

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**MARCELA SANTOS CORRÊA DA COSTA**

**TRIAGEM PARA SÍFILIS EM PACIENTES COM PSORÍASE E/OU  
ARTRITE PSORIÁSICA POR MEIO DO TESTE RÁPIDO  
IMUNOCROMATOGRÁFICO**

**Brasília  
2020**

**MARCELA SANTOS CORREA DA COSTA**

**TRIAGEM PARA SÍFILIS EM PACIENTES COM PSORÍASE E/OU  
ARTRITE PSORIÁSICA POR MEIO DO TESTE RÁPIDO  
IMUNOCROMATOGRÁFICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Brasília

2020

Santos Corrêa da Costa , Marcela  
SC837t Triagem para Sífilis em Pacientes com Psoríase e/ou  
Artrite Psoriásica por meio do Teste Rápido  
Imunocromatográfico / Marcela Santos Corrêa da Costa ;  
orientador Ciro Martins Gomes . -- Brasília, 2020.  
57 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --  
Universidade de Brasília, 2020.

1. Sífilis. 2. Rastreio . 3. Psoríase. 4. Artrite  
Psoriásica. I. Martins Gomes , Ciro, orient. II. Título.

## **COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Presidente (Orientador): Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Membro: Prof. Dr. Henry Maia Peixoto

Membro Externo: Prof. Renata Velozo Timbó

Membro Suplente: Dra. Patrícia Shu Kurizky

Aprovada em 27 de agosto de 2020.

## **AGRADECIMENTOS**

**À Deus, inteligência suprema e causa primária de todas as coisas.**

**Aos meus pais, Carlos e Marilene, responsáveis pela pavimentação amorosa e concreta de toda a minha trajetória como profissional de saúde.**

**Ao meu irmão Alexandre, meu amigo e protetor em todas as cirandas da vida.**

**Ao meu orientador Prof. Dr. Ciro Martins Gomes, pelo suporte, pelos cuidados e pela parceria valiosa neste trabalho.**

**Aos pacientes que, bondosamente, contribuíram para que minha pesquisa fosse possível, muita gratidão!**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Taxa de detecção de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita segundo ano de diagnóstico no Brasil, 2010 a 2018.....	13
<b>Figura 2</b> - Cancro duro. Sífilis primária de localização perianal.....	14
<b>Figura 3</b> - Sífilis congênita em lactente de 4 meses.....	16
<b>Figura 4</b> - Sensibilidade dos exames laboratoriais no curso da sífilis adquirida não tratada.....	19
<b>Figura 5</b> - Resultado negativo para sífilis do teste comercial OL®.....	34
<b>Figura 6</b> - Resultado positivo para sífilis do teste comercial OL®.....	34

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Interpretação dos resultados dos testes diagnóstico treponêmicos e não treponêmicos para sífilis.....	20
<b>Quadro 2</b> - Tratamento da Sífilis.....	22
<b>Quadro 3</b> - Critérios de tratamento para ser considerado adequado para sífilis em gestantes.....	23
<b>Quadro 4</b> - Classificação da imunossupressão gerada por medicações utilizadas para o tratamento de doenças autoimunes crônicas. Posição das Sociedades Brasileiras de Dermatologia, de Reumatologia e do Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Perfil clínico-epidemiológico dos participantes do estudo.....	38
<b>Tabela 2</b> - Esquema de tratamento dos pacientes da amostra no momento da coleta de exames.....	40
<b>Tabela 3</b> - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes que apresentaram Teste Rápido OL® reagentes.....	40
<b>Tabela 4</b> - Classificação clínica e tratamento utilizado pelos pacientes com teste rápido positivo para sífilis OL®.....	41
<b>Tabela 5</b> - Influência de variáveis clínicas relevantes na positividade do teste rápido OL.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CPDAI	<i>Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
<i>DQLI</i>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FTA-Abs	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de Confiança
IL	Interleucinas
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MHA-TP	<i>Microhemagglutination assay</i>
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexato
N	Número de Pacientes
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razão de Chances
<i>PASI</i>	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
RN	Recém-Nascidos
RP	Razão de prevalência
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TPHA	<i>Haemagglutination Test</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>
TR	Teste Rápido
TR OL® <i>Shyphilis</i>	Teste Rápido para Sífilis da marca comercial Orange Life
USR	<i>Unheated-Serum Reagin</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1. SÍFILIS</b>	<b>12</b>
1.1.1.2. Conceito	12
1.1.1.3. Epidemiologia	12
1.1.1.4. Manifestações Clínicas	14
1.1.1.5. Diagnóstico	17
1.1.1.6. Tratamento	21
<b>1.1.2. PSORÍASE</b>	<b>24</b>
1.1.2.1. Conceito	24
1.1.2.2. Epidemiologia	24
1.1.2.3. Fisiopatologia	24
1.1.2.4. Manifestações Clínicas	25
1.1.2.5. Diagnóstico	26
<b>1.1.3. ARTRITE PSORIÁSICA</b>	<b>26</b>
1.1.3.1. Conceito	26
1.1.3.2. Epidemiologia	27
1.1.3.4. Quadro Clínico	27
1.1.3.5. Diagnóstico	28
1.1.3.6. Tratamento	28
<b>1.1.4. IMUNOSSUPRESSORES E INFECÇÕES</b>	<b>29</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>31</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1. Geral	32
3.2. Específico	32
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>33</b>
4.1. Amostras	33
4.1.1. Análise das Amostras	33
4.1.2. Interpretação dos resultados	33
4.2. Dados clínicos	35

4.3. Análise Estatística.....	36
4.4 Ética.....	36
5. RESULTADOS.....	37
5.1. Perfil Epidemiológico dos pacientes.....	37
5.2. Impacto na qualidade de vida dos pacientes e avaliação da gravidade da doença de base.....	38
5.3. Tratamento da Doença de base.....	39
5.4. Testes Rápidos para Sífilis Orange Life®.....	40
6. DISCUSSÃO.....	43
7. CONCLUSÃO.....	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXO A.....	54
ANEXO B.....	55
ANEXO C.....	56
ANEXO D.....	57

## RESUMO

A Sífilis é uma moléstia infecciosa reemergente no Brasil e em todo o mundo. Indivíduos com comprometimento do sistema imune podem apresentar maior susceptibilidade para quadros graves ou atípicos quando portadores da doença ou reativação da infecção após um período de latência. Ademais, em sua fase secundária, apresenta acometimento muco-cutâneo que a torna um importante diagnóstico diferencial para doenças dermatológicas autoimunes. Este trabalho tem como objetivo avaliar o risco e a presença de sífilis em pacientes com diagnóstico de psoríase e/ou artrite psoriásica, inclusive aqueles submetidos a terapia imunossupressora, por meio de teste rápido imunocromatográfico. Foi realizado um estudo transversal e analítico em que foram realizados rastreio diagnóstico através teste rápido da marca comercial Orange Life® para sífilis em soro de pacientes atendidos no ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília. Dos 60 Testes Rápidos realizados, 03 (5%) pacientes da amostra apresentaram resultado positivo para sífilis. Fatores como sexo, escore de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) > 10 e alto grau de imunossupressão não foram fatores responsáveis pela maior positividade do teste na população estudada. Os resultados alertam para necessidade de triagem para esta infecção nesta população, bem como a realização de mais estudos relacionados a esta abordagem em populações maiores, visto que é uma doença curável se diagnosticada precocemente com terapêutica simples e de fácil acesso, a fim de evitar complicações futuras nestes pacientes.

**Palavras-chave:** Sífilis; Rastreio; Psoríase; Artrite Psoriásica.

## **ABSTRACT**

Syphilis is a reemerging infectious disease in Brazil and worldwide. Immunosuppressed individuals may be more susceptible to severe or atypical symptoms when they have the disease or by infection reactivation after a latency period. In addition, in its secondary phase, it presents mucocutaneous involvement which makes it an important differential diagnosis for autoimmune dermatological diseases. This study aims to assess the risk and presence of syphilis in patients diagnosed with psoriasis and psoriatic arthritis, including those undergoing immunosuppressive therapy, using a rapid immunochromatographic test. A diagnostic, cross-sectional and analytical screening study was carried out in which a rapid test OL® for syphilis was performed on the serum of patients treated at the Psoriasis outpatient clinic of Hospital Universitário de Brasília. Of the 60 Rapid Tests performed, 03 (5%) patients in the sample had a positive result for syphilis. Factors such as sex, PASI > 10 and high degree of immunosuppression were not responsible for the greater positivity of the test in the studied population. The present results warn to the need for screening this disease in this population. Further studies related to this approach in larger populations are also important, since it is a curable disease if diagnosed early with simple and easily accessible therapy.

**Keywords:** Syphilis; Screening; Psoriasis; Psoriatic Arthritis.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **1.1.1. SÍFILIS**

##### **1.1.1.2 Conceito**

A sífilis é uma doença infectocontagiosa cujo agente etiológico é a bactéria espiroqueta gram-negativa *Treponema pallidum*. É uma infecção crônica e curável, contudo, quando não tratada, pode evoluir para estágios de gravidade variável. Apresenta manifestações clínicas cutâneas e sistêmicas. A doença é transmitida predominantemente por via sexual, mas também pode ser transmitida verticalmente para o feto durante a gestação. O ser humano é o único reservatório conhecido (1,2).

##### **1.1.1.3 Epidemiologia**

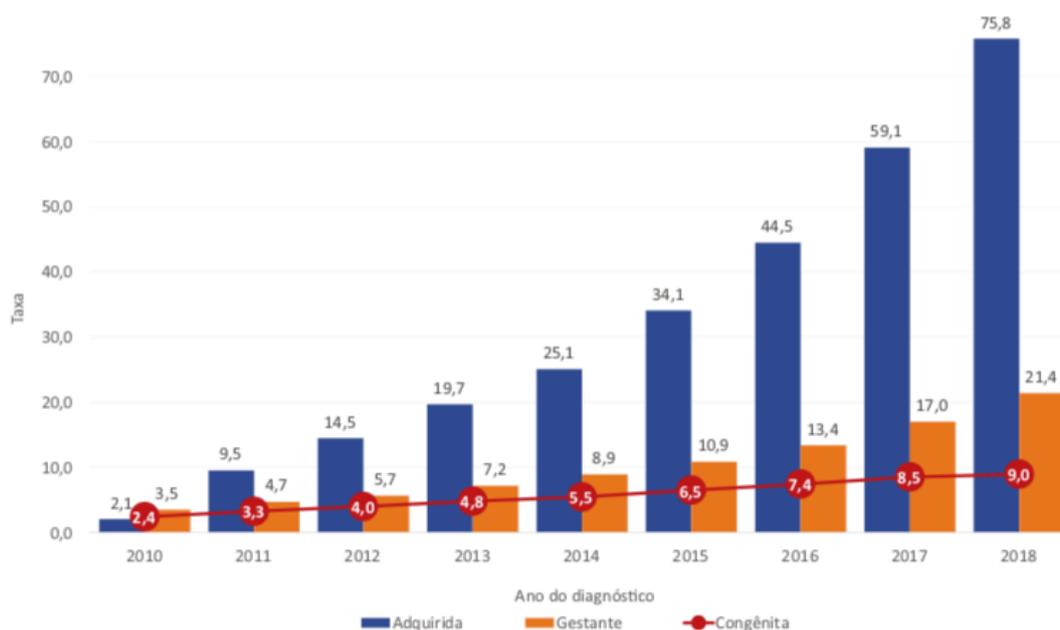
A sífilis é mais frequente em adultos sexualmente ativos e está associada a fatores socioeconômicos, higiene precária e comportamento sexual de risco. O Brasil, assim como muitos outros países, apresenta reemergência da doença (3).

A Sífilis adquirida é um agravo de notificação compulsória no Brasil desde 2010. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que a prevalência global de sífilis em ambos os sexos é de 0,5%, com valores variando de 0,1 a 1,6%(4). Segundo o Ministério da Saúde (MS) em 2018 a taxa de detecção da sífilis no Brasil foi de 75,8 casos por 100.000 habitantes (5).

Quando acomete gestantes, a sífilis pode trazer consequências graves para o conceito, como abortamento, prematuridade, morte fetal além de manifestações congênitas precoces e tardias(2). No ano de 2018 a taxa de detecção de sífilis em gestante segundo o MS foi de 21,4/1.000 nascidos vivos

e a taxa de incidência de sífilis congênita foi de 9/1.000 nascidos vivos. A mortalidade por sífilis congênita foi estimada em 8,2/100.000 nascidos vivos (5).

O número de casos de sífilis no Brasil vem aumentando desde 2010. Segundo a OMS(1) as taxas de incidência de sífilis são preocupantes e a infecção precisa ser controlada. A Figura 1 mostra a evolução das taxas de sífilis de 2010 a 2018 no Brasil.



**Figura 1:** Taxa de detecção de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2018.  
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

A sífilis, assim como outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), tem um impacto indireto na facilitação da transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A infecção pode ser facilitada pela presença de úlceras genitais devido a quebra do epitélio mucoso, ocasionando uma via de entrada para o vírus. Estudos sugerem que a prevalência de sífilis é maior em pessoas vivendo com HIV do que na população em geral. Em uma revisão sistemática *Kalichman et al*(6) mostrou uma mediana de 9,5% de prevalência de sífilis em pessoas vivendo com HIV. A alta taxa de sífilis nessa população também pode ser explicada por fatores

comportamentais como comportamento sexual de alto risco, acesso limitado aos cuidados de saúde e baixo nível sócio econômico(3).

#### 1.1.1.4. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas variam conforme o estágio clínico da doença. A classificação segue critérios de tempo de evolução da doença e das alterações clínicas que o paciente apresenta. Quanto ao tempo de evolução, a doença é dividida em sífilis recente (primária, secundária e latente recente) – quando apresenta menos de um ano de evolução - e sífilis tardia (terciária e latente tardia) – quando apresenta mais de um ano de evolução(7).

Com relação às manifestações clínicas, a sífilis adquirida é dividida em sífilis primária, secundária, terciária e latente. Já a infecção congênita é classificada em precoce (menos de dois anos) e tardia (acima de dois anos), a depender da idade do paciente quando as lesões são evidenciadas(7).

**Sífilis primária:** a lesão inicial ou “cancro duro” aparece após o período de incubação que varia de 10 a 90 dias. É caracterizada por uma úlcera única, indolor com borda bem definida, base endurecida e fundo limpo que surge no local de entrada da bactéria, geralmente na região genital. A duração é variável (três a oito semanas) e pode desaparecer espontaneamente(3).



**Figura 2.** Cancro duro. Sífilis primária de localização perianal. Fonte: acervo pessoal

**Sífilis secundária:** se não tratada a lesão inicial pode evoluir para o estágio secundário da doença, com lesões mucocutâneas que aparecem cerca de seis semanas a seis meses após a cicatrização do cancro. Em geral, é caracterizada por erupção macular evoluindo para lesões papulosas, placas ou nodulares. A superfície palmoplantar é frequentemente afetada, o que é bastante característico da sífilis secundária. Eventualmente pode apresentar alopecia em clareiras e madarose. Sintomas sistêmicos como febre baixa, mal-estar, cefaleia e adinamia são comuns nesta fase. Os sintomas tendem a regredir mesmo na ausência de tratamento algumas semanas após o surgimento das lesões (3).

**Sífilis latente:** os sinais e sintomas estão ausentes e o diagnóstico é realizado por meio dos exames laboratoriais (testes treponêmicos e não treponêmicos). É dividida entre latente recente (menos de um ano de infecção) e latente tardia (mais de um ano de infecção). A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio (3).

**Sífilis terciária:** caso as lesões iniciais não sejam tratadas, após um período variável de latência, entre 15 e 25% dos indivíduos acometidos podem evoluir para sífilis terciária, os demais podem evoluir para cura espontânea. Nesta fase há inflamação e destruição tecidual pela doença. O sistema nervoso central e o sistema cardiovascular são comumente acometidos. As lesões podem causar incapacidades, desfiguração e a doença pode ser letal nesta fase (3).

**Sífilis congênita:** A sífilis congênita ocorre através da passagem da bactéria *T. pallidum* da mãe para o feto por via transplacentária ou por contato direto com a lesão durante o parto, geralmente quando o tratamento materno não foi instituído durante a gestação ou realizado de forma inadequada. A transmissão acontece em qualquer fase da gestação ou fase clínica da doença materna, sendo mais comum durante a sífilis primária e secundária (8).



**Figura 3.** Sífilis congênita em lactente de 4 meses. Fonte: acervo pessoal.

A infecção congênita pode trazer graves consequências para o conceito, resultando em aborto, morte fetal, prematuridade, restrição do crescimento intrauterino ou manifestações clínicas diversas que, muitas vezes, podem não estar presentes ao nascimento acarretando consequências futuras para o recém-nascido (8).

A sífilis congênita precoce tem apresentação clínica variável. Sintomas como baixo peso, rinorréia sanguinolenta, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e alterações ósseas como periostite e osteocondrite são manifestações que podem ocorrer nesta fase. Lesões cutâneas são comuns, semelhantes aquelas encontradas na sífilis secundária, localizadas principalmente em região palmo-plantar, podendo ser bolhosas ou ulceradas, com descamação. A neurosífilis está presente em 40 a 60% dos pacientes neste estágio (7).

A sífilis congênita tardia é caracterizada por manifestações clínicas que são evidentes após dois anos de vida. Estão relacionadas ao processo cicatricial ou inflamação persistente causada pelo treponema, com formação de gomas sífilíticas em vários tecidos. Alterações faciais como fronte olímpica, nariz em sela, dentes de Hutchinson e molares em amora são características presentes nessa fase. Em crianças maiores a ceratite intersticial pode ocorrer, mesmo após tratamento adequado. Lesões cutâneas (rágades), alterações cognitivas, articulares e ósseas também são características da sífilis

congenita tardia. Alguns pacientes desenvolvem perda auditiva neurossensorial por volta de 8 a 10 anos de idade (10).

#### 1.1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da Sífilis é possível por meio de uma relação entre os dados clínicos do paciente, testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e risco de exposição recente. Os exames disponíveis para diagnóstico da sífilis são divididos em exames diretos e testes imunológicos. Os testes imunológicos são mais utilizados na prática clínica e são subdivididos em testes treponêmicos e não treponêmicos. É importante realizar ambos os testes para a definição laboratorial do diagnóstico, visto que os testes treponêmicos podem ser reativos em outras condições clínicas (11).

**Testes não treponêmicos:** detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para o *T. pallidum*. Possibilitam análise qualitativa e quantitativa e são expressos em títulos ou seja, se observada a reatividade, a amostra deve ser diluída em um fator dois de diluição até que não haja mais positividade no teste (ex 1:2, 1:4, 1:8). São úteis tanto para diagnóstico quanto para monitoramento da resposta terapêutica, bem como controle de cura (11). Os testes não treponêmicos mais utilizados são:

- VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*)
- RPR (*Rapid Plasma Reagin*)
- USR (*Unheated-Serum Reagin*)

**Testes treponêmicos:** detectam anticorpos específicos produzidos contra o *T. pallidum*. Podem permanecer reagentes em 85% dos casos por toda a vida mesmo após o tratamento(11). Existem vários tipos de testes treponêmicos:

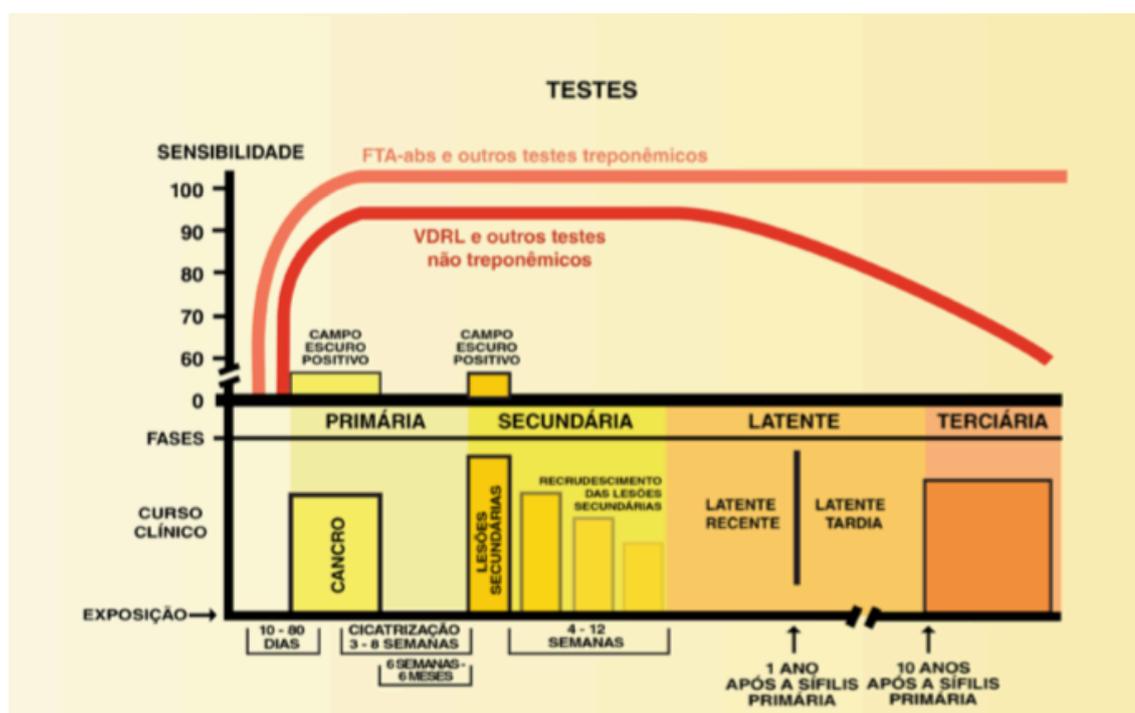
- Os testes rápidos (TR) utilizam em geral a imunocromatografia. São práticos e de fácil execução, com leitura do em alguns minutos, indicados para início do diagnóstico (11). O Teste Rápido comercial da marca Orange Life® é um exame qualitativo para detecção de anticorpos (IgA, IgG e IgM) específico para Sífilis, que pode ser utilizado no soro humano, plasma ou sangue total. Trata-se de um teste imunocromatográfico com fluxo lateral que utiliza antígenos recombinantes de *T. pallidum* imobilizados na região da linha do teste. O dispositivo contém uma membrana a base de nitrocelulose revestida com antígenos recombinantes de *T. pallidum* na região teste (T) e soro antitreponema de cabra na região controle (C), ambos conjugados com ouro coloidal. Durante o teste, se a amostra contiver anticorpos contra o treponema, o anticorpo irá formar um complexo com antígenos recombinantes conjugados com ouro coloidal, movendo-se lateralmente na membrana por capilaridade. Neste caso irá se formar uma linha colorida da região teste "T". Se os anticorpos não estiverem presentes, essa linha não aparecerá na região "T". A linha "controle" ou C é usada para conformação processual, ou seja, esta deve aparecer sempre que o processo for realizado adequadamente. Benzaken *et al.* (12) realizou um estudo para a validação de quatro testes rápidos para sífilis de marcas comerciais diferentes, em que a sensibilidade dos testes variou de 84 a 96%, a especificidade foi maior que 98% e o valor preditivo positivo maior que 90%. Bernardi *et al.* (13), por sua vez, realizou um trabalho para validação do teste rápido da marca comercial Orange Life® em 185 gestantes durante o pré-natal, em que o teste apresentou uma sensibilidade de 91,67% e especificidade de 100%.

- Testes de hemaglutinação (TPHA), aglutinação de partículas (TPPA) e ensaios de micro-hemaglutinação (MHA-TP).

- Imunofluorescência indireta (FTA-Abs).

- Ensaios imunoenzimáticos (ELISA, quimiluminescência) que apresentam alta sensibilidade.

O VDRL, que é o teste não treponêmico mais utilizado no Brasil, torna-se reagente cerca de quatro a cinco semanas após o contato inicial com a doença, já o FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption test*) em geral tem resultado positivo na terceira semana após a infecção (2). A figura 4 mostra a sensibilidade dos testes laboratoriais de acordo com o curso clínico da sífilis quando o paciente não recebe tratamento.



**Figura 4:** Sensibilidade dos exames laboratoriais no curso da sífilis adquirida não tratada. Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (3).

Apesar de úteis e baratos, os testes não treponêmicos não são específicos e podem apresentar resultados falsos positivos se houver reação cruzada com outras infecções ou doenças auto-imunes. Sempre que possível devem ser feitos testes treponêmicos para confirmação diagnóstica e manejo adequado dos pacientes. Caso o exame inicial seja treponêmico com resultado positivo, também se faz necessário confirmação com teste não treponêmico, inclusive para monitoramento e controle de cura sorológica (11). O quadro abaixo apresenta as possíveis interpretações para os resultados dos testes imunológicos para o diagnóstico de sífilis.

**Quadro 1.** Interpretação dos resultados dos testes diagnóstico treponêmicos e não treponêmicos para sífilis. Fonte: Ministério da Saúde, 2019(3).

<b>PRIMEIRO TESTE</b>	<b>TESTE COMPLEMENTAR</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
Teste Treponêmico REAGENTE	Teste não Treponêmico REAGENTE	Diagnóstico confirmado de sífilis
Teste Treponêmico REAGENTE	Teste não Treponêmico NÃO REAGENTE	Realizar 3º Teste Treponêmico com metodologia diferente do primeiro:  SE REAGENTE: Diagnóstico de sífilis  SE NÃO REAGENTE: 1º Teste considerado falso reagente - Excluído diagnóstico
Teste Não Treponêmico REAGENTE	Teste Treponêmico REAGENTE	Diagnóstico confirmado de sífilis
Teste Não treponêmico REAGENTE	Teste Treponêmico NÃO REAGENTE	Realizar 3º Teste Treponêmico com metodologia diferente do teste complementar:  SE REAGENTE: Diagnóstico de sífilis  SE NÃO REAGENTE: 1º Teste considerado falso reagente. Excluído diagnóstico
Teste Não Treponêmico NÃO REAGENTE  OU Teste Treponêmico	Não realizar outro teste complementar se o primeiro teste realizado for NÃO REAGENTE	Diagnóstico de sífilis descartado

NÃO REAGENTE		
--------------	--	--

Classicamente os testes não treponêmicos são preconizados para triagem inicial do diagnóstico de sífilis. Todavia, mais recentemente, os testes rápidos treponêmicos também vêm sendo utilizados para este fim, especialmente durante a assistência pré-natal para identificação de sífilis gestacional(13).

#### **1.1.1.6. Tratamento**

O tratamento de escolha para sífilis adquirida é a benzilpenicilina benzatina administrada por via intramuscular e a posologia varia conforme o estágio clínico da doença. Em algumas situações como gestantes, vítimas de violência sexual, indivíduos com história prévia de sífilis ou com manifestações clínicas sugestivas do estágio primário ou secundário recomenda-se o tratamento imediato com apenas um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico). Entretanto, outro teste deve ser realizado em seguida para melhor análise diagnóstica (3).

É necessário o monitoramento laboratorial de todos os pacientes após o tratamento para avaliar resposta terapêutica e controle de cura. Os parceiros sexuais também devem ser tratados. Não há na literatura evidência de resistência do *T. pallidum* à penicilina. Nos casos de neurosífilis o tratamento recomendado é a penicilina cristalina endovenosa, pelo período de 14 dias (3).

Outras opções terapêuticas são doxiciclina e a ceftriaxona, contudo tais antibióticos devem ser usados apenas se houver garantia de rigoroso seguimento clínico e laboratorial para avaliar a cura sorológica (3). O quadro a seguir mostra os esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da sífilis, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

**Quadro 2.** Tratamento da Sífilis. Fonte: Ministério da Saúde, 2019(3).

<b>ESTÁGIO CLÍNICO</b>	<b>PRIMEIRA ESCOLHA</b>	<b>ALTERNATIVA</b>
Sífilis primária, secundária e latente recente	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM dose única	Doxiciclina 100mg de 12/12h VO por 15 dias
Sífilis terciária, latente tardia ou duração cronológica desconhecida	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM por 3 semanas  Dose total: 7,2 milhões UI	Doxiciclina 100mg de 12/12h VO por 30 dias
Neurossífilis	Penicilina cristalina 18-24 milhões UI, EV por dia, administrada dividida a cada 4 horas por 14 dias	Ceftriaxona 2g IV 1x/dia por 10-14 dias

Nota: em gestantes a única opção terapêutica segura para tratamento da sífilis é a penicilina benzatina

Os recém-nascidos (RN) filhos de mães com diagnóstico de sífilis na gestação devem passar por uma avaliação clínica, laboratorial e epidemiológica minuciosa para identificar adequadamente quais são as crianças passíveis de tratamento. Esta avaliação inclui exame físico completo da criança e coleta de VDRL por punção venosa periférica pareada - da mãe e RN - no momento do parto. Contudo, não existe uma avaliação complementar que determine com precisão o diagnóstico da criança ao nascimento, visto que muitas portadoras de doença congênita podem ser assintomáticas nos primeiros dias de vida e mesmo aquelas não infectadas apresentam, muitas vezes, exames sorológicos reagentes devido a passagem de anticorpos maternos por via transplacentária. Deste modo, o seguimento clínico/laboratorial da criança exposta à sífilis se faz necessário mesmo após o período neonatal, pois estes indivíduos podem apresentar sinais e sintomas tardios independente da avaliação inicial na maternidade (8).

Estima-se que 1 a 2% das crianças expostas à sífilis em que as mães receberam tratamento adequado apresentam infecção congênita. Em contrapartida as mães que não foram tratadas ou receberam terapêutica inadequada têm chance de 70 a 100% de terem filhos com sífilis congênita. Desta forma, uma assistência pré-natal adequada com estratégias de diagnóstico precoce, tratamento adequado das gestantes, bem como das parcerias sexuais e seguimento sorológico são importantes para a prevenção da sífilis congênita. O quadro abaixo lista os critérios para que a gestante seja considerada adequadamente tratada para sífilis (14).

**Quadro 3.** Critérios de tratamento para ser considerado adequado para sífilis em gestantes. Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (3).

<b>TRATAMENTO ADEQUADO PARA SÍFLIS EM GESTANTES</b>
Administração de penicilina benzatina;
Início do tratamento até 30 dias antes do parto;
Esquema terapêutico de acordo como estágio clínico;
Respeito ao intervalo recomendado de doses;
Avaliação quanto ao risco de reinfecção;
Documentação de queda do título do teste não treponêmico em pelo menos duas diluições em três meses, ou de quatro diluições em seis meses após a conclusão do tratamento – resposta imunológica adequada.

O recém-nascidos exposto à sífilis cuja mãe recebeu tratamento adequado na gestação só devem receber tratamento com penicilina cristalina se o VDRL do RN for duas diluições maior que o materno no momento do parto ou se apresentar algum sintoma sugestivo de sífilis congênita. Já aqueles filhos de mães que não receberam tratamento ou foram consideradas inadequadamente tratadas devem realizar todos os exames complementares preconizados (Radiografia de ossos longos, punção lombar, hemograma

completo) além do VDRL pareado. Essas crianças irão receber tratamento com penicilina benzatina 50.000 UI dose única somente se o VDRL for negativo e não apresentar qualquer alteração clínica ou nos exames realizados. Em qualquer outra situação essas crianças devem receber tratamento com penicilina cristalina endovenosa por 10 dias ou como segunda opção a penicilina procaína IM na ausência de neurosífilis (8).

## **1.1.2. PSORÍASE**

### **1.1.2.1. Conceito**

A Psoríase é uma doença crônica e imunomediada, de caráter multissistêmico e inflamatório. Apresenta principalmente manifestações clínicas cutâneas, ungueais e articulares, podendo estar associada a múltiplas comorbidades (15).

### **1.1.2.2. Epidemiologia**

A doença, em geral, acomete ambos os sexos em igual proporção. Estima-se que a prevalência mundial é de 2%, dependendo da população estudada (16,17). A Europa e os Estados Unidos possuem maior prevalência da doença, enquanto asiáticos e populações indígenas parecem ser menos acometidos (18).

### **1.1.2.3. Fisiopatologia**

A fisiopatologia da Psoríase ainda não está completamente esclarecida. Sabe-se que a predisposição genética é um fator importante. Alterações microscópicas das placas psoriásicas evidenciam uma infiltração de células imunes na derme e epiderme, bem como dilatação e aumento no número de vasos sanguíneos. Além disso uma epiderme com espessamento maciço e diferenciação acelerada de queratinócitos está presente (19).

Os mecanismos imunes são complexos e estão relacionados à presença de linfócitos T, células dendríticas e citocinas (IL-23, IL-17 e fator de necrose

tumoral), os quais exercem papel central na fisiopatologia da doença, o que também corrobora com a boa resposta às terapias com agentes biológicos imunossupressores (20).

#### **1.1.2.4. Manifestações Clínicas**

As manifestações cutâneas da psoríase em geral são bem características e bastam para o diagnóstico. Lesões papulares ou placas descamativas, eritematosas e bem delimitadas são comuns. As principais formas de apresentação são: psoríase em placa ou vulgar, gutata, eritrodérmica e pustulosa. A psoríase palmo-plantar é a forma de apresentação que envolve as palmas das mãos ou planta dos pés (21).

A psoríase em placa é a forma clínica mais comum. Estima-se que acomete cerca de 80% dos pacientes. É caracterizada por lesões eritematosas, simétricas e descamativas e se localizam principalmente em cotovelos, joelhos, couro cabeludo, fenda glútea e umbigo. Também pode acometer axila, virilha e pescoço em menor frequência (psoríase invertida) (18).

A forma *gutata* está presente em cerca de 2% dos pacientes. Apresenta-se como múltiplas placas pequenas eritematosas no tronco e áreas proximais dos membros. Está associada a infecções estreptocócicas em orofaringe, principalmente na população pediátrica. A psoríase eritrodérmica se manifesta com acometimento difuso por psoríase ativa. Apresenta-se como eritema generalizado e descamação envolvendo maior parte ou toda a área da superfície corporal. É uma forma incomum que pode ser aguda ou crônica (22).

A forma mais rara é a psoríase pustulosa e pode estar associada a complicações. A variante mais grave (a psoríase pustular generalizada do tipo Von Zumbusch) apresenta o início agudo de eritema, descamação além de pústulas superficiais generalizadas. Essa apresentação pode estar associada a febre, mal-estar, diarreia, hipocalcemia e leucocitose. Alterações renais, hepáticas ou respiratórias e sepse são complicações potenciais (23).

### 1.1.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é, em geral, clínico baseado na apresentação das lesões. Eventualmente a biópsia de pele pode ser necessária para confirmação diagnóstica em apresentações atípicas ou se houver dúvida em relação ao diagnóstico (23).

O *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é um escore muito utilizado para avaliação da extensão da psoríase. É realizada pelo avaliador por meio de uma estimativa subjetiva, somando-se sinais (eritema, infiltração e descamação) presentes em cada região do corpo (membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça). Os resultados variam de 0 a 72 e permitem estratificar a severidade da doença em leve (igual ou inferior a 10) e moderada e grave (superior a 10). É um instrumento bastante utilizado para avaliar a eficácia do tratamento instituído, através da comparação dos resultados encontrados antes e depois das intervenções (18). O PASI está ilustrado no **Anexo A**.

Outro escore que pode ser usado para avaliar pacientes portadores da doença é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico, do inglês *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). É um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças com acometimento cutâneo na qualidade de vida dos indivíduos em relação a atividade diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. O resultado varia de 0 a 30 e uma redução de 5 pontos no escore total tem sido associado a um desfecho positivo de uma terapêutica instituída (18). O DLQI está disponível no **Anexo B**.

## 1.1.3. ARTRITE PSORIÁSICA

### 1.1.3.1 Conceito

Doença musculoesquelética inflamatória crônica associada a psoríase cutânea (24). Geralmente não está associada à presença do antianticorpo fator reumatoide (25).

### **1.1.3.2. Epidemiologia**

As manifestações de artrite são 10 a 15 vezes mais prevalentes em indivíduos com psoríase do que na população geral (26). A Artrite psoriásica acomete ambos os sexos em equivalente proporção. Sua prevalência exata é desconhecida, mas as estimativas variam de 0,3% a 1% da população geral e entre os pacientes com psoríase a prevalência de artrite inflamatória varia de 6% a 42% (27).

### **1.1.3.3. Quadro clínico**

Pacientes portadores de Artrite Psoriásica apresentam dor e rigidez nas articulações acometidas e 22% dos pacientes apresentam fadiga, estando este último sintoma, associado ao desenvolvimento de artrite em pacientes com psoríase. Metade dos indivíduos portadores apresentam rigidez matinal com duração superior a 30 minutos. A rigidez se intensifica com a imobilidade prolongada e em geral é aliviada com atividade física. Quadro clínico de psoríase está presente em cerca de 70% dos pacientes que apresentam artrite. Dor relacionada a estresse, sensibilidade das articulações e derrame articular podem estar presentes no exame físico (18).

Atualmente a Artrite Psoriásica é classificada em oligoarticular (quando há quatro ou menos articulações acometidas), poliarticular (quando há cinco ou mais articulações acometidas) ou axial. Pacientes portadores da forma oligoarticular apresentam edema, eritema e calor acometendo articulações interfalangeanas proximais, distais e metacarpofalangeanas de forma assimétrica. Articulações dos pododáctilos, tornozelos, joelhos e articulações coxofemorais também podem estar envolvidas. A forma poliarticular é semelhante à artrite reumatoide, pois acomete tanto grandes quanto pequenas articulações em geral de maneira simétrica. Quarenta por cento dos pacientes apresentam acometimento da coluna, sendo a artrite psoriásica um

diagnóstico diferencial no grupo das espondiloartrites. Quadros mais avançados podem apresentar diminuição dos espaços articulares com deformidades, podendo levar a incapacidades severas em cerca de 20% dos pacientes. Manifestações extra-articulares também podem estar presentes (28).

#### **1.1.3.4. Diagnóstico**

Os exames laboratoriais na Artrite Psoriásica são inespecíficos, em geral os marcadores de inflamação da fase aguda (VHS, proteína C reativa e Alfa1-glicoproteína) podem estar elevados em 40% dos pacientes. Exames radiológicos são semelhantes ao padrão observado em outras formas de artrite inflamatória, incluindo redução do espaço articular, erosões ósseas e neoformação óssea adjacente (24).

Atualmente utiliza-se a classificação de CASPAR (do inglês *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) para diagnóstico da Artrite Psoriásica que apresenta alta sensibilidade e especificidade (29). A classificação de CASPAR está disponível no **Anexo C**. Os critérios de gravidade podem ser avaliados por meio da classificação CPDAI (do inglês *Composite Psoriatic Disease Activity Index*) que categoriza a artrite psoriásica em leve, moderada e grave. O CPDAI está disponível no **Anexo D**.

#### **1.1.3.5. Tratamento**

O tratamento da psoríase deve ser individualizado e depende da forma clínica, extensão e gravidade do quadro, além de questões como idade, presença de comorbidades e nível socioeconômico de cada paciente. Quadros leves podem ser tratados apenas com medicações tópicas, que também podem atuar em conjunto com a fototerapia ou de medicações sistêmicas(22,30).

Existem opções tópicas e sistêmicas para tratamento, que podem ser usadas isoladamente ou em conjunto. Corticoides, análogos de vitamina D,

coltar e antralina são opções de tratamento tópico disponíveis. Quando as lesões não puderem ser controladas pelo tratamento tópico usado isoladamente ou em conjunto com a fototerapia, podem ser usados tratamentos sistêmicos como a acitretina que é um medicamento do grupo dos retinóides. Antiinflamatórios não esteroidais podem ser usados em pacientes com acometimento articular leve para alívio dos sintomas (22).

Nos casos graves (PASI > 10 ou DLQI > 10) os fármacos de primeira linha indicados são imunossupressores sistêmicos como metotrexato e ciclosporina. Na falha medicamentosa destes imunossupressores sistêmicos, medicamentos biológicos devem ser usados. O metotrexato é um análogo do ácido fólico que inibe competitivamente a enzima hidrofolatorredutase, interferindo assim na síntese de DNA e na divisão celular. A ciclosporina é um fármaco que age induzindo a imunossupressão pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação dos linfócitos T. Assim, conseqüentemente, ocorre a inibição de muitas citocinas inflamatórias (18).

Os imunossupressores biológicos são anticorpos monoclonais e proteínas de fusão que agem por meio de bloqueio de citocinas específicas ou receptores de citocinas importantes na patogênese da psoríase e da artrite psoriásica. Podem ser usados como monoterapia ou associados à fototerapia ou outras drogas sistêmicas como metotrexato e acitretina. Os medicamentos disponíveis são os anti-TNF e as anti-interleucinas (31).

#### **1.1.4. IMUNOSSUPRESSORES E INFECÇÕES**

Os fármacos imunossupressores são uma importante ferramenta no tratamento de doenças autoimunes, pois atuam em vias imunológicas contra células e moléculas alvos presentes na fisiopatologia dessas doenças. Em contrapartida, os sítios alvos dessas terapias também possuem papéis importantes nos processos fisiológicos do organismo, como a homeostase imune normal e o controle do ciclo celular. O bloqueio dessas vias pode alterar a função imune celular com conseqüente aumento da susceptibilidade dos pacientes para infecções (32,33).

Com intuito de diminuir os riscos de infecções, protocolos de tratamento recomendam a avaliação inicial dos pacientes antes do início da terapêutica com medicamentos imunossupressores, que incluem sorologia para hepatite B e C, HIV e triagem para tuberculose com teste tuberculínico. O Protocolo Clínico Brasileiro para Psoríase e Artrite Psoriásica não preconiza a realização de exames para triagem inicial de Sífilis (18).

Pacientes com o sistema imune celular comprometido podem apresentar uma progressão acelerada da infecção por *T pallidum*, reativação dos sintomas após certo período de latência ou uma maior susceptibilidade para apresentar quadros graves ou atípicos da doença (34). Desta forma, o não reconhecimento precoce da infecção por sífilis nessa população pode trazer consequências futuras para estes pacientes.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A Sífilis é uma doença sexualmente transmissível reemergente no Brasil e no restante do mundo. Muitas vezes pode não apresentar sintomas clínicos e os indivíduos portadores da moléstia são diagnosticados apenas pelos exames laboratoriais reagentes (fase latente). Sendo assim, uma triagem inicial para a doença se faz necessária, principalmente em pacientes submetidos a imunossupressão e portadores de psoríase, ao passo que infecções podem ainda servir como gatilho para doenças autoimunes. Ademais a Sífilis é uma doença curável com terapêutica relativamente simples e de fácil acesso, disponível gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os testes rápidos são de fácil manejo e não necessitam de infraestrutura sofisticada para sua execução. Sua realização é viável no momento da consulta ambulatorial por profissional treinado e o resultado é obtido em alguns minutos. Pode ser útil para triagem inicial dos pacientes do ambulatório de Psoríase que fazem uso ou irão iniciar tratamento com imunossupressores, afim de prevenir e tratar adequadamente os pacientes que apresentem testes reagentes para Sífilis.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Avaliar a prevalência de sífilis entre portadores de psoríase e/ou artrite psoriásica e seus fatores associados, uma doença que pode agir como um gatilho para doenças autoimunes e que também pode acometer pacientes imunossuprimidos.

#### **3.2. Específicos**

- Avaliar a frequência de Testes Rápidos positivos para sífilis em pacientes portadores de Psoríase e/ou Artrite Psoriásica do Ambulatório de Dermatologia da UnB.
- Descrever a o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes do estudo.
- Analisar o os fatores associados à positividade do teste rápido na população estudada.

## **4. MÉTODOS**

Realizou-se um estudo analítico transversal, onde foram submetidos ao rastreio diagnóstico para sífilis 60 pacientes atendidos no ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília (HUB), da Universidade de Brasília (UnB), que foram incluídos consecutivamente, no período de julho a dezembro de 2018.

### **4.1. Amostras**

Foram coletadas amostras de sangue total por venopunção cubital de 60 pacientes. As amostras foram então inseridas em tubo com ativador de Coágulo (vermelho). Após centrifugação o soro foi armazenado em microtubo de 1,5ml e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até o processamento das amostras.

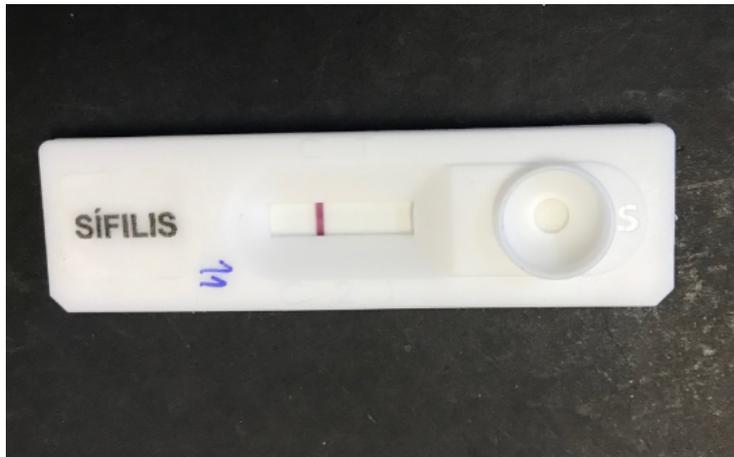
#### **4.1.1. Análise das amostras**

Para realização dos testes as amostras previamente armazenadas foram descongeladas e em seguida realizado o Teste Rápido comercial da marca Orange Life (OL®) para diagnóstico de sífilis. Todos os testes foram executados conforme orientação do fabricante.

Inicialmente as amostras de soro foram descongeladas até temperatura ambiente ( $23^{\circ}$ ). O dispositivo foi removido do sachê de alumínio e colocado em superfície plana e seca. Foram adicionados 10 microlitros de soro ao poço da amostra (indicado pela letra S) do dispositivo de teste, seguida da adição de 3 gotas de solução tampão (fornecida pelo fabricante). Os resultados foram interpretados 15 a 20 minutos após o procedimento.

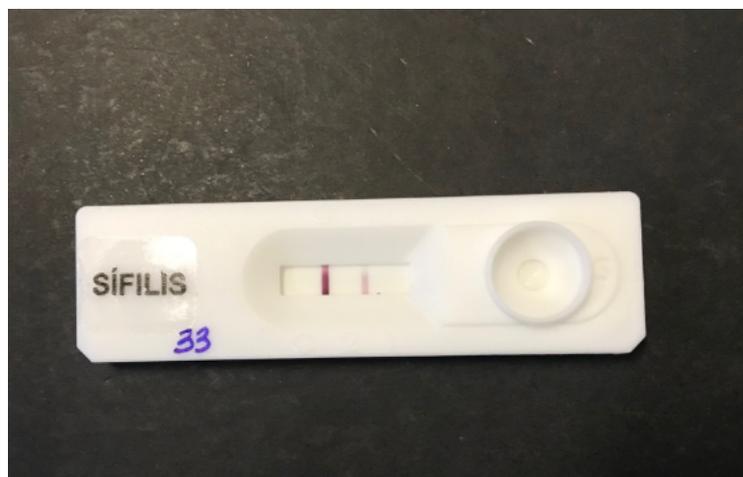
#### **4.1.2. Interpretação dos resultados**

- Resultado negativo: a presença de apenas uma única região (Linha de controle identificada pela letra “C”) na janela do resultado.



**Figura 5.** Resultado negativo para sífilis do teste comercial OL®

- Resultado positivo: a presença de duas linhas coloridas indicados pelas letras “T” (teste) e “C” (controle) na janela de resultados, não importando qual linha aparece primeiro. Em qualquer intensidade de coloração da linha o resultado é considerado positivo segundo orientações do fabricante do teste.



**Figura 6:** Resultado positivo para sífilis do teste comercial OL®

- Resultado Inválido: quando nenhuma linha colorida for visível na região “C” (controle) após a realização do teste o resultado é considerado inválido, ainda que apareça somente a linha na região “T” (teste).

## 4.2. Dados clínicos

Dados demográficos e clínicos foram coletados durante entrevista em consulta médica. O principal fator de risco, a imunossupressão, foi detalhado conforme o tipo de medicação, a intensidade da imunossupressão e a associação de imunossupressores. Imunossupressão recente foi definida como o uso de medicações imunossupressoras por, no mínimo, 3 meses, nos últimos 5 anos. Histórico de Imunossupressão passada foi definida como o uso de medicações imunossupressoras por no mínimo 3 meses, há mais de 5 anos antes da inclusão no estudo. A presença e a intensidade da imunossupressão foram classificadas de acordo com consenso prévio de especialistas conforme o Quadro 4.

**Quadro 4.** Classificação da imunossupressão gerada por medicações utilizadas para o tratamento de doenças auto-imunes crônicas. Posição das Sociedades Brasileiras de Dermatologia, de Reumatologia e do Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais.

<b>NÃO IMUNOSSUPRIMIDOS</b>
Pacientes clinicamente estáveis: sem medicação; apenas sulfasalazina, hidroxiquina, mesalazina ou acitretina; em uso de corticosteroides tópicos, inalatórios, peri ou intra-articulares.
<b>IMUNOSSUPRESSÃO DE BAIXO GRAU</b>
Pacientes utilizando: Metotrexato $\leq 0.4$ mg/kg/semana ou $\leq 20$ mg/semana; leflunomida $\leq 20$ mg/dia; ou corticosteroides $\leq 20$ mg/dia (ou 2 mg/kg/dia para pacientes com $< 10$ kg) de prednisona ou equivalente
<b>IMUNOSSUPRESSÃO DE ALTO GRAU</b>
Pacientes utilizando: Corticosteroides $\geq 20$ mg/dia (ou $> 2$ mg/kg/dia para pacientes com $< 10$ kg) de prednisona ou equivalente por $\geq 14$ dias; pulsoterapia com metilprednisolona; imunossupressores como o micofenolato sódico ou de mofetila, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus,

azatioprina; inibidores da Janus kinase como tofacitinib; medicações modificadoras de doença imunobiológicas

FONTE: Pileggi, 2019 (35).

### **4.3. Análise estatística**

Com os dados descritivos, as medidas de tendência central e dispersão das variáveis numéricas foram descritas por meio de média e desvio padrão (DP) assumindo-se a normalidade pela amostra ser maior que 50, além de proporção para as variáveis categóricas. As comparações das variáveis categóricas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado ou por sua versão exata. Valores ausentes foram ignorados. Utilizou-se para o cálculo estatístico o programa RStudio version 1.1.456 (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>). A significância estatística foi definida como um valor de  $p$  inferior a 0,05 e o intervalo de confiança (IC) foi estabelecido em 95%. Foi considerada a possibilidade de uma análise multivariada por regressão logística se a diferença entre os preditores na análise bivariada apresentasse um valor  $<0,250$ . Foram considerados possíveis preditores para este modelo a idade, o gênero, intensidade da imunossupressão e o uso de imunossupressores prévios.

### **4.4. Ética**

Todos os pacientes foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento e o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – CAAE: 72312117.4.0000.5558.

## **5. RESULTADOS:**

### **5.1. Perfil Epidemiológico dos pacientes**

Foram incluídos 60 pacientes no estudo. Destes, 40 (66,6%) eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino (33,3%). A média de idade foi de 51,7 (DP=13,06) e idade dos pacientes variou de 24 a 76 anos. No total, 47 pacientes eram residentes do Distrito Federal (DF), 11 pacientes residiam no estado de Goiás (GO), 1 paciente residia em Minas Gerais (MG) e 1 paciente era residente do estado da Bahia (BA).

Em relação à etnia, houve um predomínio de pacientes brancos, sendo 38 pacientes classificados com essa etnia (63,3%) em seguida pacientes classificados como pardos (31,6%, N = 19) e por último 3 participantes se declararam negros (5%). Segundo informações colhidas no ambulatório, 16 participantes (26,6%) afirmaram ser tabagistas e 14 pacientes (23,3%) disseram ser etilistas crônicos (faziam uso de uma dose de bebida alcoólica por dia).

Mais da metade dos indivíduos apresentavam Artrite Psoriásica, sendo que 33 pacientes (55%) tinham sintomas articulares associado as lesões de pele. Além do diagnóstico de Psoríase e/ou artrite psoriásica, 50 pacientes tinham outras doenças associadas. A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial crônica (43,3%, N = 26), seguida de dislipidemia (40%, N= 24) e em terceiro lugar diabetes melito (28,3%, N = 17). Outros 23 pacientes (38,3%) apresentavam algum outro tipo de comorbidade, incluindo pneumopatias como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças neurológicas, cardiopatias ou hipotireoidismo. Um dos pacientes da amostra tinha ainda diagnóstico de retrovírose (HIV). No total, 32 pacientes incluídos no estudo (53,3%) tinham mais de um tipo de comorbidade associada. A tabela 1 a seguir ilustra o perfil clínico-epidemiológico destes pacientes.

**Tabela 1.** Perfil clínico-epidemiológico dos participantes do estudo. Brasília, 2020.

<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MAIS RELEVANTES</b>				
<b>SEXO</b>	Masculino	Feminino		
	40 (66,6%)	20 (33,3%)		
<b>IDADE</b>	< 40 anos	40 – 60 anos	> 60 anos	
	10 (16,6%)	35 (58,3%)	15 (25%)	
<b>RESIDÊNCIA</b>	DF*	Outro**		
	47 (78,3%)	13 (21,6%)		
<b>ETNIA</b>	Branços	Pardos	Negros	Amarelos
	38 (63,3%)	19 (31,6%)	3 (5%)	0 (0,0%)
<b>ETILISMO</b>	Sim	Não		
	14 (23,3%)	46 (76,6%)		
<b>TABAGISMO</b>	Sim	Não		
	16 (26,6%)	44 (73,3%)		
<b>COOMORBIDADES</b>	HAS***	DM****	Dislipidemia	Outras*****
	26 (43,3%)	17 (28,3%)	24 (40%)	23 (38,3%)

\*DF: Distrito Federal

\*\*Outros Estados: Goiás, Minas Gerais e Bahia

\*\*\*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

\*\*\*\*DM: Diabetes Melito

\*\*\*\*\*Outras coomorbidades: asma, DPCO, cardiopatias, hipertireoidismo, HIV e neuropatias.

## **5.2. Impacto na qualidade de vida dos pacientes e avaliação da gravidade da doença de base**

Dos pacientes da amostra, a maioria apresentava a forma clínica principal classificada como psoríase vulgar, sendo 49 (81,6%) indivíduos com esta apresentação clínica, seguida da forma clínica eritrodérmica (4 pacientes – 6,6%). Três pacientes foram classificados com a apresentação pustulosa, 2 com a forma gutata e 1 com a palmo-plantar.

Para avaliar o impacto da psoríase e/ou artrite psoriásica no bem-estar dos pacientes foi aplicado previamente um questionário com 10 itens que avalia a qualidade de vida dos portadores da doença (Índice de Qualidade de Vida Dermatológico - DLQI). Um índice maior que 10 (DLQI > 10) classifica o indivíduo como portador de psoríase moderada a grave. Dos pacientes da amostra, 14 (23,3%) apresentavam um resultado maior que 10.

Em relação à extensão da psoríase, os pacientes também foram classificados conforme o score de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que é uma estimativa subjetiva calculada pelo avaliador conforme a extensão e localização das lesões. Na amostra estudada, 15 pacientes (25%) apresentaram um score de PASI maior que 10 e foram classificados como portadores de psoríase moderada a grave.

### **5.3. Tratamento da Doença de base**

Quanto ao tratamento atual da doença de base (psoríase ou artrite psoriásica), 3 (5%) utilizavam apenas corticosteroides tópicos, 20 (33,3%) usavam apenas metotrexato e 37 (61,6%) utilizavam drogas imunobiológicas. Dos pacientes que utilizavam imunobiológicos, 31 (51,5%) faziam uso de anti-TNF e 6 (10%) estavam em uso de anti-interleucinas, sendo as medicações utilizadas: 2 usavam secuquimumabe, 4 utilizavam ustequimumabe, 13 utilizavam etanercepte, 8 utilizavam adalimumabe e 10 usavam infliximabe. Dos 3 pacientes que utilizavam apenas medicações tópicas 2 utilizaram metotrexato por mais de 3 meses, há mais de 5 anos antes da inclusão considerando estes como usuários de imunossupressão passada. A tabela a seguir mostra as medicações utilizadas no momento da coleta de exames.

**Tabela 2:** Esquema de tratamento dos pacientes da amostra no momento da coleta de exames.

<b>TRATAMENTO DOS PACIENTES COM PSORÍASE E/OU ARTRITE PSORIÁSICA</b>		
	Número absoluto (N)	Porcentagem (%)
Corticoide tópico	3	5%
Metotrexate	20	33,3%
Anti-TNF	31	51,5%
Anti-interleucina	6	10%

#### 5.4. Testes Rápidos para Sífilis Orange Life®

Dos 60 Testes Rápidos OL® realizados, 03 (5%) pacientes da amostra apresentaram resultado positivo para sífilis. Nenhum dos testes foi considerado inválido. Todos os pacientes que apresentaram resultado reagente eram do sexo masculino, dois deles eram idosos (idade acima de 60 anos), 2 residiam no DF e um era residente do estado de Goiás. Todos foram classificados com etnia branca. Dois pacientes que tiveram resultado reagente afirmaram ser etilistas crônicos e nenhum deles se declarou tabagista. Todos apresentavam algum outro tipo de comorbidade além do diagnóstico de psoríase. Os 3 eram portadores de dislipidemia e um deles era hipertenso.

**Tabela 3.** Características clínico-epidemiológicas dos pacientes que apresentaram Teste Rápido OL® reagentes

	<b>SEXO</b>	<b>IDADE</b>	<b>RESIDÊNCIA</b>	<b>ETILISMO</b>	<b>COOMORBIDADES</b>
<b>P 1*</b>	Masculino	58	DF	Sim	Dislipidemia
<b>P 2**</b>	Masculino	68	DF	Não	Dislipidemia

<b>P 3**</b>	Masculino	68	Goiás	Sim	Dislipidemia e Hipertensão Arterial
--------------	-----------	----	-------	-----	-------------------------------------

\*P1 : Paciente 1 \*\*P2: Paciente 2 \*\*\*P3: Paciente 3

Todos os pacientes que tiveram resultado positivo no TR apresentavam a forma clínica vulgar em relação a doença de base. Nenhum deles apresentou índice PASI ou DLQI > 10 no momento da coleta das amostras. Estes pacientes já estavam em seguimento no ambulatório e em uso de medicação imunossupressora no momento em que os escores foram aplicados.

Dos 31 pacientes que utilizaram drogas imunobiológicas anti-TNF, 2 apresentaram teste rápido OL® positivo. Um deles estava usando Adalimumabe e o outro paciente estava em uso de Etanercept, ambos haviam feito uso prévio de metotrexato. Um paciente que utilizava metotrexato no momento do estudo (imunossupressão de baixo grau) apresentou resultado reagente para sífilis – (Razão de prevalências = 1,87 - IC95% = 0,18-19,55; p=0,657). Nenhum dos pacientes que utilizava medicações anti-interleucina apresentou positividade no teste rápido.

**Tabela 4.** Classificação clínica e tratamento utilizado pelos pacientes com teste rápido positivo para sífilis OL®

	<b>FORMA CLÍNICA</b>	<b>PASI</b>	<b>DLQI</b>	<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>
<b>P 1</b>	Vulgar	0	0	Anti-TNF (Adalimumabe)
<b>P 2</b>	Vulgar	7,2	2	Metotrexato
<b>P 3</b>	Vulgar	0	0	Anti-TNF (Etanercept)

\*P1 : Paciente 1 \*\*P2: Paciente 2 \*\*\*P3: Paciente 3

Quanto ao histórico de sífilis dos pacientes, aqueles que estavam utilizando metotrexato (P2) e etanercept (P3) tinham histórico de sífilis latente

tardia tratada, provavelmente por rastreamento no momento da imunossupressão, que foi realizado de acordo com o critério do médico assistente. Estes foram considerados como cicatriz sorológica. O paciente em uso de adalimumabe não apresentou histórico de sífilis e foi indicado o tratamento de sífilis latente tardia. A **Tabela 5** demonstra possível influência de variáveis clínicas relevantes como o sexo, PASI > 10, alto grau de imunossupressão, uso de metotrexato prévio e idade na positividade do teste rápido OL. Nenhum fator foi responsável pela maior positividade do teste de rastreamento na população estudada.

**Tabela 5.** Influência de variáveis clínicas relevantes na positividade do teste rápido OL.

	OL +	OL -		RP	OR
	N	N	<i>p</i> -valor	IC95%	IC95%
<b>Sexo</b>			0,544		
M	3	37		--	--
F	0	20			
<b>PASI &gt; 10</b>			0,566		
SIM	0	15		--	--
NÃO	3	42			
<b>ALTA IMUNOSSUPRESSÃO</b>			1		
SIM	2	35		1,24	1,26
NÃO	1	22		0,12-12,9	0,11-14,70
<b>MTX PRÉVIO</b>			1		
SIM	2	34		1,22	1,24
NÃO	1	21		0,12-12,7	0,11-14,48

RP: Razão de prevalência, OR: razão de chances, MTX: metotrexato, IC: intervalo de confiança, N: número de pacientes.

A análise multivariada não foi realizada pelos altos valores de *p* encontrados na análise bivariada considerando os preditores clínicos relevantes e pela baixa variabilidade do desfecho principal que foi definido como positividade ao teste de rastreamento.

## 6. DISCUSSÃO

Considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), a Sífilis é uma condição curável se diagnosticada e instituída terapêutica de forma adequada. Porém, quando não identificada e tratada, pode trazer graves consequências principalmente para gestantes e pacientes imunossuprimidos (13,36). Esta condição se configura como um grave problema de Saúde Pública nos tempos atuais. Segundo a OMS o número de casos de Sífilis vem aumentando em todo o mundo desde o início do século XXI, principalmente em países em desenvolvimento e no Brasil este cenário não é diferente (1,5,37).

A sífilis é uma IST bastante antiga, com indícios de aparecimento no final do século XV em regiões da Europa, quando a Sífilis se tornou uma pandemia potencialmente fatal principalmente no estágio secundário (37). Apenas em 1943 foi introduzida a penicilina, o que desencadeou uma mudança significativa no panorama da infecção, quando houve uma queda gradual dos casos de sífilis, bem como a diminuição da letalidade pela doença (38). Contudo, desde o ano 2000, tem-se observado um aumento importante nos casos da doença. A introdução da pílula anticoncepcional, alterações sócio comportamentais, maior liberdade sexual entre jovens e a infecção pelo vírus HIV são possíveis explicações para este importante aumento no número de casos de sífilis (37).

A OMS estima que em 2016, foram identificados cerca de 6,3 milhões de casos de sífilis adquirida em todo mundo (4). No Brasil, apesar das ações do Ministério da Saúde para diminuição da propagação da doença, dados do sistema nacional de agravos de notificação compulsória (SINAN) (4) evidenciam aumento expressivo dos casos de sífilis adquirida na última década. Em 2018 foram notificados 75,8 casos para cada 100.000 habitantes de sífilis adquirida em todo país, e no Distrito Federal (DF) essa taxa foi de 60,8 casos para cada 100.000 habitantes (5). Desta forma, a Sífilis ainda é uma doença endêmica e de suma importância em termos de Saúde Pública.

A infecção pelo *Treponema pallidum* é uma doença polimórfica com apresentação variável, que alterna períodos sintomáticos e assintomáticos. Devido ao seu longo período de latência, muitas vezes o seu diagnóstico é evidenciado apenas pelo rastreio por meio de exames laboratoriais (13). A diversidade de suas formas de apresentação e o recente ressurgimento da doença tornam esta condição praticamente obrigatória como rastreio inicial e diagnóstico diferencial de patologias dermatológicas, mesmo na presença concomitante de outras doenças (34).

O atual Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para Tratamento da Psoríase (PCDT – Psoríase, 2019) cita a sífilis secundária como um dos diagnósticos diferenciais para esta doença autoimune, porém não coloca como obrigatória a realização de exames para rastreio de sífilis, mesmo para aqueles pacientes que irão iniciar tratamento com medicações potencialmente imunossupressoras. Contudo, é preconizado o rastreio para outras doenças infecciosas como: HIV, hepatites virais e tuberculose (18). Pelo exposto, uma triagem inicial para sífilis nesta população é de extrema importância, o que pode ser realizado por meio de exames laboratoriais, incluindo os testes rápidos imunocromatográficos.

No Brasil existe uma ampla distribuição dos testes rápidos (TR) para sífilis para os Estados e Distrito Federal pelo Ministério da Saúde (3). Os TR são de fácil manejo, com a opção de serem realizados através de punção digital e com leitura do resultado em alguns minutos, portanto sua execução é viável no momento da consulta ambulatorial, o que possibilita a terapêutica adequada e imediata quando indicado. Ademais, não dependem de infraestrutura de laboratório ou equipamentos mais sofisticados de armazenamento ou refrigeração, o que confere vantagem em relação aos testes não treponêmicos (13).

No presente trabalho foi utilizado o Teste Rápido comercial da marca Orange Life® para diagnóstico de sífilis nos pacientes da amostra. Foi realizado o TR no soro de 60 pacientes do ambulatório, com diagnóstico prévio de psoríase e/ou artrite psoriásica, que foram selecionados consecutivamente e estavam previamente armazenados no laboratório de

dermatomicrologia da Universidade de Brasília. Bernardi *et al* realizou um trabalho para validação do teste rápido OL® em 185 gestantes durante o pré-natal, neste estudo o teste apresentou uma sensibilidade de 91,67% e especificidade de 100%, o que traduz um bom desempenho do TR quando comparado a outros métodos diagnósticos convencionais, podendo ser utilizado como exame de rastreio (13).

Apesar de tratar-se de um teste treponêmico com detecção de anticorpos, ou seja, pode apresentar resultado positivo mesmo em pacientes com infecção passada pelo *T. pallidum*, o teste rápido pode ser uma boa opção para triagem inicial dos pacientes do ambulatório de dermatologia, em especial aqueles que irão iniciar tratamento com drogas imunossupressoras. O exame pode ser realizado no momento da consulta através de punção digital, não necessita de estrutura sofisticada para o seu processamento e o resultado é obtido em alguns minutos. Sendo assim um resultado positivo em conjunto com uma história clínica detalhada avaliando infecção prévia pelo *T. pallidum* e o risco de reexposição recente, além da confirmação diagnóstica através do teste não treponêmico é de suma importância para o manejo correto e terapêutica adequada nestes pacientes. O tratamento preconizado para esta infecção é simples, barato e disponível para todas as unidades do SUS no Brasil, e pode ser realizado a nível ambulatorial. Além disso, pode evitar casos de reativação de sífilis latente nesta população.

Embora as defesas do hospedeiro que agem sobre o controle da disseminação do *T. pallidum* ainda sejam uma questão mal definida em relação a outras doenças infecciosas (39), teoricamente, uma supressão do sistema imune celular pode resultar em uma progressão acelerada dos sintomas da infecção pelo *T. pallidum* ou em um aumento da frequência das suas apresentações atípicas e casos graves (40). A introdução terapêutica imunossupressora em doentes portadores de sífilis pode alterar a evolução natural da doença e cursar inclusive com uma reativação de uma infecção latente (34). Pacientes com sistema imunológico deprimido tem risco de desenvolver sífilis terciária caso a doença não seja tratada (41).

Os medicamentos biológicos têm como alvo citocinas ou subpopulações de células imunes específicas. Estas terapias interferem na cascata inflamatória normal e no sistema imunológico, o que gera maior susceptibilidade do hospedeiro a infecções. As células B e T são essenciais para resposta imune do hospedeiro e sua redução ou inibição específica pode aumentar o risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas (42).

Embora o tratamento com anti-TNF em pacientes com Psoríase esteja associado a um risco aumentado de infecções causados por microorganismos intracelulares (42), Asahina *et al* (43), Boris-Haffner *et al* (44) e Uslu *et al* (36) descreveram casos de sífilis secundária em pacientes com doenças reumatológicas sob terapia anti-TNF alfa. Em todos os casos, os pacientes tiveram boa evolução clínica após identificado o diagnóstico e instituído terapêutica adequada. Pinto-Almeida *et al* (34), por sua vez, descreveu um caso de um paciente portador de psoríase que desenvolveu lesões de sífilis secundária após a introdução de terapia com ciclosporina.

No estudo em questão três pacientes portadores de psoríase e/ou artrite psoriásica que estavam em uso de drogas imunossupressoras, sendo dois deles em uso de terapia com imunobiológicos (adalimumabe e etanercept) e o terceiro em uso de metotrexato, apresentaram teste rápido positivo para sífilis. Embora o teste rápido OL® seja um teste treponêmico e pode apresentar resultado positivo em pacientes com infecção prévia, fato comprovado em dois casos, o número de pacientes com resultado positivo para tal moléstia se caracteriza como um sinal de alerta para necessidade de triagem nessa população. Ademais, a apresentação clínica da sífilis secundária pode mimetizar uma vasta gama de outras doenças de pele, com isso a infecção ou a reativação da infecção por *T. pallidum* durante a terapêutica com biológicos ou outras drogas imunossupressoras pode ser facilmente mal diagnosticada ou facilmente ignorada (36).

Apesar dos dados descritivos demonstrarem que 5% dos pacientes estudados apresentou teste rápido positivo, nenhum dos fatores estudados como sexo, idade e grau de imunossupressão mostrou influência neste desfecho. Não há ainda, como garantir que a sífilis seja mais frequente em

pacientes imunossuprimidos, uma vez que uma população de controle não foi incluída. Talvez o tamanho da amostral tenha impactado na precisão dos resultados, o que traduz a importância de estudos com populações maiores. Outros fatores subjetivos como comportamento sexual de risco, uso de drogas, entre outros, não foram analisados. Além disso, apenas o teste rápido para sífilis foi realizado, sem comprovação diagnóstica com outro teste não treponêmico, como é preconizado pelo Ministério da Saúde, devido a indisponibilidade dos mesmos.

Outra condição rara, porém, de importante relevância e relacionada a imunossupressão é a sífilis maligna precoce, que não foi encontrada neste grupo de pacientes. Esta forma se caracteriza por uma variante agressiva e generalizada da sífilis secundária, em que o paciente pode apresentar sintomas constitucionais como febre, cefaléia, mialgia e lesões de pele papulopustulosas e necróticas. É uma apresentação rara e geralmente subdiagnosticada, que muitas vezes pode levar a um desfecho fatal. Pacientes com diferentes graus de imunossupressão estão mais susceptíveis a esta apresentação clínica atípica, o que torna a população do estudo em questão mais vulnerável para tal condição (45).

Embora os testes tenham sido realizados em uma amostra de pacientes reduzida (60 pacientes) os resultados encontrados justificam a realização de estudos em uma população maior. A relevância da epidemiológica da sífilis em nossa região; a importância da sífilis secundária como diagnóstico diferencial para doenças dermatológicas; a susceptibilidade da população estudada para casos atípicos, reativação da infecção latente e doença grave traduzem a importância do diagnóstico e manejo eficaz e precoce nestes pacientes. Além disso, a facilidade de realização dos testes, que está disponível pelo sistema público de saúde, bem como tratamento simples e eficaz dessa IST de forma gratuita e universal no Brasil, justificam a triagem para tal moléstia nos pacientes portadores de doenças autoimunes, inclusive com diagnóstico de psoríase e/ou artrite psoriásica, a fim de se evitar complicações futuras nestes indivíduos.

## 7. CONCLUSÃO

A Sífilis é uma infecção sexualmente transmissível considerada reemergente no Brasil e, portanto, apresenta-se de grande importância para a saúde pública. De acordo com a literatura, os pacientes portadores de psoríase e/ou artrite psoriásica, em especial aqueles que fazem uso de terapias imunossupressoras, têm maior susceptibilidade para quadros atípicos de sífilis ou infecções graves.

No estudo em questão, três pacientes (5%) da amostra apresentaram Teste Rápido OL® positivo para sífilis. Os resultados alertam para necessidade de triagem para esta IST nesta população, bem como a realização de mais estudos relacionados a esta abordagem em amostras maiores, visto que é uma doença curável se diagnosticada precocemente com terapêutica simples e de fácil acesso.

Uma triagem inicial com TR somado a uma confirmação diagnóstica com teste não – treponêmico além de uma avaliação de infecções prévias e risco de reexposição a doença tornam possível o manejo correto da sífilis quando necessário, a fim de evitar complicações futuras nestes pacientes.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Primer: Syphilis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3.
2. Focaccia R. Tratado de Infectologia. 5 ed. Belo Horizonte: ATHENEU; 2015. 1543–1552 p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2020;1–250.
4. Rowley J, Hoorn S Vander, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548–62.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2019;43.
6. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV / AIDS : systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. 2011;183–90.
7. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS.* 2016;27(6):421–46.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. 2017. 1–252 p.
9. Dobson S, Sanchez P. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Cherry J, Harrison G, Kaplan S, (Eds) et al, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019. 1268 p.

10. Kollmann T, Dobson S. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. 512–543 p.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente transmissíveis. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis. 1st ed. Brasília; 2016. 54 p.
12. Benzaken AS. Rapid tests for diagnosing syphilis : validation in an STD clinic in the Amazon Region , Brazil Testes rápidos para diagnóstico de sífilis : validação em clínica de DST na Região Amazônica , Brasil. 2007;456–64.
13. Bernardi LE, Ramos MC, Lucia M, Rossetti R. Pilot evaluation of a rapid immunochromatographic test for the diagnosis of gestational syphilis. 2017;29(10):106–9.
14. WHO. Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016. Available at:  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1>.
15. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017;31(2):205–12.
16. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361:496–509.
17. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology. 2008;217(2):169–72.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria De Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. Brasília; 2019. 1–116 p.

19. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779–98.
20. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13–23.
21. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):438–47.
22. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 Guias de Avaliação e Tratamento. 2012. 172 p.
23. Boehncke W, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;6736(14):1–12.
24. Carneiro JN, de Paula AP, Martins GA. Artrite psoriásica em pacientes com psoríase: Avaliação de características clínicas e epidemiológicas em 133 pacientes atendidos no Hospital Universitário de Brasília. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):539–44.
25. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis. 2007;57(8):1560–3.
26. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):295–311.
27. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash O. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(SUPPL. 2):14–7.
28. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(1):92–106.
29. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR,

- Keisermang M, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol*. 2012;53(3):227–41.
30. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Current guidelines for psoriasis treatment: A work in progress. *Cutis*. 2018;101(Specialissue3):10–2.
  31. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(4):1029–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
  32. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S2–9.
  33. Al-Khalili A, Dutz JP. Immunosuppression/Infections across Indications. *Curr Probl Dermatology*. 2017;53:28–36.
  34. Pinto-Almeida, Teresa. Rosmaninho, Aristóteles. Sanches, Madalena. Alves R. Apresentação Atípica de Sífilis Secundária em doente com Psoríase sob Ciclosporina. 2011;69(3):479–84.
  35. Pileggi GS, Henrique Da Mota LM, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, Guedes De Melo AK, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):1–15.
  36. Uslu U, Heppt F, Sticherling M. Secondary syphilis infection under treatment with ustekinumab. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(7):836–8.
  37. Lacerda BM, Vieira GC, Brook S. Sífilis: doença infecciosa reemergente. 2009;7:49–54.
  38. Saraceni V, Leal M do C, Hartz ZM de A. Avaliação de campanhas de

- saúde com ênfase na sífilis congênita: uma revisão sistemática. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2005;5(3):263–73.
39. Peeling RW, Hook EW. The pathogenesis of syphilis: The Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006;208(2):224–32.
  40. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):187–209.
  41. Wolf SC, Kempf VAJ, Tannapfel A, Petersen P, Risler T, Brehm BR. Secondary syphilis after liver transplantation: Case report and review of the literature. *Clin Transplant.* 2006;20(5):644–9.
  42. Saraceno R, Chimenti S. How to manage infections in the era of biologics? *Dermatol Ther.* 2008;21(3):180–6.
  43. Asahina A, Ishii N, Tohma S. Secondary syphilis following tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment for rheumatoid arthritis. *J Dermatol.* 2012;39(2):199–201.
  44. Bories-Haffner C, Buche S, Paccou J. Secondary syphilis occurring under anti-TNF $\alpha$  therapy. *Jt Bone Spine [Internet].* 2010;77(4):364–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.023>
  45. Costa PPC, Moura AA De, Letícia F, Rodrigues M, Almeida MP De. Caso Clínico Sífilis Maligna Precoce em Paciente Imunodeprimido Early Malignant Syphilis in an Immunosuppressed Patient Caso Clínico. 2019;77(May):165–9.

## ANEXO A

Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*

EXTENSÃO	ÍNDICE DE GRAVIDADE (IG) (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)		
	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)			
2 (10%-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30%-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50%-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70%-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

**Quadro 2** - Cálculo do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (50)

Região	PSC*	Extensão ** [E]	Índice de gravidade ** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

\*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)

\*\* Baseado no Quadro 1.

Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (17).

## ANEXO B

### DQLI – ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (17).

## **ANEXO C**

### **CRITÉRIOS DE CASPAR PARA DIAGNOSTICO DE ARTRITE PSORIASICA**

Dentro deste critério, o diagnóstico deve ser considerado se o paciente apresentar a entesite ou a artrite ou a lombalgia associada a, pelo menos, 3 dos seguintes critérios ou somar 3 pontos:

1. Lesão de psoríase atual (2 pontos);
2. História familiar de psoríase (1 ponto);
3. Lesão ungueal de psoríase (1 ponto);
4. Dactilite atual ou pregressa diagnosticada por um reumatologista (1 ponto);
5. Fator reumatoide negativo (1 ponto);
6. Alteração óssea justa articular (não osteofitose) ao RX (1 ponto).

O critério "CASPAR" tem uma sensibilidade de 91,4% e especificidade de 98,7% para o diagnóstico.

Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012.

## ANEXO D

### CRITÉRIOS CPDAI PARA CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE PSORIÁSICA

**Table 2** Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Score total 0–15.

	Not involved (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Peripheral Arthritis		≤4 joints (swollen or tender); normal function (HAQ ≤0.5)*	≤4 joints but function impaired; or >4 joints, normal function	>4 joints and function impaired
Skin Disease		PASI≤10 and DLQI≤10	PASI≤10 but DLQI >10; or PASI >10 but DLQI ≤10	PASI >10 and DLQI >10
Enthesitis		≤3 sites; normal function (HAQ ≤0.5)*	≤3 sites but function impaired; or >3 sites but normal function	>3 sites and function impaired
Dactylitis		≤3 digits; normal function (HAQ ≤0.5)*	≤3 digits but function impaired; or >3 digits but normal function	>3 digits and has function impaired
Spinal Disease		BASDAI ≤4; normal function (ASQol ≤6)	BASDAI >4 but normal function; BASDAI ≤4 but function impaired	BASDAI >4 and function impaired

\* HAQ only counted if clinical involvement of domain (joint/enthesitis/dactylitis) present

Fonte: Mumtaz et al, 2010.