecidos. Não é recomendado a utilização de amostras de sangue ou líquido cefalorraquidiano (LCR), dada a baixa presença de organismos de *T. pallidum*, bem como à presença de inibidores da PCR no sangue. Contrariamente ao método anterior de Microscopia de campo escuro, o PCR pode ser utilizado em amostras de lesões orais e retais, uma vez que este método pesquisa segmentos de genes específicos do *T. pallidum* e não de outras espécies que poderão ser comensais (Peeling *et al.*, 2017)(WHO, 2013).

É um teste bastante sensível e específico para amostras de úlceras genitais, pode ser utilizado no diagnóstico de sífilis congênita e neurosífilis onde a carga bacteriana é menor, no entanto, necessita de material específico bem como de técnicos especializados (Peeling *et al.*, 2017).

### **Teste de anticorpo de fluorescência direta**

Este teste tem como princípio a formação de um complexo entre os antigénios na superfície do treponema e um anticorpo específico anti-*T. pallidum* marcado com um

fluoróforo (molécula capaz de emitir fluorescência). Os resultados são posteriormente observados por microscopia de fluorescência (Morse *et al.*, 2010).

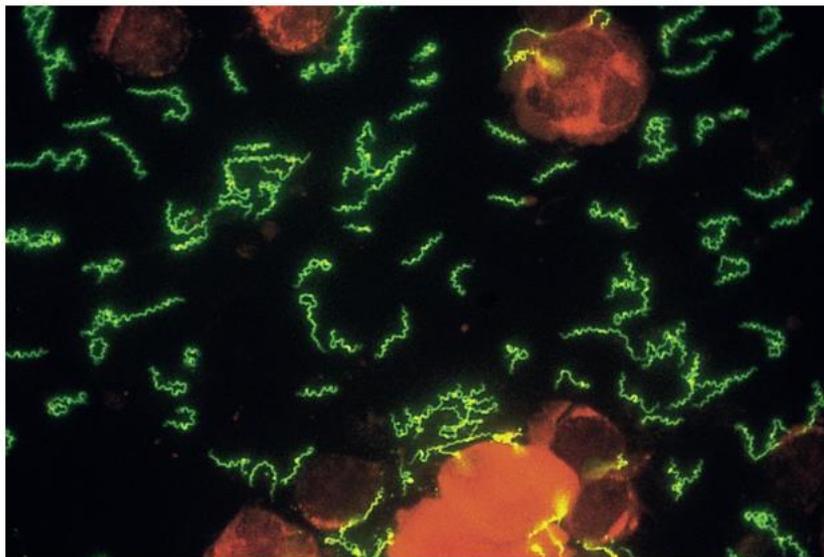


Figura 13- Teste de anticorpo de fluorescência direta numa amostra positiva para *T. pallidum*. Espiroquetas do treponema apresentam uma coloração fluorescente verde (Morse *et al.*, 2010)

Podem ser usadas amostras de cancros ou lesões cutâneas erosivas de sífilis primária, secundária ou congênita. Dada a especificidade do anticorpo utilizado no complexo antígeno anticorpo, este teste pode ser realizado com amostras de lesões orais. Não obstante, é um teste com baixa sensibilidade, um teste negativo não descarta uma possível infecção, requer equipamento especializado e experiência no manejo do mesmo (Peeling *et al.*, 2017).

Para além dos métodos diretos, são utilizados testes serológicos para o diagnóstico de sífilis. Estes testes são os únicos capazes de rastrear indivíduos assintomáticos e são o método mais utilizado para diagnosticar pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de sífilis (Peeling *et al.*, 2017). Os testes serológicos para diagnosticar a sífilis podem ser divididos em testes não-treponémicos (NTT's) e em testes treponémicos (TT's).

### **Testes não treponémicos (NTT's)**

Todos estes testes detetam a reagina, uma mistura de IgG e IgM, no soro de pacientes com sífilis, que é capaz de reagir com um antígeno complexo (uma mistura de cardiolipina, lecitina e colesterol). A reagina é libertada como resultado da lise celular causada pelo treponema, mas não só, podendo ser também detetada em situações de doença não treponémica aguda ou crónica onde ocorra destruição dos tecidos (doenças autoimunes, infeções virais com estados febris agudos), no uso prolongado de medicação intravenosa e na gravidez. Assim é frequente ocorrerem falsos positivos neste tipo de testes. São realizados de

forma manual, são baratos e simples e, se realizados adequadamente, têm uma sensibilidade relativamente alta. São testes qualitativos (presença ou ausência de reagina na amostra) e quantitativos (determinação do t podendo ser utilizados para monitorização da terapêutica) (Morse *et al.*, 2010).

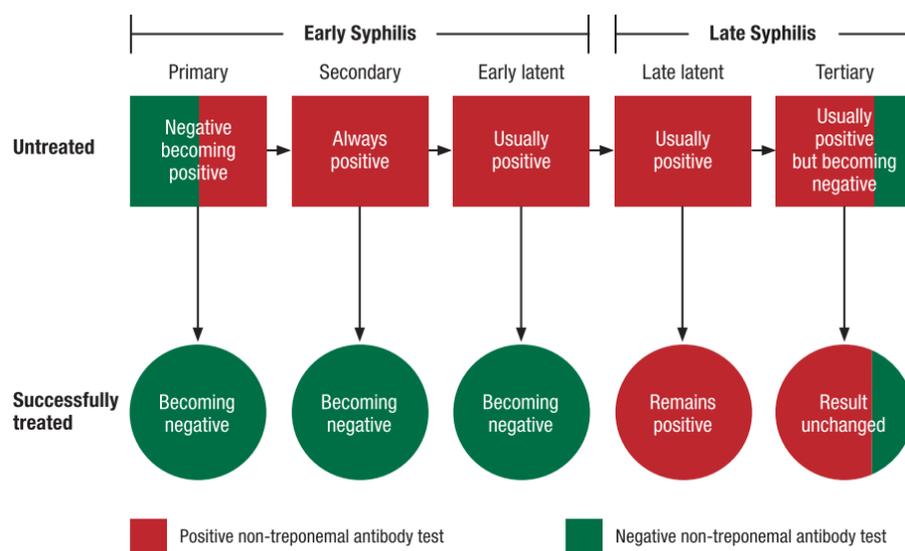


Figura 14- Reatividade dos NTT's numa sífilis não tratada (quadrados) e a respostas dos NTT's durante uma terapêutica com sucesso (círculos) ao longo dos vários estágios da doença (WHO, 2013)

Na sífilis primária, a reatividade dos testes não treponémicos só se desenvolve 1-4 semanas após a lesão aparecer pela primeira vez. Por esta razão, os doentes com lesões suspeitas e testes não-treponemais não reativos deverão repetir os mesmos 1 semana, 1 mês e 3 meses após o teste inicial. Testes não reativos aos 3 meses excluem um diagnóstico de sífilis. Os testes não treponémicos são reativos em sífilis secundária quase sem exceção (Peeling *et al.*, 2017) (WHO, 2013).

### **Teste de laboratório de pesquisa de doenças venéreas (VDRL)**

Neste teste é utilizada uma lâmina com 4 círculos. Em dois desses círculos é colocado um controlo positivo e um controlo negativo. Nos restantes é colocada a amostra num círculo e a diluição de 1 para 8 da mesma no último círculo. É uma gota de solução com antigénio em cada círculo e a lâmina é colocada num agitador por 4 minutos. A Figura 15 representa um esquema de uma lâmina de teste VDRL e a disposição dos controlos e a amostra na mesma.

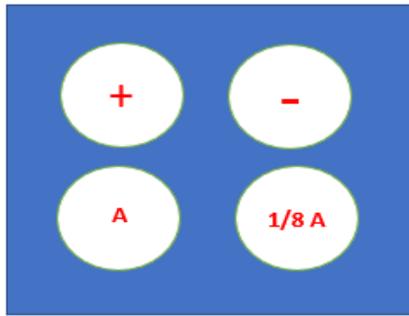


Figura 15- Esquema de uma Lâmina de VDRL

A interpretação dos resultados é efetuada com o auxílio de um microscópio. Num resultado reativo é possível verificar um fenómeno de floculação, este corresponde a formação do complexo antigénio-anticorpo. Nos resultados reativos é necessário proceder a um teste quantitativo (Peeling *et al.*, 2017).

O teste de VDRL pode ser feito em amostras de soro ou plasma e LCR e tem uma especificidade e sensibilidade elevada. É utilizado no diagnóstico da neurosífilis. É barato simples e rápido (Peeling *et al.*, 2017).

### **Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR) e Teste da Toluidina Vermelha com Soro não aquecido (TRUST)**

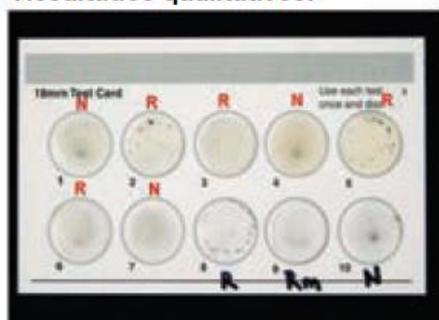
Os testes de RPR e TRUST funcionam com o mesmo princípio dos testes VDRL, no sentido em que vai ocorrer a formação de um complexo antigénio-anticorpo em amostras reativas e, por isso, é possível a visualização do fenómeno de floculação. No entanto, apresentam algumas vantagens, nomeadamente, a utilização de uma solução de antigénio estabilizada, a troca de uma lâmina por um cartão onde são colocadas as amostras e os controlos e, por fim, aos círculos do cartão são adicionadas partículas de carvão no caso do teste RPR e toluidina vermelha no teste TRUST que auxiliam na visualização da formação de floculação a olho nu (WHO, 2013).

Amostra de soro ou plasma podem ser utilizadas neste teste, sendo possível obter resultados em menos de 15 minutos. São testes simples e com uma especificidade e sensibilidade elevada, 98% e 71-100% respetivamente (Peeling *et al.*, 2017). A figura seguinte explica todo o procedimento do teste RPR.

1.  Use luvas, jaleco e óculos de proteção quando estiver manipulando espécimes e reagentes.
2.  Coloque o kit e todos os reagentes necessários em temperatura ambiente.
3.  Prepare o equipamento. Umedeça uma esponja e coloque-a na tampa do agitador.
4.  Prepare a folha de trabalho e etique o cartão de teste com a identificação (ID) da amostra.
5.  Aspire 50µL de amostra de soro para o interior de uma ponteira de pipeta de precisão ou "dispensador".
6.  Dispense 50µL (1 gota) do soro a ser testado e controles em cada círculo rotulado no cartão de teste.
7.  Espalhe as amostras e os controles gentilmente dentro dos círculos, utilizando a extremidade plana do "dispensador".
8.  Fixe a agulha do conta-gotas à garrafa de antígeno para RPR. Assegure-se de que o antígeno esteja bem misturado. Adicione uma gota do antígeno a cada círculo.
9.  Coloque o cartão no agitador a 100rpm por oito minutos.
10.  Manualmente, agite algumas vezes o cartão, gentilmente.
11.  Use uma boa luz para interpretar os resultados.
12.  Registre os resultados em formulários apropriados.

Figura 16- Procedimento da realização do teste RPR (WHO, 2013)

### Resultados qualitativos:



As amostras apresentando um grau de reatividade igual ou maior em relação ao controle minimamente reativo (Rm) são reativas (R). Os três círculos inferiores do lado direito do cartão são os controles: reativo "R", minimamente reativo "Rm" e não reativo "N".

**Reativo**  
(Aglomerado/  
surgimento de  
aglutinação).



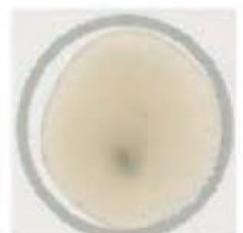
Todas as amostras reativas devem ser testadas por RPR quantitativa para obter um nível de titulação.

**Minimamente reativo**  
(Leve aglomeração/  
aglutinação)



Todas as amostras reativas devem ser testadas por RPR quantitativa para obter um nível de titulação.

**Não reativo**  
(Padrão cinza suave)



Relate como não reativo

Figura 17- Interpretação de resultado do teste RPR (WHO, 2013)

Na Figura 18 podem ser observados os possíveis resultados num teste RPR, reativo, minimamente reativo e não reativo. Falsos negativos, por vezes, ocorrem nestes testes devido ao efeito prozona (quantidade de anticorpos presente na amostra é desproporcional em relação à quantidade de antígeno do teste). Para colmatar este fenómeno são realizadas diluições da amostra. Todas as amostras reativas terão de ser testadas quantitativamente, de modo a obter um nível de titulação. Este teste quantitativo, realiza-se efetuando sucessivas diluições da amostra reativa até deixar de ocorrer floculação (WHO, 2013).

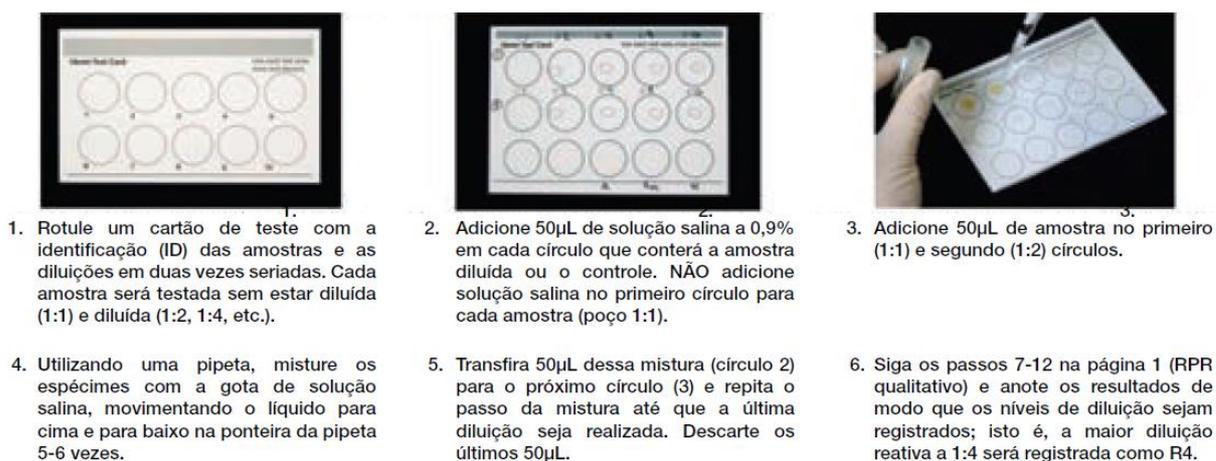


Figura 18- Procedimento do teste RPR quantitativo (WHO, 2013)

### Testes treponémicos (TT's)

Os TT's são considerados muito específicos dado que, em contraste com os NTT's, detetam anticorpos específicos de proteínas de *T. pallidum*. Não são utilizados para monitorização da terapêutica, uma vez que, após a infeção primária os indivíduos desenvolvem anticorpos treponémicos que persistem para o resto da vida, não sendo aplicável a realização de testes quantitativos. Também por isso, os TT's não são usados para distinguir entre infeção ativa ou uma infeção prévia (Peeling *et al.*, 2017).

TT's são comumente utilizados como testes confirmatórios após um NTT reativo. Não obstante, a interpretação de resultados de ambos o teste serológico deverá ser feita com atenção. Existem TT's que se apresentam como reativos cerca de 3 semanas após a infeção (FTA-Abs) e, por isso, antes dos NTT's conseguirem detetar a reagina. Este facto, leva a um resultado treponémico reativo e um não treponémico não reativo o que pode ser confundido com uma infeção prévia em que os mesmos resultados são obtidos (WHO, 2013)(Peeling *et al.*, 2017).

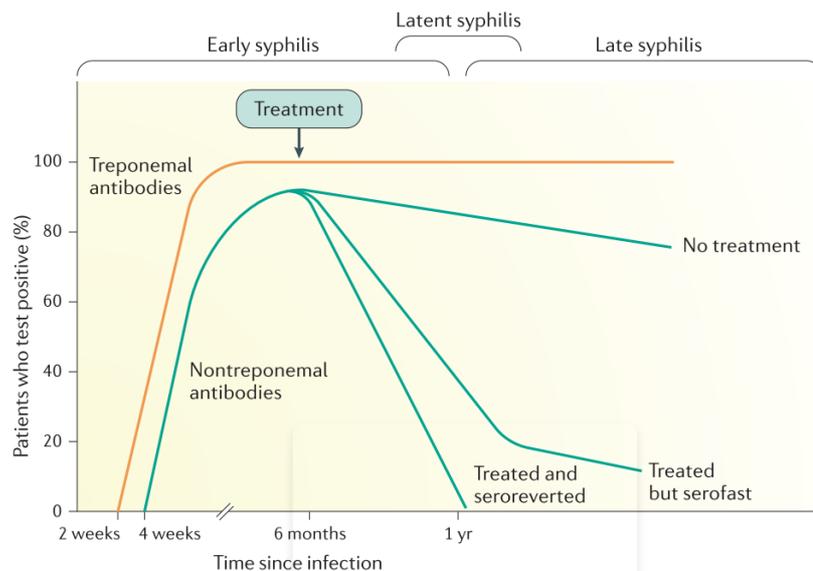


Figura 19- Resposta serológica da sífilis primária à secundária (Peeling *et al.*, 2017)

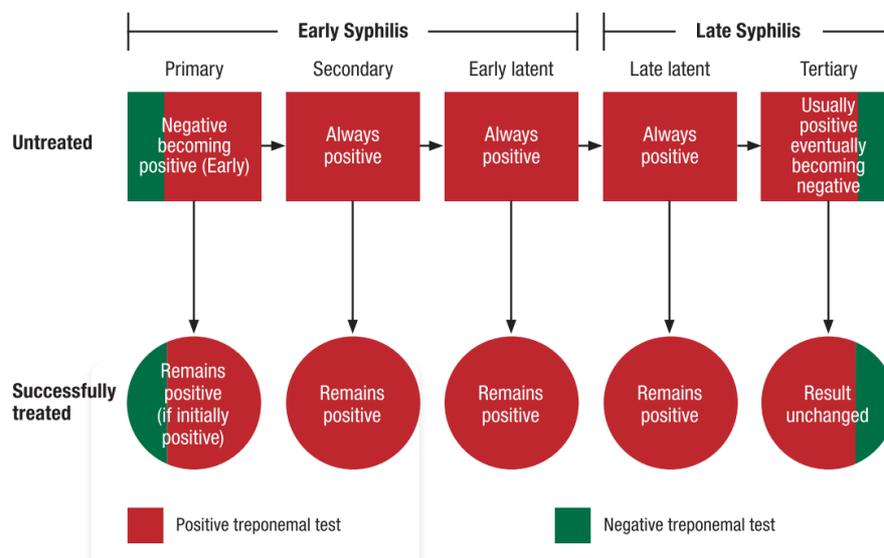


Figura 20- Reatividade dos NTT's numa sífilis não tratada (quadrados) e a respostas dos TT's durante uma terapêutica com sucesso (círculos) ao longo dos vários estágios da doença (WHO, 2013)

### Teste de Absorção do Anticorpo Treponémico Fluorescente (FTA-Abs)

Este teste, mais uma vez, baseia-se na formação de um complexo antígeno-anticorpo. A amostra, soro, plasma ou LCR, previamente diluída, é colocada numa lâmina onde se encontra fixado o *T. pallidum*. No caso de a amostra conter anticorpos específicos para o treponema, estes irão formar um conjugado. Por fim, uma Ig-G anti-humana marcada com um fluoróforo é adicionada e liga-se ao complexo antígeno-anticorpo presente na lâmina emitindo fluorescência (Morse *et al.*, 2010).

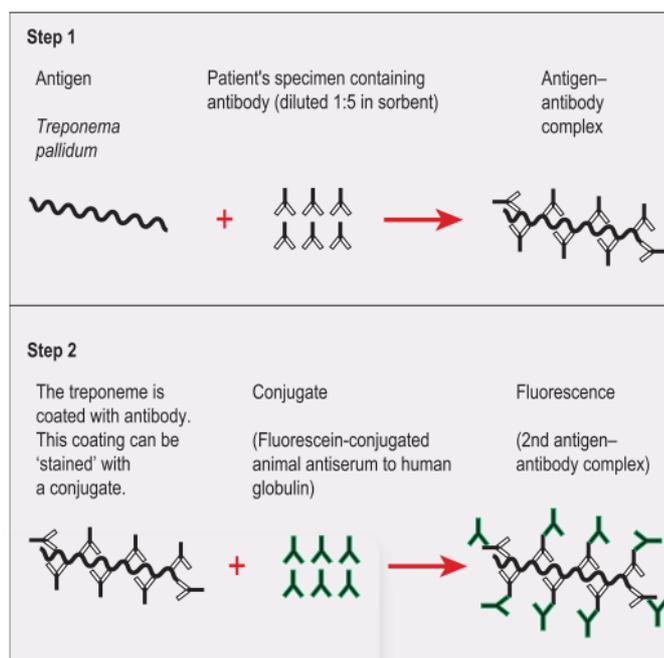


Figura 21- Representação esquemática do mecanismo do teste FTA-Abs (Morse et al., 2010)



Figura 22- Lâmina de FTA-Abs de uma amostra positiva para *T. pallidum* (Morse et al., 2010)

FTA-Abs, são testes com elevada sensibilidade e especificidade, no entanto, uma vez que apresentam reatividade antes dos NTT's, não são aconselhados em situações em que os TT's e NTT's não estejam em concordância. São testes demorados, caros, difíceis de interpretar e requerem reagentes e microscópios específicos. Podem ocorrer falsos positivos na gravidez ou em pacientes com doenças autoimunes (Peeling et al., 2017).

### **Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA), Ensaio de Hemaglutinação para *T. pallidum* (TPHA) e Ensaio de Micro-hemaglutinação (MHA-Tp)**

Estes ensaios são mais simples de realizar que os FTA-Abs, apresentando sensibilidades semelhantes e, são mais práticos quando é necessário testar várias amostras em simultâneo (WHO, 2013).

Eritrócitos de origem animal sensibilizados com antígenos específicos de *T. pallidum* são utilizados nos TPHA. Quando em contacto com uma amostra contendo anticorpos anti-*T. pallidum*, estes ligam-se à superfície dos eritrócitos ocorrendo o fenómeno de hemaglutinação. Os MHA-Tp já não são realizados tendo sido substituídos pelos TPPA. Nestes, em substituição dos eritrócitos, são usadas esferas de gelatina marcadas com os mesmos antígenos usados nos TPHA (Morse *et al.*, 2010).

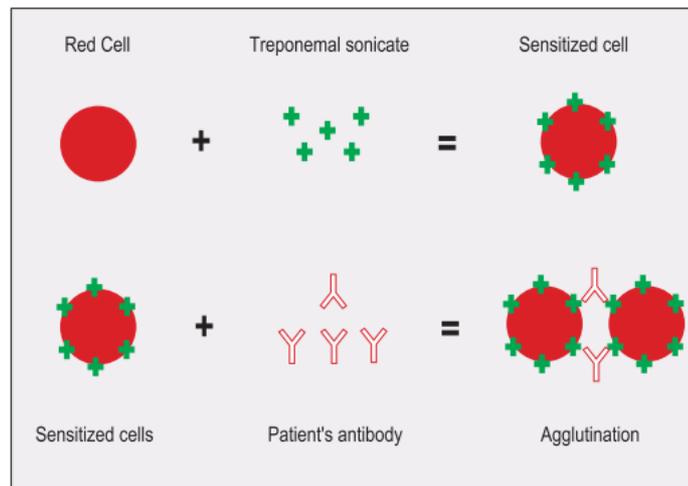


Figura 23- Representação esquemática do mecanismo de hemaglutinação dos TPHA (Morse *et al.*, 2010)

Diluição do controle positivo						
	(++)	(+)	(+)	(+/-)	(-)	(-)
Interpretação	Células-teste	Células-controle	Padrão de organização			
Positivo			Anel grande definido com uma margem externa irregular multiforme e aglutinação periférica, ou partículas aglutinadas espalhadas, cobrindo uniformemente o fundo do poço.			
Negativo			As partículas se concentram no formato de um botão no centro do poço, com uma margem externa suave e arredondada.			
Inespecífico			As partículas se concentram no formato de um anel compacto, com uma margem externa suave e arredondada.			

Figura 24- Interpretação de resultados do TPPA (WHO, 2013)

Estes ensaios podem ser realizados em amostras de soro ou plasma, são baratos e com uma sensibilidade e especificidade elevada. Apresentam como desvantagem a subjetividade de interpretação dos resultados (Peeling *et al.*, 2017).

## **Imunoensaio Enzimático Treponémico (EIA) e Imunoensaio de Quimioluminescência (CIA)**

Vários testes comerciais do EIA foram concebidos para substituir os testes FTA-Abs e MHA-TP como testes de confirmação para a sífilis. Estes ensaios são relativamente semelhantes, na medida em que um único antígeno treponémico ou, uma combinação de antígenos, reveste a placa. O soro do paciente é, posteriormente, adicionado e a mistura é incubada e lavada (Morse *et al.*, 2010).

Os EIA indiretos atuais enquadram-se em duas categorias. Na primeira, é usado uma imunoglobulina anti-humana conjugada a uma enzima e, o substrato desta é adicionado para detetar a reação antígeno-anticorpo inicial. O segundo formato usa uma enzima conjugada com um antígeno treponémico igual aos que estão ligados à superfície da placa. Quando o anticorpo se liga ao antígeno treponémico fixo na superfície da placa, um dos locais de ligação do anticorpo fica livre. O segundo antígeno enzimático pode então ligar-se a este local se o anticorpo for reativo. A vantagem deste método é um ensaio mais robusto e 'limpo'. Se um anticorpo humano não específico se ligar à superfície da placa, não será capaz de ligar ao antígeno conjugado e não dará nenhum sinal, evitando situações de falsos positivos (Morse *et al.*, 2010).

Estes ensaios são colorimétricos pelo que a intensidade da cor é diretamente proporcional à concentração de anticorpos presentes na amostra (WHO, 2013). São efetuados em amostras de soro, são muito sensíveis e específicos e podem ser automatizados. O rastreio de populações assintomáticas e de doadores de sangue/plasma é feito com EIA's (Peeling *et al.*, 2017).

Os CIA são semelhantes ao EIA, os primeiros utilizam o fenómeno de quimioluminescência para emitir um sinal reativo enquanto os segundos utilizam um método colorimétrico enzimático (Morse *et al.*, 2010).

## Testes rápidos para rastreio da sífilis

Tabela 6- Testes rápidos disponíveis para rastreio de sífilis (Peeling *et al.*, 2017)

Tipo de teste	Amostra	Vantagens	Desvantagens
TT	Sangue total, plasma ou soro	Permite um diagnóstico presumível; Fácil de usar, resultados <20 minutos.	Não consegue distinguir uma infecção recente de uma antiga.
Duplo TT e NTT	Sangue total, plasma ou soro	Rápido, fácil de usar; Distingue entre infecção recente e antiga.	Pode ser mais caro.
Duplo sífilis e HIV	Sangue total, plasma ou soro	Consegue detetar anticorpos treponémicos e de HIV numa só amostra por punção capilar.	Menor sensibilidade e especificidade para a sífilis que para o HIV.

## Western Blot

Este teste está comercialmente disponível. As tiras com antígenos treponémicos para eletroforese são incubadas com o soro do paciente. Se houver anticorpos, a reação antígeno-anticorpo é detetada usando um segundo anticorpo, de forma semelhante a outros testes indiretos, como o EIA. Para ser considerado um western blot reativo, o soro do paciente deve reagir com bandas de 15,5 kDa, 17 kDa e 47 kDa (Morse *et al.*, 2010).



Figura 25- Interpretação de resultados de western blot para diagnóstico de sífilis. Exemplos de diferentes reações são mostrados em cada tira: tira 14, soro de controlo positivo; tira 15, soro mínimo positivo; tira 16, soro negativo; tira 17, amostra de soro positivo (Morse *et al.*, 2010)

## Neurosífilis

O diagnóstico da neurosífilis é mais desafiante, dada às anormalidades na composição do LCR de pacientes infetados. O teste considerado padrão é o VDRL por ter uma boa especificidade ainda que a sua sensibilidade seja limitada.

## Sífilis congênita

Como os anticorpos IgG não-treponémicos e treponémicos maternos podem ser transferidos para filho, os testes treponémicos efetuados com o soro do bebê são difíceis de interpretar e não são recomendados (Peeling *et al.*, 2017).

Um bebê com soro reativo nos testes RPR ou VDRL, com um título pelo menos quatro vezes superior ao da mãe, é sugestivo de sífilis congênita, mas a sua ausência não exclui um diagnóstico. Um exame clínico, resultados do ensaio VDRL do bebê reativo, resultados anormais completos da contagem de sangue ou da função hepática ou RX dos ossos longos que, por exemplo, mostram ossificação retardada ou deslocação de epífises, podem suportar um diagnóstico de sífilis congênita (Peeling *et al.*, 2017).

Segundo a DGS para efetuar o diagnóstico clínico de sífilis, pelo menos um destes critérios deve ser cumprido: demonstração da presença de *Treponema pallidum* em exsudados ou tecidos provenientes de lesões por exames diretos, microscopia direta de campo escuro, imunofluorescência direta (DFA) ou, por amplificação de ácidos nucleicos (NAAT); detecção de anticorpos de *Treponema pallidum* por ensaio de rastreio (TPHA, TPPA ou EIA) e, adicionalmente, detecção de anticorpos TP-IgM (por exemplo, IgM-ELISA, immunoblot ou I9S-IgM-FTA-abs) ou, de anticorpos não TP (por exemplo, RPR, VDRL) (Direção Geral de Saúde, 2019).

No caso da sífilis congênita para confirmação do diagnóstico têm de ser cumpridos pelo menos um dos três critérios seguintes: demonstração da presença de *Treponema pallidum* por exame de microscopia direta de campo escuro ou por imunofluorescência direta (DFA-TP) em material proveniente do cordão umbilical, da placenta, do exsudado nasal ou de lesões cutâneas ou, detecção de *Treponema pallidum* IgM específico (FTA-abs, EIA). Para diagnóstico de um caso provável terá de haver um teste VDRL em LCR reativo ou, NTT's e TT's reativos no soro da mãe ou um título de anticorpos não treponémicos no soro do lactente quatro vezes superior ao título no soro da mãe (Direção Geral de Saúde, 2019).

### 1.1.3.3. Complicações associadas à infeção

Na ausência de tratamento, a sífilis pode evoluir para estados mais graves da doença designado de sífilis tardia. A sífilis tardia pode afetar qualquer zona do organismo, originando gomas (lesões destrutivas). As zonas mais frequentemente afetadas são a pele, cartilagem e ossos, constituindo a doença gomosa benigna.



Figura 26- Manifestações da Doença gomosa benigna (Morse *et al.*, 2010).

Lesões gomosas podem ainda aparecer nas paredes da aorta (sífilis cardiovascular) e nos vasos cerebrais constituindo a forma mais perigosa da sífilis tardia, a neurosífilis.

### 1.1.4. Gonorreia

A gonorreia é uma IST causada pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. Constitui a segunda IST de origem bacteriana mais comum no mundo causando uma elevada morbilidade e custos económicos substanciais. Tal como muitas outras IST a incidência da gonorreia é mais proeminente na população sexualmente ativa entre os 15 e os 40 anos (Unemo *et al.*, 2020). A figura seguinte (Figura 27) demonstram a incidência de casos confirmados de gonorreia em Portugal e na Europa no ano de 2018 e 2019, evidenciando a prevalência da infeção nas diferentes faixas etárias.

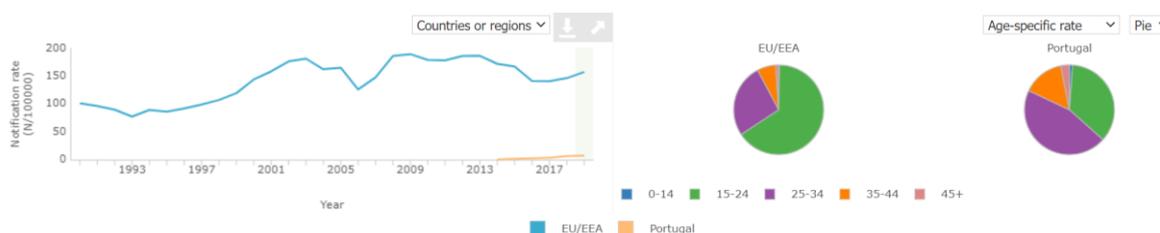


Figura 27- Dados de incidência de casos confirmados de gonorreia em Portugal em 2019-relação entre faixa etária. Retirado do ECDC (ECDC, 2019)

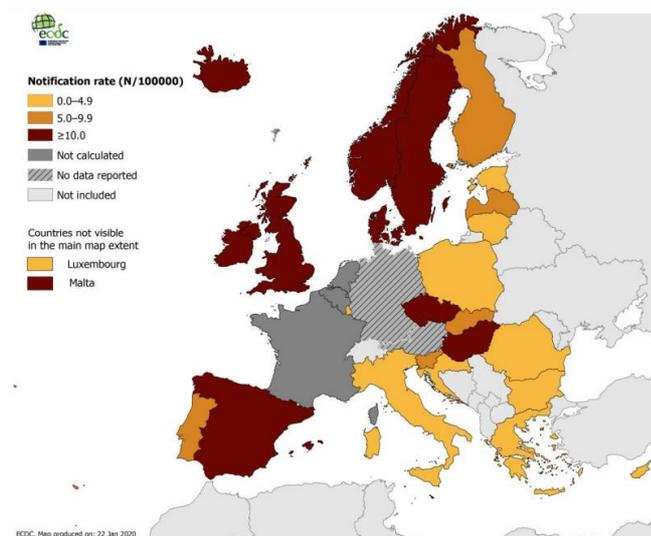
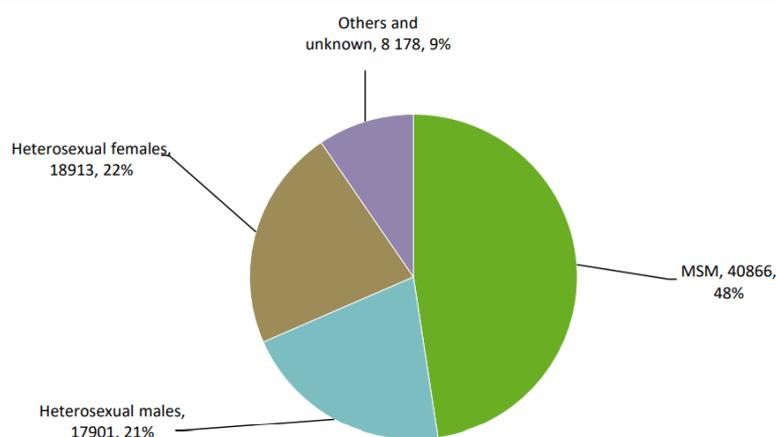


Figura 28- Dados de incidência de casos confirmados de gonorreia na Europa em 2018 (ECDC, 2020)

No ano de 2020 foi lançado pelo ECDC o relatório epidemiológico referente ao ano de 2018. Neste constam várias informações estatísticas relativamente à gonorreia. A tabela e figura seguinte evidenciam o aumento de casos confirmados entre os anos de 2014 e 2018 em Portugal e na europa, bem como a distribuição da causa de transmissão e do género, respetivamente.

Tabela 7- Distribuição de casos confirmados de gonorreia por 100000 habitantes em Portugal e nos países da união europeia entre 2014-2018 (ECDC, 2020)

Country	2014		2015		2016		2017		2018		
	Confirmed cases	Rate	Reported cases								
Portugal	188	1.8	277	2.7	338	3.3	473	4.6	719	7.0	719
EU/EEA	67071	17.0	75970	19.1	76076	18.2	89488	21.6	100673	26.4	100831



Source: Country reports from Czechia, Denmark, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

Figura 29-Distribuição de infeção por *N. gonorrhoeae* por categoria de transmissão e género (n=85858), EU/EEA, 2018 (ECDC, 2020)

#### 1.1.4.1. *Neisseria gonorrhoeae*

O género *Neisseria* contém duas espécies patogénicas para humanos, *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*, e aproximadamente 30 espécies não patogénicas, nomeadamente, *N. lactamica*, *N. sicca*, *N. cinerea*, *N. flavescens*, *N. subflava*, e *N. mucosa*. Estas bactérias são encontradas no sistema respiratório superior como bactérias comensais, mas podem também, por vezes ser encontradas no trato urogenital inferior (WHO, 2013).

A *Neisseria gonorrhoeae* apresenta-se na forma de cocos (gonococos) tipicamente organizados dois a dois (diplococos) com uma morfologia característica em forma de rim ou grão de café. É uma bactéria Gram-negativa, aeróbia, capnofílica (prefere elevadas concentrações de CO<sub>2</sub> [3-7%]) e oxidase e catalase positiva (WHO, 2013).

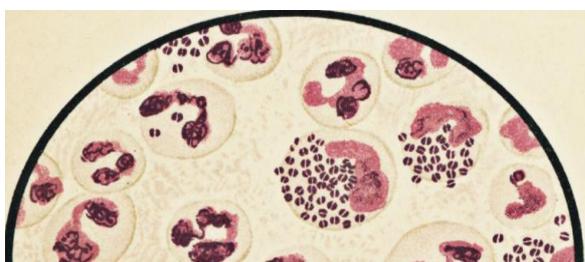


Figura 30- Esboço de uma imagem de microscópio de células humanas infetadas por *Neisseria gonorrhoeae* coradas com o método de coloração de Gram.

O único hospedeiro desta bactéria é o ser humano, não sendo capaz de sobreviver fora do mesmo (Unemo et al., 2020)

#### 1.1.4.2. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da gonorreia é efetuado através da identificação de *Neisseria gonorrhoeae* em secreções urogenitais, retais, orofaríngeas ou secreções oculares. Para tal, podem utilizar-se NAAT's, culturas, microscopia e ainda POCT'S (Unemo et al., 2020). Na Tabelas 9 e 10 é feita uma avaliação sumária dos testes enunciados.

Tabela 8- Avaliação dos métodos de diagnóstico da *N. gonorrhoeae* (Unemo *et al.*, 2020)

Microscopia (x1000)	Cultura	NAAT	POCT
<ul style="list-style-type: none"> <li>A coloração de Gram ou com azul de metileno para identificação de diplococos intracelulares dentro dos leucócitos oferece uma sensibilidade adequada (90-95%) e especificidade (&gt;99%), como um teste rápido de diagnóstico em homens sintomáticos com corrimento uretral;</li> <li>Baixa sensibilidade em homens assintomáticos (50-75%), exsudados vaginais (50%) e retais (40%);</li> <li>Não é recomendado para detecção de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> na orofaringe devido à baixa especificidade e sensibilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É um teste muito específico, e relativamente sensível para as amostras urogenitais, desde que os procedimentos de colheita, transporte, armazenamento e cultura sejam otimizados;</li> <li>A sensibilidade da cultura para as amostras retal e orofaringe é baixa;</li> <li>É adequada para amostras endocervicais, uretrais, rectais, orofaringe e conjuntival, mas não para urina ou exsudados vaginais;</li> <li>Todos os indivíduos gonocócicos-positivos diagnosticados pelo NAAT devem realizar culturas antes do início do tratamento para efeitos de vigilância da resistência aos agentes antimicrobianos (RAM).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado para indivíduos sintomáticos e assintomáticos pela sua elevada sensibilidade (&gt;95%);</li> <li>Mais sensível do que a cultura (especialmente para as amostras da orofaringe e exsudados retais);</li> <li>Menos exigente na qualidade das colheitas, transporte e armazenamento;</li> <li>Significativamente mais sensível do que a cultura para detecção em exsudados retais e da orofaringe;</li> <li>Os NAAT's gonocócicos detetam uma região do DNA ou rRNA específico de <i>N. gonorrhoeae</i> (WHO, 2013);</li> <li>Grande parte destes testes, disponíveis comercialmente, não estão licenciados para testes em amostras da orofaringe e exsudados retais, e diferem na sua sensibilidade particularmente em amostras da orofaringe devido à presença de espécies <i>Neisseria</i> não gonocócicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ainda faltam POCT's rápidos, validados e de qualidade para o diagnóstico de gonorreia com sensibilidade suficiente quando comparados com os NAAT's;</li> <li>Existem atualmente três testes POC baseados no NAAT disponíveis para diagnóstico de <i>C. trachomatis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, e a combinação de ambos (Murtagh 2019).</li> </ul>

Tabela 9- Comparação dos métodos de diagnóstico da *N. gonorrhoeae* (WHO, 2013)

	Microscopia	Cultura	NAAT
Tipo de colheita			
Exsudado endocervical	Sim <sup>1</sup>	Sim	Sim
Exsudados vaginais	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim (alguns testes)
Urina			
Homem	Não	Não	Sim
Mulher	Não	Não	Sim <sup>3</sup>
Exsudado uretral	Sim <sup>1</sup>	Sim	Sim
Exsudado retal	Não	Sim	Não <sup>4</sup>
Exsudado da orofaringe	Não	Sim	Não <sup>4</sup>
Exsudado conjuntival	Sim	Sim	Não <sup>4</sup>
Performance			
Sensibilidade <sup>5</sup>	Elevada-baixa <sup>1</sup>	Moderada a alta	Muito alta
Especificidade <sup>5</sup>	Moderada a alta <sup>1</sup>	Muito alta	Moderada-muito alta
Outras considerações			
Custo	Baixo	Moderado	Alto a muito alto
Equipamento	Microscópio	Microbiologia	Grandes dimensões
Automatização	Não	Não	Possível
Complexidade técnica	Baixa	Moderada	Alta
Múltiplos patógenos de uma só amostra	Não	Não	<i>C. trachomatis</i> , <i>T. vaginalis</i> , e HPV

Adaptada de “Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency vírus” da OMS

<sup>1</sup> A microscopia tem elevada sensibilidade e especificidade em homens sintomáticos (com uretrite), baixa sensibilidade em homens assintomáticos e infeções endocervicais, e não é recomendado para amostras vaginais, de urina, retais ou faríngeas.

<sup>2</sup> Não é uma amostra ideal, principalmente aplicado a meninas pré-adolescentes ou em mulheres que tiveram uma histerectomia.

<sup>3</sup> A urina não é a amostra ideal, devido à baixa sensibilidade, para a deteção de *N. gonorrhoea* nas mulheres.

<sup>4</sup> Não existem muitos NAAT licenciados internacionalmente para utilização com amostras extra-genitais, mas há cada vez mais evidências de que os NAAT's são mais sensíveis do que a cultura nesses locais. Recomenda-se que seja confirmado um teste NAAT positivo para amostras rectais e faríngeas com um teste suplementar (NAAT com outra sequência-alvo) para evitar resultados falsos positivos.

<sup>5</sup> As estimativas destes parâmetros variam muito dependendo da sensibilidade e especificidade dos ensaios da mesma metodologia, bem como dos ensaios utilizados para a comparação (o "goldstandard").

Quando é utilizado o método de cultura torna-se necessário confirmar que, de facto, a bactéria que se desenvolveu no meio de cultura é a *N. gonorrhoeae*. Esta confirmação pode ser efetuada por meio de uma coloração de Gram ou por um teste de oxidase (WHO, 2013).

O teste de oxidase consiste na deteção da enzima citocromo c oxidase nas colónias de bactéria presentes na cultura em estudo. Para esse efeito é usado uma tira de papel embebida com uma solução aquosa de tetrametil-para-fenilenodiamina dihidroclorato a 1%, onde são colocadas diretamente algumas colónias da bactéria. Um resultado positivo demonstra-se quando há mudança de cor de incolor para roxo em alguns segundos (máximo 30 segundos). Em alternativa, o teste oxidase pode ser realizado colocando uma gota de reagente oxidase nalgumas colónias representativas de uma cultura pura. Se apenas algumas

colônias estiverem presentes, deve ser feita uma subcultura antes dos testes, uma vez que o reagente é tóxico para as bactérias. A observação de oxidase positiva e de diplococos Gram-negativos com morfologia típica em meios seletivos de amostras genitais, oferece uma identificação suficiente e fiável de *N. gonorrhoeae* para diagnóstico presuntivo. Em situações em que os recursos são limitados, isto é suficiente para iniciar o tratamento (WHO, 2013).

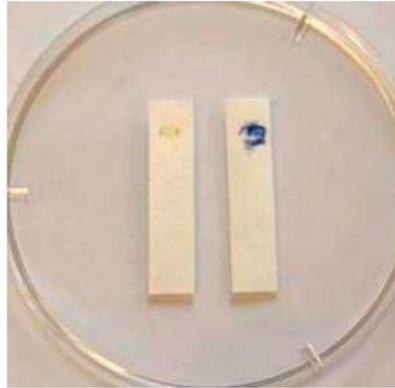


Figura 31- Tira oxidase com uma reação negativa (amarelo) e uma reação positiva indicando um resultado presuntivo de *N. gonorrhoeae* (roxo/ azul) (Morse et al., 2010)



Figura 32- Culturas de *N. gonorrhoeae* oxidase positiva (Morse et al., 2010)

Não obstante, para fornecer um diagnóstico definitivo de gonorreia, é necessário confirmar a identificação de *N. gonorrhoeae*, eliminando espécies intimamente relacionadas, tais como *N. meningitidis*, *N. lactamica*, e *N. cinerea*, que também podem crescer nos meios seletivos de isolamento gonocócico primário. Podem ser usadas três abordagens para confirmação: utilização de testes bioquímicos que diferenciam a *Neisseria* divergente e outras espécies intimamente relacionadas e dão uma identificação completa das espécies; uso de reagentes imunológicos ou, utilização de detecção molecular específica para *N. gonorrhoeae*, mas apenas confirmam a identidade desta e não especificam os isolados que dão reações negativas. A escolha de metodologia vai depender do número de isolados a ser testados, bem como do custo e da experiência técnica. Nenhum teste é 100% sensível e específico. Se houver recursos

disponíveis, recomenda-se atualmente que os isolados clínicos de *N. gonorrhoeae* sejam confirmados através de uma combinação de testes bioquímicos e imunológicos ou testes moleculares (NAAT's) sempre que disponíveis (WHO, 2013).



Figura 33-Produção de ácido a partir da utilização de hidratos de carbono no meio de agar de cisteína tripticase (Cystine Trypticase Agar-CTA). Os tubos da esquerda para a direita são o meio de CTA que não contém hidratos de carbono, o meio de CTA contendo 1% de glicose e o meio de CTA contendo 1% de maltose. O isolado bacteriano inoculado é *N. gonorrhoeae* (Morse *et al.*, 2010)

A Figura 34 demonstra um método de diferenciação da *N. gonorrhoeae* das outras espécies *Neisseria*. O teste baseia-se na capacidade da *N. gonorrhoeae* produzir ácido a partir da utilização de glicose. Esta produção é detetada devido a um indicador de pH que, com a acidificação do meio muda de cor. As outras espécies apresentam outros mecanismo ou até mecanismos semelhantes, mas não iguais, por exemplo, a *N. meningitidis*, que para além de utilizar a glicose também usa maltose (Morse *et al.*, 2010).



Figura 34-Produção de ácido a partir de hidratos de carbono em meio de CTA. O organismo é a *N. meningitidis*(Morse *et al.*, 2010).



Figura35- Kit de identificação API NH em câmaras de incubação demonstrando o perfil da *N. gonorrhoeae* (Morse et al., 2010).

A Figura 35 diz respeito a um teste de diferenciação das espécies de *Neisseria*. O teste contém substratos desidratados numa série de cúpulas ou poços, que são preenchidos com uma suspensão das colónias a identificar; após 2-4 horas de incubação a 37°C, são registadas reações de cor. É gerado um número de perfil e a identificação é feita através de uma base de dados. O API NH tem 10 poços (permitindo 13 testes de identificação), que incluem um teste de  $\beta$ -lactamase, 4 testes de utilização de hidratos de carbono e 8 testes bioquímicos para diferentes reações enzima-substrato (WHO, 2013).

Testes serológicos para a identificação de *N. gonorrhoeae* em culturas primárias estão comercialmente disponíveis em forma de testes de imunofluorescência (FA) e aglutinação (Morse et al., 2010).

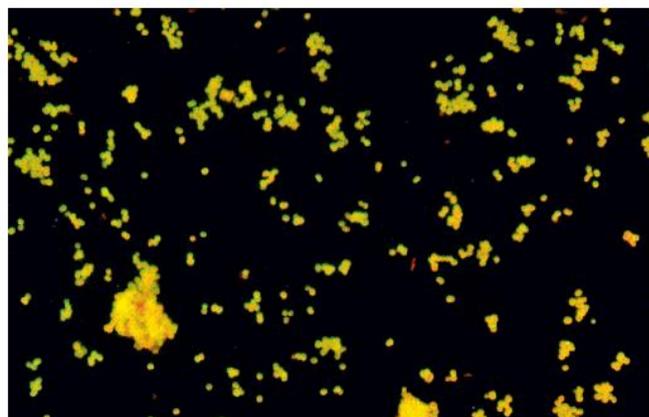


Figura 36- Amostra positiva para *N. gonorrhoeae* de um teste serológico por imunofluorescência (Morse et al., 2010)

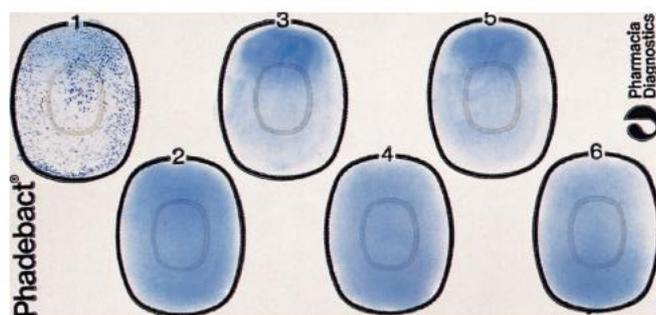


Figura 37- Teste de aglutinação para diagnóstico de *N. gonorrhoeae*. 1- *N. gonorrhoeae* 2- Controlo negativo 3- *N. meningitidis* 4- *N. cinerea* 5- *N. lactamica* 6- controlo negativo (Morse et al., 2010)

Por fim, os testes moleculares para diagnóstico da gonorreia aumentaram acentuadamente nos últimos anos. Este crescimento foi impulsionado pela utilização generalizada de NAAT's para o rastreio da clamídia, oferecendo a oportunidade de detetar duas IST's por pouco ou nenhum custo extra, juntamente com uma grande melhoria na sensibilidade e especificidade destes testes. A elevada sensibilidade permite o uso de amostras não invasivas, tais como urina ou exsudados vaginais colhidos pelos próprios pacientes e, portanto, permite que os estes sejam rastreados em várias configurações diferentes. No entanto, recomenda-se que os NAAT's só sejam utilizados com amostras de indivíduos em risco de infeção e que todos os resultados positivos sejam confirmados usando um alvo alternativo para evitar erros de diagnóstico devido a reações cruzadas com outras *neisserias* (Morse et al., 2010)(WHO, 2013).

Segundo a Direção Geral de Saúde, para o diagnóstico clínico da Gonorreia são necessários pelo menos um dos critérios seguintes: isolamento de *Neisseria gonorrhoeae* a partir de uma amostra biológica; deteção de ácidos nucleicos de *N. gonorrhoeae* numa amostra biológica; demonstração da presença de *N. gonorrhoeae* por um teste de deteção de ácidos nucleicos por sonda sem amplificação numa amostra biológica; deteção microscópica de diplococos gram-negativos intracelulares numa amostra uretral masculina(Direção Geral de Saúde 2019).

#### 1.1.4.3. Complicações associadas à infeção

A infeção por *N. gonorrhoeae* é responsável por infeções do trato urogenital inferior, uretrite nos homens e cervicite nas mulheres. Infeções assintomáticas podem ocorrer nos homens, mas comumente afetam o sexo feminino. A infeção do reto (proctite) e da faringe, geralmente assintomática, pode ocorrer em ambos os sexos dependendo do comportamento sexual, mas é predominantemente encontrada em homens que fazem sexo com homens (WHO, 2013).

A falta de sintomatologia diferenciada leva a uma falta de diagnóstico e de tratamento da gonorreia, resultando em complicações mais graves. As mulheres, podem desenvolver doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade. Uretrites não tratadas nos homens, podem levar a epididimite, estenose da uretra e infertilidade. Recém-nascidos de mães infetadas têm maior risco de contrair conjuntivite e caso não seja tratada pode levar a cegueira (WHO, 2016)

A DGS enuncia as seguintes situações como manifestações possíveis de infecção gonocócica: uretrite, salpingite aguda, doença inflamatória pélvica, cervicite, epididimite, proctite, faringite, artrite e em recém-nascido conjuntivite (Direção Geral de Saúde 2019).

## **1.2. Papel do farmacêutico**

Nos dias de hoje, em que o acesso a cuidados básicos de saúde e de higiene, em grande maioria, estão assegurados a toda a população, não se justifica que na União Europeia o número de casos confirmados de IST's tenha vindo a aumentar ao longo dos anos. Pode assim deduzir-se, que o fator determinante para a persistência deste tipo de infeções seja a falta de informação e de uma educação sexual correta e bem disseminada pela população. O farmacêutico como profissional de saúde tem o dever profissional e ético de promover a saúde pública e, assim, contribuir para a diminuição ou até erradicação das IST's. O código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos cita que o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde (Ordem dos Farmacêuticos 2021). Assim fomenta-se que o farmacêutico, dada a sua proximidade à comunidade, pelo exercício das suas funções profissionais na área da farmácia de oficina, tenha um papel crucial na promoção e educação para a saúde da população. Uma proposta interessante para criar oportunidades de aprendizagem neste tema, seria a criação de parcerias entre farmácias de oficinas e as escolas para a realização de ações de formação em ambiente escolar. Estas formações, iriam complementar os programas de educação sexual já instituídos nas escolas que, por vezes são negligenciados ou podem não ser os mais completos e inclusivos.

Para além do seu papel na educação para a saúde, o farmacêutico também deve saber informar e encaminhar os seus utentes para realização de rastreios regulares de IST's, oferecendo especial atenção aos grupos de risco como os jovens em idade fértil, grávidas e homens que têm relações sexuais com homens. É também essencial o papel do farmacêutico no aconselhamento da terapêutica antibiótica, evitando a má utilização da mesma, evitando situações de resistência bacteriana.

Na intervenção ao combate às IST's os farmacêuticos encontram-se numa posição privilegiada. Desde o diagnóstico clínico, aos estudos efetuados para o combate às resistências a antibióticos, à dispensa e monitorização da terapêutica quer a nível hospitalar quer a nível da farmácia de oficina, quer na promoção e educação para a saúde da comunidade, o farmacêutico está presente em cada uma destas atividades. Por isso, está nas mãos destes profissionais de saúde criar oportunidades para melhorar o bem-estar e a saúde das populações.

## 2. BIBLIOGRAFIA

ECDC - Annual epidemiological report 2018 - chlamydia. (2020)

ECDC - Syphilis Annual Epidemiological Report for 2018. (2020)

ECDC - Gonorrhoea Annual Epidemiological Report for 2018 Key facts. (2020)

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-DIORALYTE, [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - LAEVOLAC XAROPE. [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - NORLEVO, [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-GINO-CANESTEN I, [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO- DOCE ALÍVIO, [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO- FEMKE,. [Consult. 19 ago. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

MAHON, Connie R.; LEHMAN, Donald C. - Textbook of Diagnostic Microbiology. 6. ed.

MORSE, Stephen A. *et al.* - Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS fourth edition. ISBN 9780702040603.

PEELING, Rosanna W. *et al.* - Syphilis. Nature reviews. Disease primers. . ISSN 2056676X. 3:2017) 17073. doi: 10.1038/NRDP.2017.73

UNEMO, M. *et al.* - 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. (2020). doi: 10.1177/0956462420949126

WHO - Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human

immunodeficiency virus

CARPENTIER PROFESSOR, Reuben S.; ROSENTHAL, Susan L. - Sexually Transmitted Diseases Vaccines, Prevention, and Control Second Edition. ISBN 1865843830

DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Definições de Caso de Doenças Transmissíveis

ECDC - Surveillance Atlas of Infectious Diseases, [Consult. 22 feb. 2022]. Disponível em <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=12>

LANJOUW, E. *et al.* - 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD and AIDS. ISSN 17581052. 27:5 (2016) 333–348. doi: 10.1177/0956462415618837

MORSE, Stephen A. *et al.* - Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS fourth edition. ISBN 9780702040603

MURTAGH, Maurine M. - The Point-of-Care Diagnostic Landscape for Sexually Transmitted Infections (STIs). 2019)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, [Consult. 5 jul. 2022]. Disponível em <https://files.dre.pt/2s/2021/12/244000000/0014300159.pdf>

PEELING, Rosanna W. *et al.* - Syphilis. Nature reviews. Disease primers. ISSN 2056676X. 3:2017) 17073. doi: 10.1038/NRDP.2017.73

UKU, Alison *et al.* - Syphilis in pregnancy: The impact of “the Great Imitator.” European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. ISSN 18727654. 259:2021) 207–210. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.010

UNEMO, M. *et al.* - 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. 2020). doi: 10.1177/0956462420949126

WHO - Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus

WHO - WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of Chlamydia Trachomatis

WHO - WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of Neisseria gonorrhoeae

WHO - Sexually transmitted infections (STIs), [Consult. 28 feb. 2022]. Disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

WORKOWSKI, Kimberly A. *et al.* - Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recommendations and Reports. ISSN 15458601. 70:4 (2021) 1. doi: 10.15585/MMWR.RR7004A1

### 3. ANEXOS

#### ANEXO I



#### DECLARAÇÃO

Eu, Ana Miguel Duarte Matos da Silva, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e Diretora Técnica do Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC), declaro, para os devidos efeitos, que *Inês Filipa Raimundo Mendes*, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizou, sob minha orientação, parte do seu estágio curricular no LACUC. Este estágio decorreu entre 10 de janeiro e 31 de março de 2022, e durante o mesmo, a aluna *Inês Filipa Raimundo Mendes* participou ativamente, de forma exemplar e autónoma, em todas as atividades laboratoriais necessárias ao diagnóstico e monitorização da infeção por SARS-CoV-2. Durante o referido período, a aluna recebeu, ainda, formação teórica e prática para colheita de amostras de exsudado da nasofaringe com vista ao diagnóstico de COVID-19.

Por ser verdade, se emite a presente declaração.

Coimbra, 18 de abril de 2022

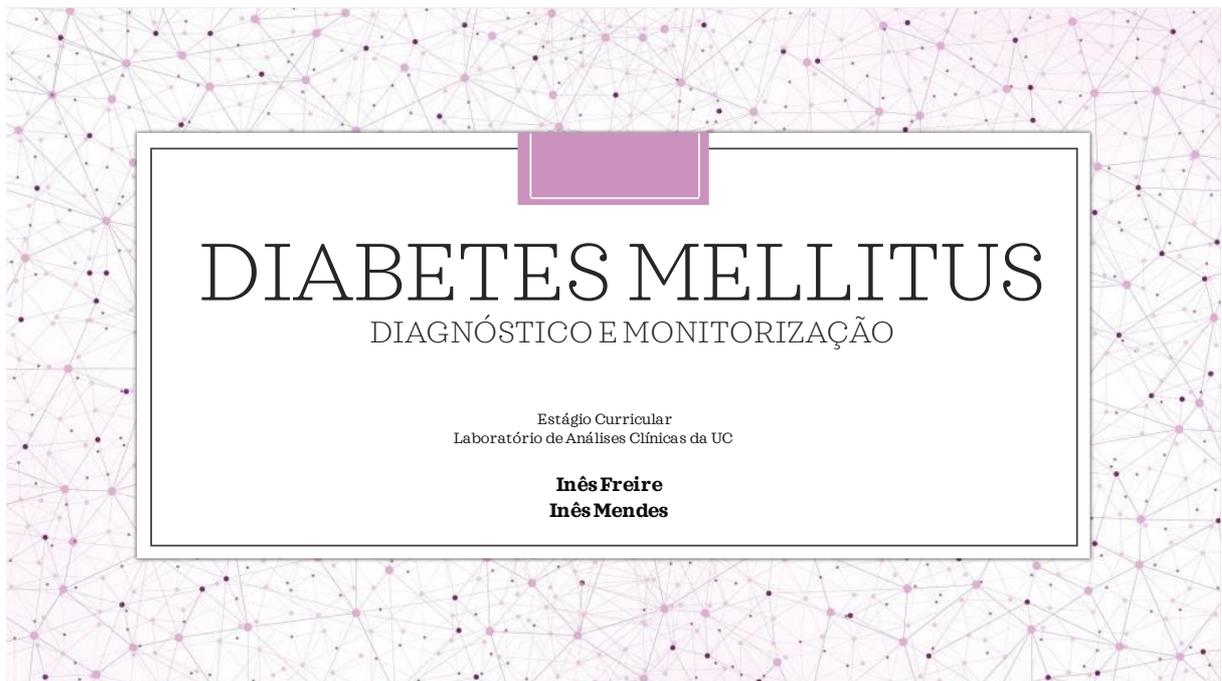
A Diretora Técnica,

Assinado por: Ana Miguel Duarte Matos da Silva  
Num. de identificação: B09810723  
Data: 2022.04.18 18:05:15+01'00'



Ana Miguel Matos

## ANEXO 2



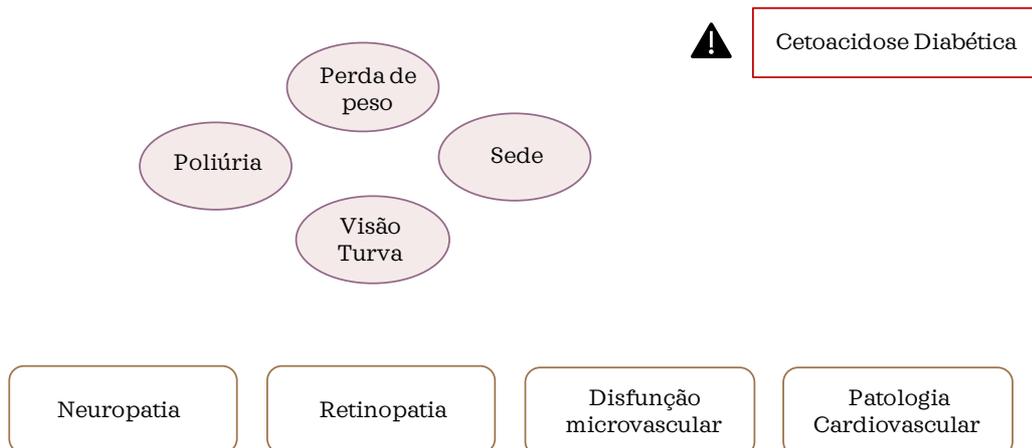
### Diabetes Mellitus

- É uma doença metabólica crónica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue;
- Cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo têm diabetes;
- Cada ano, 1,5 milhões de mortes são atribuídas diretamente à diabetes.

## Classificação

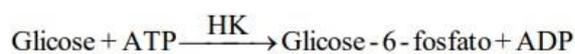
Tipos de Diabetes	Descrição
Diabetes Mellitus tipo 1	Destruição de células $\beta$ (principalmente imunomediada) e deficiência absoluta de insulina; início mais comum na infância e início da idade adulta
Diabetes Mellitus tipo 2	Tipo mais comum, vários graus de disfunção das células $\beta$ e resistência à insulina; comumente associada ao sobrepeso e à obesidade
Diabetes Gestacional	Corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez
Outros	Síndromes de diabetes monogénicas, Doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzida por fármacos ou produtos químicos

## Clínica

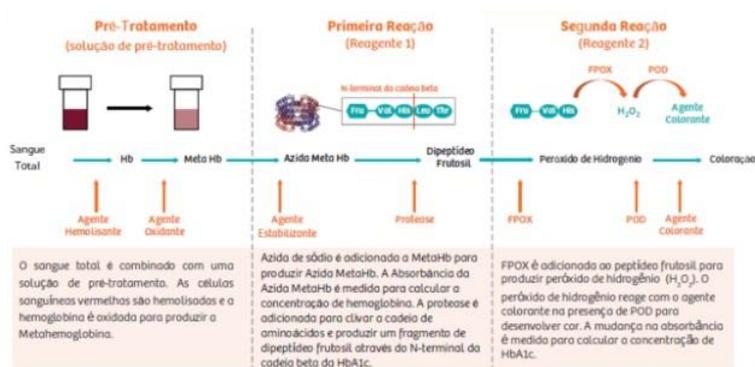


## Método Hexoquinase Glucose II

- O método colorimétrico Hexoquinase Glucose II (GLUH) é utilizado para realizar o diagnóstico in vitro da determinação quantitativa da glicose;
- Pode ser aplicado a soro, plasma, urina ou outro líquido biológico;
- É um método enzimático que utiliza as enzimas **hexoquinase** e **glucose -6- fosfato desidrogenase**.



## Método Enzimático - Determinação de HbA1c



Imagens adaptadas: [https://newslab.com.br/avaliacaode-desempenho-do-ensaio-de-hemoglobina1c-enzimatica-1c\\_e/](https://newslab.com.br/avaliacaode-desempenho-do-ensaio-de-hemoglobina1c-enzimatica-1c_e/)

## Diagnóstico

**NORMA**  
DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

O diagnóstico de **diabetes** é feito com base nos seguintes parâmetros:

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl (ou  $\geq 7,0$  mmol/l); ou
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl (ou  $\geq 11,1$  mmol/l); ou
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dl (ou  $\geq 11,1$  mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$

## Diagnóstico

**NORMA**  
DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

O diagnóstico da **hiperglicemia intermédia** ou identificação de categorias de risco aumentado para diabetes, faz -se com base nos seguintes parâmetros:

- Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ): glicemia de jejum  $\geq 110$  e  $< 126$  mg/dl (ou  $\geq 6,1$  e  $< 7,0$  mmol/l);
- Tolerância Diminuída à Glicose (TDG): glicemia às 2 horas na PTGO  $\geq 140$  e  $< 200$  mg/dl (ou  $\geq 7,8$  e  $< 11,1$  mmol/l).

## Diagnóstico

**NORMA**  
DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

O diagnóstico da **diabetes gestacional** faz-se com base nos seguintes valores para plasma venoso:

- Glicemia de jejum, a realizar na 1.ª consulta de gravidez,  $\geq 92$  mg/dl e  $< 126$  mg/dl (ou  $\geq 5,1$  e  $< 7,0$  mmol/l);
- Se glicemia de jejum  $< 92$  mg/dl, realiza-se PTGO com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação. É critério para diagnóstico de diabetes gestacional, a confirmação de um ou mais valores
  - i. às 0 horas, glicemia  $\geq 92$  mg/dl (ou  $\geq 5,1$  mmol/l);
  - ii. à 1 hora, glicemia  $\geq 180$  mg/dl (ou  $\geq 10,0$  mmol/l);
  - iii. às 2 horas, glicemia  $\geq 153$  mg/dl (ou  $\geq 8,5$  mmol/l)

## Monitorização

- Recomenda -se aplicar um controlo rigoroso da glicose, visando uma HbA1c quase normal ( $< 7,0\%$  ou  $< 53$  mmol/mol), para diminuir as complicações microvasculares em pacientes com DM.
- Recomenda -se evitar a hipoglicemia.



Imagens adaptadas de <https://www.freestyle.abbott/br-pt/home.html>



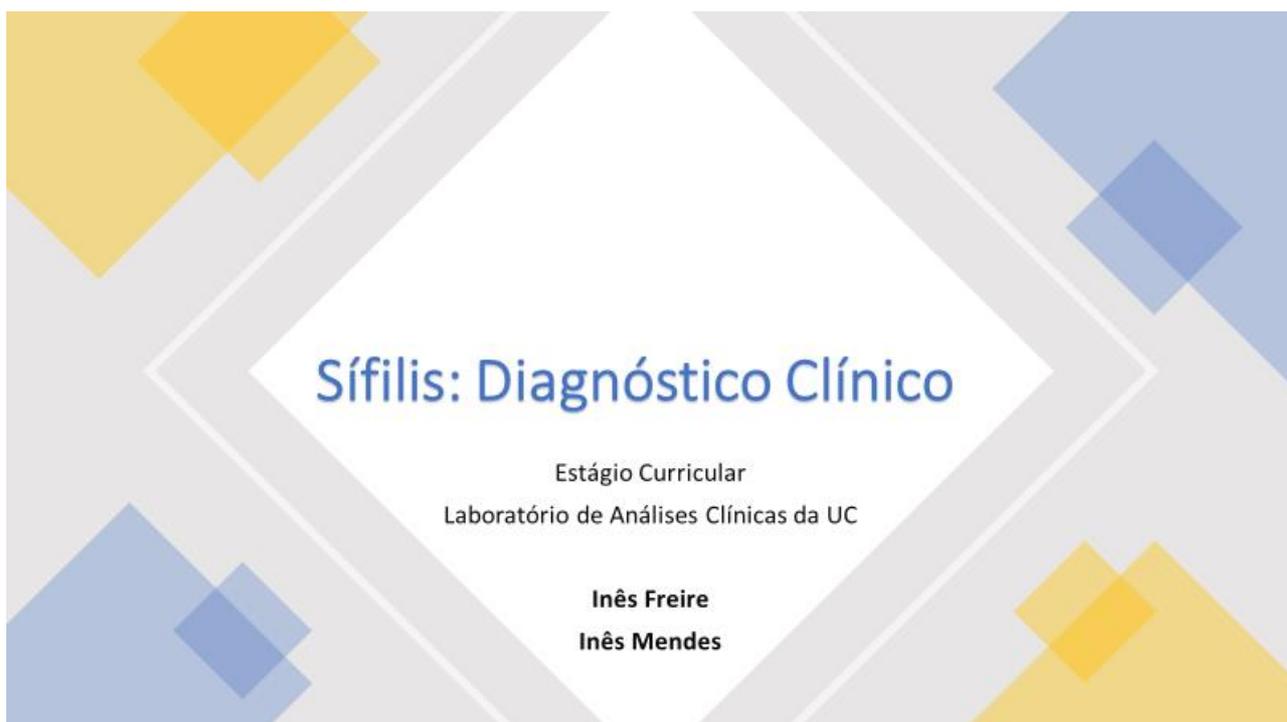
## Referências Bibliográficas

CARE, Diabetes; SUPPL, S. S. - 2. Classification and Diagnosis of Diabetes :Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. 45:January (2022)17 -38.

COSENTINO, Francesco et al. - 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. ISSN 15229645. 41:2 (2019) 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

DIREÇÃO - GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde (002/2011). 2011)1 -13.

KAZI, A. A.; BLONDE, L. - Classification of diabetes mellitus.

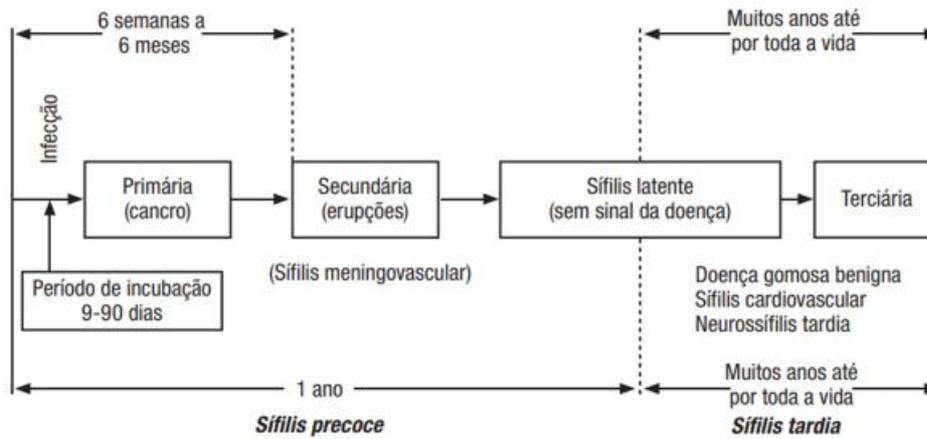


## Sífilis

- ❑ É uma infeção sexualmente transmissível crónica, causada pela bactéria *Treponema pallidum*.
- ❑ A sífilis é normalmente transmitida por contacto sexual com uma lesão infecciosa da membrana mucosa ou por meio da placenta de uma gestante para o feto.
- ❑ A sífilis deve ser considerada uma doença sistémica uma vez que a bactéria causadora da doença entra na corrente sanguínea logo após a infeção.



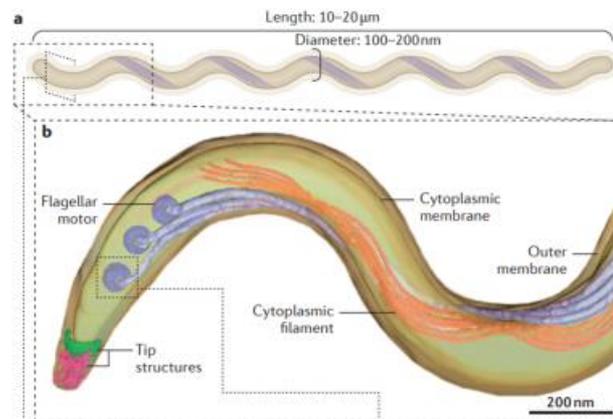
## Representação esquemática do curso da sífilis não tratada



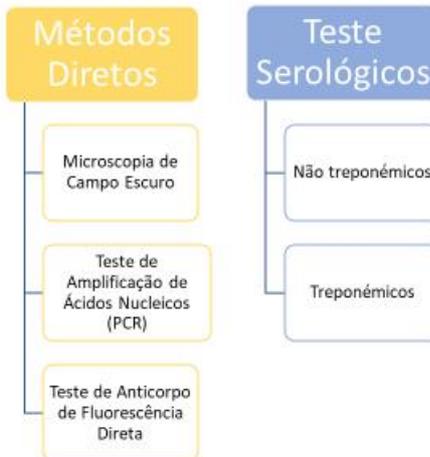
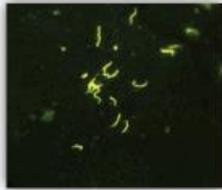
## Treponema pallidum

□ A bactéria foi identificada pela primeira vez por Schaudinn e Hoffmann em 1905, mede aproximadamente 100 a 200 nm de diâmetro e 10-20 µm de comprimento.

□ Atualmente, não existem meios de cultura fiáveis para o crescimento bacteriano nem é possível observá-la por microscopia direta.



## Diagnóstico



## Testes não treponémicos (NTTs)

□ Todos esses testes detetam a reagina, uma mistura de IgG e IgM no soro de pacientes com sífilis que é capaz de reagir com um antígeno complexo (uma mistura de cardiolipina, lecitina e colesterol)

□ São realizados manualmente, são baratos, simples e, se realizados adequadamente, têm uma sensibilidade relativamente alta.

□ Podem ser usados para monitorizar a eficácia do tratamento.

## Vantagens

### Teste de Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas (VDRL)

- Soro ou plasma e LCR
- Preferencial para diagnosticar neurosífilis (LCR)
- < 15 min
- Especificidade: 98% e Sensibilidade: 71-100%

### Teste de Reagína Plasmática Rápida (RPR)

- Soro ou plasma
- Teste macroscópico mais utilizado
- < 15 min
- Especificidade: 98% e Sensibilidade: 73-100%

### Teste da Toluidina Vermelha com Soro não aquecido (TRUST)

- Soro ou Plasma
- Difere do RPR ao usar toluidina vermelha no lugar do carvão para visualizar a reação de floculação
- < 15 min
- Especificidade: 98% e Sensibilidade: 73-100%

## Desvantagens

### Teste de Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas (VDRL)

- Falsos positivos em situações de infeção aguda viral e doenças crónicas autoimunes.
- Requer um microscópio
- A suspensão de antígeno deve ser preparada diariamente (não está disponível comercialmente)
- Não pode ser usado em sangue total (requer uma centrifuga)

### Teste de Reagína Plasmática Rápida (RPR)

- Não pode ser usado em sangue total (requer uma centrifuga)
- Os falsos positivos podem ocorrer em ambientes empoeirados (por exemplo, clínicas rurais) e devido à reatividade cruzada.
- Os falsos negativos podem ocorrer na sífilis primária precoce ou devido ao efeito prozona.

### Teste da Toluidina Vermelha com Soro não aquecido (TRUST)



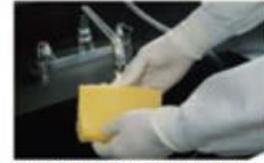
## Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR)



1. Use luvas, jaleco e óculos de proteção quando estiver manipulando espécimes e reagentes.



2. Coloque o *kit* e todos os reagentes necessários em temperatura ambiente.



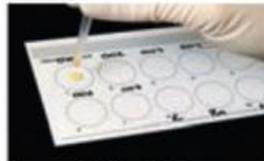
3. Prepare o equipamento. Umedeça uma esponja e coloque-a na tampa do agitador



4. Prepare a folha de trabalho e etiqüete o cartão de teste com a identificação (ID) da amostra.



5. Aspire 50µL de amostra de soro para o interior de uma ponteira de pipeta de precisão ou "dispensador".



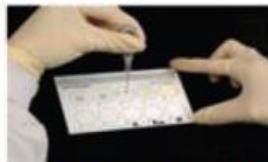
6. Dispense 50µL (1 gota) do soro a ser testado e controles em cada círculo rotulado no cartão de teste.



## Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR)



7. Espalhe as amostras e os controles gentilmente dentro dos círculos, utilizando a extremidade plana do "dispensador".



8. Fixe a agulha do conta-gotas à garrafa de antígeno para RPR. Assegure-se de que o antígeno esteja bem misturado. Adicione uma gota do antígeno a cada círculo.



9. Coloque o cartão no agitador a 100rpm por oito minutos.



10. Manualmente, agite algumas vezes o cartão, gentilmente.



11. Use uma boa luz para interpretar os resultados.

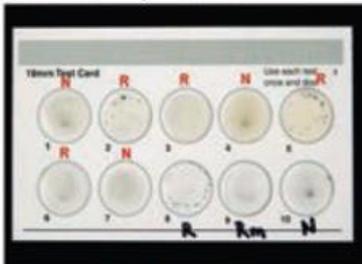


12. Registre os resultados em formulários apropriados.



## Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR)

### Resultados qualitativos:



As amostras apresentando um grau de reatividade igual ou maior em relação ao controle minimamente reativo (Rm) são reativas (R). Os três círculos inferiores do lado direito do cartão são os controles: reativo "R", minimamente reativo "Rm" e não reativo "N".

**Reativo**  
(Aglomerção/  
surgimento de  
aglutinação).



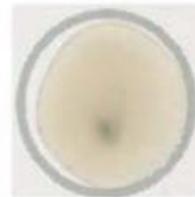
Todas as amostras reativas devem ser testadas por RPR quantitativa para obter um nível de titulação.

**Minimamente reativo**  
(Leve aglomeração/  
aglutinação)



Todas as amostras reativas devem ser testadas por RPR quantitativa para obter um nível de titulação.

**Não reativo**  
(Padrão cinza suave)

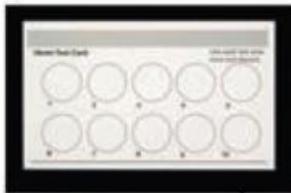


Relate como não reativo



## Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR)

### Procedimentos do teste RPR quantitativo:



1. Rotule um cartão de teste com a identificação (ID) das amostras e as diluições em duas vezes seriadas. Cada amostra será testada sem estar diluída (1:1) e diluída (1:2, 1:4, etc.).



2. Adicione 50µL de solução salina a 0,9% em cada círculo que conterá a amostra diluída ou o controle. NÃO adicione solução salina no primeiro círculo para cada amostra (poço 1:1).



3. Adicione 50µL de amostra no primeiro (1:1) e segundo (1:2) círculos.

4. Utilizando uma pipeta, misture os espécimes com a gota de solução salina, movimentando o líquido para cima e para baixo na ponteira da pipeta 5-6 vezes.

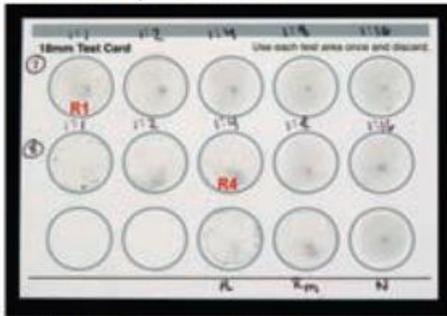
5. Transfira 50µL dessa mistura (círculo 2) para o próximo círculo (3) e repita o passo da mistura até que a última diluição seja realizada. Descarte os últimos 50µL.

6. Siga os passos 7-12 na página 1 (RPR qualitativo) e anote os resultados de modo que os níveis de diluição sejam registrados; isto é, a maior diluição reativa a 1:4 será registrada como R4.

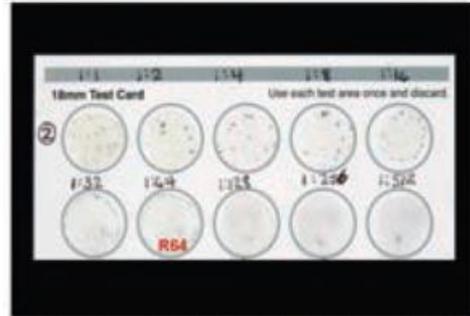


## Teste de Reagina Plasmática Rápida (RPR)

### Resultados quantitativos:



Registre a diluição mais alta reativa. No caso acima, o espécime 7 (primeira fileira) mostra a reatividade para a diluição 1:1 e é registrada como R1. O espécime 8 (segunda fileira) é um R4. Os três círculos de baixo do lado direito do cartão são os controles: reativo "R", minimamente reativo "Rm" e não reativo "N".



No caso acima, o espécime é reativo até a diluição 1:64 e será registrado como R64. Se a diluição mais alta ainda for reativa, deve-se continuar com a diluição do espécime: prepare um novo cartão de teste e estenda as diluições até que a mistura em um círculo não seja reativa.

## Testes treponémicos (TTs)

- São testes mais específicos.
- São de pouca importância na monitorização de respostas à terapêutica, uma vez que estes testes, normalmente, permanecem positivos por toda a vida (85%).
- Todos os testes treponémicos atuais usam os lisados completos de células de *Treponema pallidum* ou antígenos recombinantes treponémicos, isolados ou misturados, para detetar anticorpos contra componentes celulares treponémicos específicos.

## Vantagens

### Teste de Absorção do Anticorpo Treponêmico Fluorescentes (FTA-Abs)

- Soro ou plasma, LCR
- Sensibilidade: 96-100% e Especificidade: 99%

### Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)

- Soro ou plasma
- Barato e amplamente disponível
- Sensibilidade: 82-100% e Especificidade: 99%

### Ensaio de Hemaglutinação para *T. pallidum* (TPHA) e Ensaio de Micro-hemaglutinação (MHA-Tp)

- Soro ou plasma
- Barato, embora menos amplamente disponível do que o TPPA
- Sensibilidade: 82-100% e Especificidade: 99%

### Imunoensaio de Quimioluminescência (CIA)

- Soro
- Pode ser automatizado
- Utilizado para rastreio em populações assintomáticas e doadores de sangue/plasma
- Sensibilidade: 82-100% e Especificidade: 99%

### Imunoensaio Enzimático Treponêmico (EIA)

- Soro
- Pode ser automatizado
- Utilizado para rastreio em populações assintomáticas e doadores de sangue/plasma
- Sensibilidade: 82-100% e Especificidade: 99%

## Desvantagens

### Teste de Absorção do Anticorpo Treponêmico Fluorescentes (FTA-Abs)

- Não recomendado em caso de resultados discordantes de TT/NTT
- Demorado, caro e difícil de ler, requer reagentes especializados e microscópio.
- Falsos positivos na gravidez ou em pacientes com doença autoimune

### Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)

- Manual e subjetivo para interpretação individual

### Ensaio de Hemaglutinação para *T. pallidum* (TPHA) e Ensaio de Micro-hemaglutinação (MHA-Tp)

- Manual e subjetivo para interpretação individual

### Imunoensaio de Quimioluminescência (CIA)

- Caro e requer equipamento de laboratório

### Imunoensaio Enzimático Treponêmico (EIA)

- Baixa sensibilidade a IgM na sífilis ativa.
- Caro e requer equipamento de laboratório



## Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)

Este guia não tem a intenção de substituir o manual do produto ou seu procedimento operacional padrão (POP).



1. Use luvas, jaleco e óculos de proteção quando estiver manipulando espécimes e reagentes.



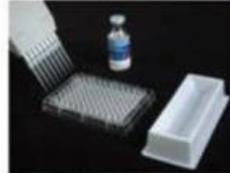
2. Prepare os materiais necessários (kit, agitador de placa, pipetas, placa de microtitulação em formato de U).



3. Coloque o kit e todos os reagentes necessários em temperatura ambiente antes de utilizá-los.



4. Identifique a folha de trabalho e as placas de microtitulação com a identidade das amostras (ID). Divida cada placa de modo que cada espécime ocupe um conjunto de quatro poços consecutivos. O controle positivo ocupará toda a primeira fileira (oito poços). O controle negativo ocupará quatro poços.



5. Adicione 100µL de diluente de amostra para TPPA no primeiro poço de cada conjunto de espécime e controle. Adicione 25µL de diluentes de amostra para TPPA nos poços restantes da placa.



6. Inverta a amostra de soro para misturá-la. Adicione 25µL de amostra no primeiro poço de cada conjunto de espécime. Misture pipetando para cima e para baixo 5-6 vezes. Transfira 25µL para o segundo poço e misture 5-6 vezes. Repita para o poço 4, descartando 25µL do poço 4 de cada espécime.



## Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)



7. Reconstitua os reagentes contendo partículas sensibilizadas e não sensibilizadas. Misture gentilmente para garantir a ressuspensão completa.



8. Adicione uma gota (25µL) de partículas não sensibilizadas (tampa cinza) ao terceiro poço de cada amostra e controle.



9. Adicione uma gota (25µL) de partículas sensibilizadas (tampa vermelha) ao quarto poço de cada amostra e aos poços 5-8 do controle positivo.



10. Cubra a placa com um protetor e misture por 30 segundos.



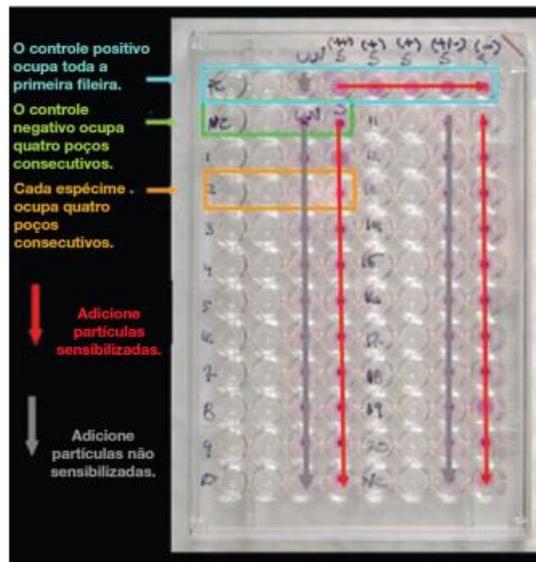
11. Incube por duas horas em temperatura ambiente.



12. Leia, interprete e registre os resultados nos formulários apropriados.



## Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)



O controle positivo ocupa toda a primeira fileira.  
O controle negativo ocupa quatro poços consecutivos.  
Cada espécime ocupa quatro poços consecutivos.

Adicione partículas sensibilizadas.

Adicione partículas não sensibilizadas.



## Ensaio de Aglutinação de Partículas para *T. pallidum* (TPPA)

### Interpretação dos resultados de TPPA

Diluição do controle positivo						
	(++)	(+)	(+)	(+/-)	(-)	(-)

Interpretação	Células-teste	Células-controle	Padrão de organização
Positivo			Anel grande definido com uma margem externa irregular multiforme e aglutinação periférica, ou partículas aglutinadas espalhadas, cobrindo uniformemente o fundo do poço.
Negativo			As partículas se concentram no formato de um botão no centro do poço, com uma margem externa suave e arredondada.
Inespecífico			As partículas se concentram no formato de um anel compacto, com uma margem externa suave e arredondada.

### 51. Sífilis, excluindo Sífilis Congénita

#### Critérios clínicos

##### Sífilis primária

Qualquer pessoa com um ou mais cancrós duros (úlceras), geralmente indolores nas zonas genital, perineal ou anal, na mucosa bucal ou faríngea, bem como em qualquer outra zona extragenital.

##### Sífilis secundária

Qualquer pessoa que preencha pelo menos um dos cinco critérios seguintes:

- Exantema maculopapular difuso que atinge frequentemente as palmas das mãos e as plantas dos pés,
- Linfadenopatia generalizada,
- Condiloma lata,
- Enantema,
- Alopecia difusa.

##### Sífilis latente precoce (< 1 ano)

Ausência de sintomas e história clínica compatível com a das fases precoces da sífilis durante os 12 meses anteriores.

**Nota:** podem ocorrer manifestações oculares e neurológicas em qualquer fase da sífilis.

#### Critérios laboratoriais

Pelo menos um dos critérios seguintes:

- Demonstração da presença de *Treponema pallidum* em exsudados ou tecidos provenientes de lesões por exame microscópico direto em campo escuro,
- Demonstração da presença de *Treponema pallidum* em exsudados ou tecidos provenientes de lesões através da marcação de anticorpos por imunofluorescência direta (DFA),
- Demonstração da presença de *Treponema* em exsudados ou tecidos provenientes de lesões por técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT),
- Detecção de anticorpos de *Treponema pallidum* por ensaio de rastreio (TPHA, TPPA ou EIA) E, adicionalmente, deteção de anticorpos TP-IgM (por exemplo, IgM-ELISA, immunoblot ou 19S-IgM-FTA-abs) OU de anticorpos não TP (por exemplo, RPR, VDRL).

#### Critérios epidemiológicos

##### Sífilis primária/secundária

Relação epidemiológica por transmissão entre seres humanos (contacto sexual).

##### Sífilis latente precoce

Relação epidemiológica por transmissão entre seres humanos (contacto sexual) nos 12 meses anteriores.

## Referências Bibliográficas

Direção Geral de Saúde. 2019. “Definições de Caso de Doenças Transmissíveis.”

Janier, M. et al. 2021. “2020 European Guideline on the Management of Syphilis.” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 35(3): 574–88. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16946> (February 23, 2022).

Peeling, Rosanna W. et al. 2017. “Syphilis.” *Nature reviews. Disease primers* 3: 17073. [/pmc/articles/PMC5809176/](https://pmc/articles/PMC5809176/) (February 23, 2022).

Tuddenham, Susan, Samantha S. Katz, and Khalil G. Ghanem. 2020. “Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 71(Suppl 1): S21. [/pmc/articles/PMC7312285/](https://pmc/articles/PMC7312285/) (February 23, 2022).

Including Human Immunodeficiency Virus Editor-in-Chief.” [www.who.int/reproductivehealth](http://www.who.int/reproductivehealth) (February 23, 2022).