



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE ALAGOAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
FACULDADE DE MEDICINA - FAMED**

Mateus Xavier Souza
Mauro Alexandre Caixeta

**TRATAMENTO DA SÍFILIS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: USO DE
AZITROMICINA COMO ALTERNATIVA À BENZETACIL**

MACEIÓ
2023

Mateus Xavier Souza
Mauro Alexandre Caixeta

**TRATAMENTO DA SÍFILIS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: USO DE
AZITROMICINA COMO ALTERNATIVA À BENZETACIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Alagoas. Orientador: Professor João
Klínio Cavalcante

MACEIÓ
2023



TRATAMENTO DA SÍFILIS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: USO DE AZITROMICINA COMO ALTERNATIVA À BENZETACIL

TREATMENT OF SYPHILIS IN PRIMARY CARE: USE OF AZITHROMYCIN AS AN ALTERNATIVE TO BENZETACIL

Mateus Xavier Souza¹
Mauro Alexandre Caixeta²
João Klínio Cavalcante³
Laura Sofia Paternina Torres⁴
Ian Carlos Sá Teles da Silva⁵
Ruan Araújo Farias Passos⁶
Guilherme Tertuliano Silva Macedo⁷
Pablo Araujo Farias Passos⁸
Lucas Victor Gomes da Silva⁹
Hugo Alejandro Cedro de Oliveira¹⁰

Resumo

Introdução: A sífilis, uma infecção sexualmente transmissível, é desafiadora mesmo com avanços na terapia antibiótica. A penicilina benzatina, tratamento convencional, enfrenta desafios logísticos, resistência e limitações em gestantes, alérgicos à penicilina e pacientes com outras ISTs, como o HIV. A necessidade de alternativas terapêuticas eficazes é crucial, especialmente na Atenção Primária. **Metodologia:** Uma revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020, buscando estudos de janeiro de 1991 a janeiro de 2023 no PubMed. Foram incluídos estudos completos e relevantes, totalizando 9 estudos, sendo eles ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais. **Resultados e**

¹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus A.C. Simões, e-mail: mateus.souza@famed.ufal.br

² Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus A.C. Simões, e-mail: mauro.caixeta@famed.ufal.br

³ Docente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus A.C. Simões. Mestre em Ensino na Saúde (FAMED/UFAL). E-mail: joao.cavalcante@famed.ufal.br

⁴ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus A.C. Simões e-mail: laura.torres@famed.ufal.br

⁵ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Afya Itabuna, e-mail: iancarlos16@hotmail.com

⁶ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Estácio de Sá da Barra da Tijuca, e-mail: ruanfarias1616@gmail.com

⁷ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL, e-mail: guilherme.macedo@academico.uncisal.edu.br

⁸ Discente do Curso Superior de Medicina da Estácio de Sá Alagoinhas, e-mail: binhobiro1610@gmail.com

⁹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus A.C. Simões, e-mail: lucas.victor@arapiraca.ufal.br

¹⁰ Discente do Curso Superior de Medicina das Faculdades Integradas Padrão, e-mail: hugoschwerz@gmail.com

Discussões: Estudos exploraram a eficácia da azitromicina no tratamento da sífilis. Conclusões indicam que a azitromicina é eficaz, comparável à penicilina em muitos casos, especialmente em populações específicas, como pacientes HIV positivos. **Conclusão:** A penicilina benzatina é o tratamento de escolha, demonstrando eficácia e segurança. A azitromicina emerge como alternativa viável em contextos específicos, como alergia à penicilina, HIV positivo e ISTs concomitantes. A seleção do tratamento deve considerar individualidade, estágio da doença e necessidades específicas do paciente.

Palavras-chave: Sífilis. Benzetacil. Azitromicina. Atenção primária.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis, uma infecção sexualmente transmissível bacteriana, permanece um desafio de saúde pública, mesmo diante dos avanços tecnológicos na terapia antibiótica. A abordagem convencional do tratamento, historicamente baseada em penicilina benzatina, ou benzetacil, enfrenta obstáculos significativos, incluindo restrições logísticas, necessidade de pessoal treinado para a aplicação, preocupações com resistência a antibióticos e limitações em populações específicas, como gestantes, pacientes alérgicos à penicilina e pessoas convivendo com outras ISTs, como o HIV. Diante desse contexto, emerge a necessidade premente de explorar novas terapêuticas medicamentosas, especialmente na Atenção Primária, visando otimizar a gestão da sífilis.

Esta revisão busca fundamentar-se nos estudos e avanços prévios, oferecendo uma análise crítica sobre a importância da penicilina benzatina como medicamento de primeira linha para tratamento da sífilis e a possibilidade de implementar novos medicamentos, notadamente a azitromicina, como opção terapêutica na sífilis primária e secundária. A justificativa para esta revisão se enraíza na lacuna existente entre as práticas tradicionais de tratamento, centradas na penicilina, e a crescente necessidade de alternativas eficazes, seguras e acessíveis para uma abordagem mais ampla e efetiva na Atenção Primária.

O objetivo primordial desta revisão é investigar e sintetizar os dados científicos mais recentes, avaliando a eficácia, segurança e viabilidade do uso da benzetacil como droga de escolha e a azitromicina como alternativa no tratamento da sífilis, especialmente em contextos de Atenção Primária. Ao fazê-lo, procuramos responder de maneira explícita a seguinte questão: "Qual é o potencial da azitromicina como alternativa terapêutica na sífilis primária e secundária, considerando sua eficácia, segurança e aplicabilidade na Atenção Primária?"

Ao abordar essa questão, almejamos oferecer uma visão abrangente e atualizada das terapias medicamentosas emergentes para a sífilis, contribuindo para o aprimoramento das

práticas clínicas na Atenção Primária e, por conseguinte, para a gestão mais eficaz desta doença de significância global.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Sífilis

A sífilis, uma infecção bacteriana causada pelo *Treponema pallidum*, apresenta-se como um desafio significativo para a saúde pública no Brasil, especialmente por seu grande período de latência e elevada morbimortalidade no estágio terciário (Brasil, 2020, p.46). Trata-se de uma doença sistêmica e crônica, cuja gravidade varia conforme o estágio de evolução, podendo afetar diversos órgãos e sistemas do corpo humano. Sua prevalência crescente nos últimos anos tem gerado preocupação, refletindo a necessidade de ações preventivas e estratégias de controle mais efetivas. A transmissão vertical, que pode ocorrer durante a gestação, destaca-se como um ponto crítico, levando a consequências graves para o feto, como abortamento, prematuridade e manifestações congênitas. Além disso, a elevada transmissibilidade nos estágios iniciais da doença ressalta a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado para interromper a cadeia de transmissão.

O Brasil, assim como outros países, enfrenta uma reemergência da sífilis (Tabisz, 2012), exigindo dos profissionais de saúde uma capacitação ampla para identificar manifestações clínicas, interpretar exames diagnósticos e prover tratamento eficaz. A disseminação dessa infecção torna-se um desafio ainda maior diante da falta de percepção dos sintomas por parte dos infectados e da possível transmissão sem conhecimento do portador. As estratégias de controle da sífilis incluem desde a educação em saúde até o acesso facilitado a testes diagnósticos e tratamento efetivo, visando à redução da incidência e mitigação do impacto na saúde pública.

2.2 Benzetacil

Benzetacil, nome comercial da penicilina benzatina, é o tratamento de escolha da sífilis na Atenção Básica (Brasil, 2020, p.55). Sua aplicação intramuscular é altamente eficaz, economicamente acessível e apresenta a vantagem de necessitar apenas de uma única dose para tratar diversas fases da sífilis. Essa praticidade é especialmente relevante na Atenção Básica, onde a simplicidade e efetividade do tratamento são fundamentais para atingir uma grande parcela da população.

Como um antibiótico pertencente à classe das penicilinas, a Benzetacil age por meio da inibição da síntese da parede celular bacteriana. O *Treponema pallidum*, agente causador da sífilis, demonstra uma sensibilidade particular à ação das penicilinas.

O mecanismo de ação da Benzetacil e das penicilinas está associado ao anel betalactâmico presente em sua estrutura molecular (Brunton, 2012). Esse anel interfere na síntese da parede celular bacteriana ao se ligar às proteínas de ligação à penicilina (PLP), inibindo sua atividade. Isso resulta na incapacidade das PLPs de fixar os peptidoglicanos, componentes cruciais da parede celular bacteriana, levando à fragilização e lise da bactéria.

A eficácia da Benzetacil contra o *Treponema pallidum* está intimamente relacionada à alta afinidade das penicilinas por essas bactérias. Essa sensibilidade específica do *Treponema pallidum* às penicilinas, combinada à ação direcionada desses antibióticos na interrupção da síntese da parede celular bacteriana, torna a Benzetacil um tratamento altamente eficaz contra a sífilis, amplamente empregado na prática clínica para o controle e erradicação dessa infecção.

Por ser uma formulação de penicilina de longa duração, a Benzetacil libera o medicamento gradualmente na corrente sanguínea após a aplicação intramuscular. Esse processo mantém níveis terapêuticos eficazes do antibiótico no organismo por um período prolongado, contribuindo para sua eficácia.

Além disso, a Benzetacil é capaz de atingir o *Treponema pallidum* em diferentes estágios da sífilis, incluindo a fase primária, secundária, latente e terciária. Geralmente administrado em dose única, a Benzetacil tem demonstrado eficácia na erradicação do *Treponema pallidum* do organismo, tratando a infecção e prevenindo complicações futuras, como a disseminação da doença e suas manifestações mais graves.

2.3 Azitromicina

A Azitromicina pertence à classe dos macrolídeos, que são um grupo de antibióticos caracterizados pela presença de um anel grande na sua estrutura molecular. Esses medicamentos são eficazes no combate a diversas infecções bacterianas, inclusive ISTs e uretrites como a causada pela clamídia (Brasil, 2020, p.125).

Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese proteica das bactérias. Ela atua interferindo na etapa de translocação dos peptídeos recém-formados durante a síntese das proteínas. Ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, a Azitromicina impede que o RNA mensageiro seja traduzido em proteínas, bloqueando a produção de proteínas essenciais para a sobrevivência bacteriana. Isso resulta na interrupção do crescimento e na morte das bactérias (Brunton, 2012).

No que diz respeito à sífilis, estudos têm indicado que a Azitromicina pode ser eficaz contra o *Treponema pallidum*, a bactéria causadora da doença. Acredita-se que sua capacidade de penetração rápida nos tecidos inflamados, em comparação com os tecidos saudáveis, seja um fator importante para seu potencial uso no tratamento da sífilis.

No entanto, vale ressaltar que, apesar desses indícios promissores, o uso específico da Azitromicina ainda não foi protocolado nas diretrizes de tratamento para a sífilis, que geralmente recomendam antibióticos como a penicilina benzatina como primeira linha de tratamento. A Azitromicina poderia ser considerada em casos de alergia à penicilina ou em circunstâncias especiais, como co-infecções por outros patógenos bacterianos, mas seu uso não é amplamente estabelecido ou reconhecido como tratamento de primeira escolha para a sífilis.

3 METODOLOGIA

3.1 Modelo do estudo

O presente artigo é uma revisão sistemática que segue as diretrizes preconizadas pela Declaração PRISMA 2020, assegurando uma apresentação completa e transparente do processo de pesquisa.

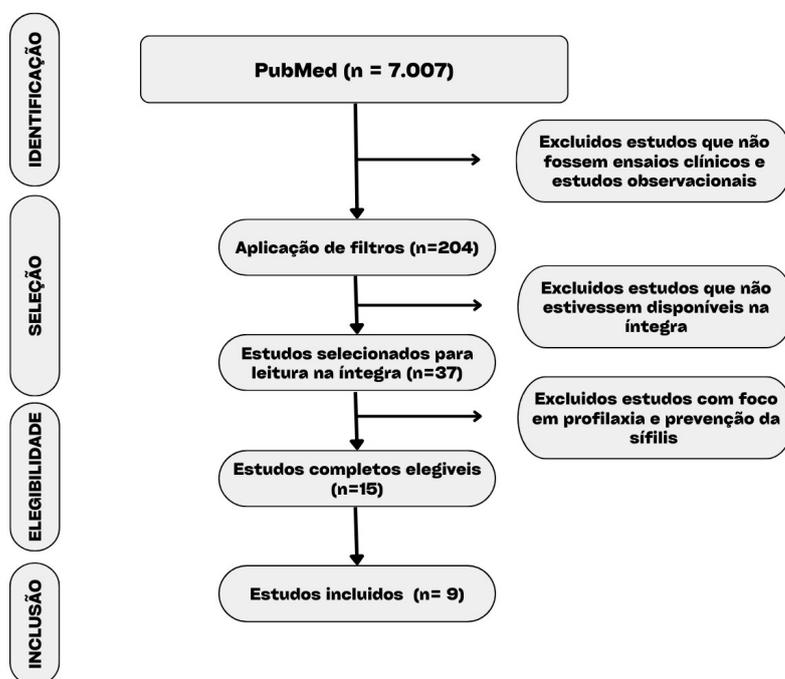
Para coletar evidências relevantes, os pesquisadores conduziram uma busca sistemática na base de dados do PubMed, com o intuito de identificar uma variedade de estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e não randomizados, além de estudos observacionais. Esse processo de busca abrangeu artigos publicados desde o período de janeiro de 1991 a janeiro de 2023, permitindo uma avaliação abrangente da literatura existente.

Como parte dos critérios de inclusão, os estudos precisam estar acessíveis em sua versão completa, a fim de possibilitar uma revisão minuciosa e assegurar que os resultados da pesquisa pudessem ser analisados e sintetizados com precisão. Essa abordagem metódica na seleção de estudos e na recuperação de dados aprimora a confiabilidade e a amplitude das conclusões da revisão, contribuindo para a qualidade geral da pesquisa.

3.2 Seleção dos estudos

Em um primeiro momento, foi conduzida uma pesquisa no dia 13 de novembro de 2023 através da plataforma PubMed utilizando os buscadores (Syphilis) AND (treatment) NOT (Neurosyphilis) NOT (Ocular syphilis) NOT (Congenital Syphilis), com os quais foram obtidos 7.007 resultados, abrangendo trabalhos desde 1991. Destes foram selecionados artigos

que tratavam de ensaios clínicos e estudos observacionais, por meio da ferramenta de filtro proporcionada pela própria plataforma, restando 204 trabalhos a serem analisados. Dois pesquisadores avaliaram de modo conjunto a viabilidade dos estudos, excluindo inicialmente todos aqueles que não tivessem os textos na íntegra para análise aprofundada. Dos estudos restantes foram então incluídos somente títulos que contivessem o termo “azithromycin”, restando então 9 artigos, dos quais 2 são estudos que pesquisam a eficácia individual da azitromicina e 7 pesquisam a eficácia comparativa da azitromicina com a penicilina G benzatina. Foram excluídos estudos que tratassem de complicações da sífilis, sífilis congênita e sífilis terciária.



Fonte: Elaboração própria dos autores (2023).

3.3 Coleta de dados

Foram coletados os seguintes conjuntos de dados: desenho do estudo, tamanho da amostra, idade dos pacientes, comorbidades dos pacientes, população gestante ou não gestante. Além disso, o risco de viés será avaliado usando a ferramenta da Colaboração Cochrane para ensaios randomizados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Estes estudos exploraram o uso da azitromicina no tratamento da sífilis em diferentes contextos e populações. Em termos de tipos de estudo, houve ensaios clínicos abertos, randomizados e comparativos, bem como análises secundárias de dados de ensaios controlados e estudos observacionais.

Os objetivos variaram desde avaliar a eficácia terapêutica da azitromicina em diferentes doses e esquemas no tratamento da sífilis, comparar sua eficácia com a penicilina G benzatina, investigar a resposta sorológica à terapia e determinar a não inferioridade da azitromicina em comparação com a penicilina benzatina para tratar a sífilis precoce em diferentes populações.

As conclusões desses estudos sugerem consistentemente que a azitromicina é uma opção eficaz no tratamento da sífilis precoce. Em muitos casos, a azitromicina mostrou ser comparável à penicilina G benzatina em relação à eficácia terapêutica e à resposta sorológica. No entanto, em alguns estudos, observou-se uma eficácia ligeiramente menor da azitromicina em comparação com a penicilina, especialmente em pacientes com títulos elevados de sífilis.

Além disso, houve uma análise em pacientes HIV positivos com sífilis precoce, demonstrando que a azitromicina pode ter taxas de resposta sorológica semelhantes à benzilpenicilina G, especialmente em certas subpopulações, como homens que fazem sexo com homens (HSH) infectados pelo HIV.

Título	Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusões
Treatment of syphilis with azithromycin	1996	Ensaio clínico aberto e não comparativo	Avaliar a eficácia terapêutica do uso da azitromicina em diferentes doses e esquemas no tratamento da sífilis	Sugere a eficácia terapêutica potencial da azitromicina no tratamento de formas precoces de sífilis.
Azithromycin Compared with Penicillin G Benzathine for Treatment of Incubating Syphilis	1999	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia da azitromicina com a terapia de benzetacil no tratamento de pessoas	Dose única de 1,0 g de azitromicina parece ser tão eficaz quanto a benzetacil na prevenção da

			recentemente expostas ao sífilis	sífilis em pessoas expostas a parceiros sexuais infectados.
A Randomized, Comparative Pilot Study of Azithromycin Versus Benzathine Penicillin G for Treatment of Early Syphilis	001	Ensaio clínico randomizado e comparativo	Comparar a eficácia de diferentes tratamentos para a sífilis precoce, investigando a resposta sorológica à terapia.	A eficácia da azitromicina foi comparável à da benzetacil, com taxas semelhantes de resposta sorológica.
Single-Dose Azithromycin versus Penicillin G Benzathine for the Treatment of Early Syphilis	005	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia do tratamento da sífilis utilizando azitromicina em comparação com benzetacil	A administração de uma única dose de 2g de azitromicina é tão eficaz quanto uma dose de 2,4 MU de penicilina G benzatina no tratamento da sífilis precoce.
Effectiveness of Syphilis Treatment Using Azithromycin and/or Benzathine Penicillin in Rakai, Uganda	005	Análise secundária de dados de um ensaio randomizado controlado	Investigar a eficácia de diferentes regimes de tratamento para sífilis em uma comunidade de Uganda com benzetacil, azitromicina ou uma combinação dos dois.	A azitromicina, isoladamente ou em combinação com a benzetacil, alcançou taxas de cura altas em casos de sífilis com títulos elevados, mas não em casos com títulos baixos.
A Phase III Equivalence Trial of Azithromycin versus Benzathine Penicillin for Treatment of Early Syphilis	009	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto	Determinar se a azitromicina em dose única de 2,0 g oral é não inferior à benzetacil na cura da sífilis em pessoas sem infecção por HIV.	A azitromicina, em dose única de 2,0 g oral, foi equivalente à benzetacil para o tratamento da sífilis precoce em pessoas sem infecção por HIV.
Single-dose azithromycin versus benzathine	2012	Ensaio clínico randomizado	Avaliar se a azitromicina poderia ser tão eficaz quanto	Uma única dose oral de azitromicina pode

benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial			a benzetacil	ser uma alternativa viável à benzetacil para tratar a bouba em pacientes pediátricos.
Treatment of Early Syphilis with Azithromycin	013	Ensaio clínico aberto, não comparativo e prospectivo	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da azitromicina no tratamento da sífilis primária e secundária.	A azitromicina foi eficaz no tratamento da sífilis primária e secundária. Contudo, a benzetacil segue tendo maior eficiência.
Comparison of serological responses to single-dose azithromycin (2 g) versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant <i>Treponema pallidum</i> infection	2016	Estudo prospectivo observacional multicêntrico	Comparar a eficácia da azitromicina em dose única de 2g com a penicilina benzatina G em pacientes HIV positivos com sífilis precoce	Azitromicina demonstrou taxas de resposta sorológica semelhantes à benzilpenicilina G no tratamento da sífilis precoce em homens que fazem sexo com homens (HSH) infectados pelo HIV

Fonte: Elaboração própria dos autores (2023).

Numa análise dos estudos relacionados ao tratamento da sífilis com azitromicina, um amplo espectro de pacientes foi abordado, destacando-se indivíduos soropositivos com idades variando de 17 a 50 anos, especialmente nos estágios iniciais da sífilis ou com contato recente com pacientes contaminados por sífilis, crianças de 6 meses a 15 anos com sífilis ativa e presença de bouba por contaminação cutânea do treponema, pacientes infectados pelo HIV, principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH), ou com infecções com outras ISTs, como clamídia.

Os efeitos adversos observados, em sua maioria, foram classificados como leves a moderados, com uma ocorrência minoritária entre os participantes. Esses efeitos,

predominantemente gastrointestinais, incluíram náuseas, dores abdominais, diarreia e vômitos, e ocorreram principalmente nos pacientes tratados com azitromicina via oral. No entanto, a maioria desses efeitos foi autolimitada e tolerável, sendo sintomas esperados devido à interferência do fármaco na microbiota gastrointestinal (Brunton, 2012).

A posologia da azitromicina variou entre 500 mg diários por 10 dias, 500 mg em dias alternados por 11 dias, e doses únicas de 1 g ou 2 g administradas oralmente, dependendo do estudo. A administração da azitromicina foi por via oral, enquanto a penicilina G benzatina foi administrada intramuscularmente, com dosagens variando de 2,4 milhões de unidades (MU) em uma ou duas doses, dependendo da sorologia do paciente.

Os critérios para avaliar a eficácia do tratamento da sífilis com azitromicina incluíram a regressão das manifestações clínicas, resolução das lesões cutâneas, negatividade no teste RT-PCR e rápida diminuição nos títulos de testes sorológicos, como VDRL, RPR e FTA-abs. Além disso, a ausência de sinais clínicos da existência de lesões sífilíticas ativas, além de complicações como sífilis visceral ou neurosífilis, sendo este critério, associado à redução nos testes sorológicos, um indicador do sucesso do tratamento.

Em comparação com a penicilina G benzatina, a azitromicina demonstrou eficácia comparável no tratamento da sífilis, embora com diferentes perfis de efeitos adversos, destacando a importância de considerar cuidadosamente a dosagem, a administração e a população-alvo ao utilizar a azitromicina no tratamento da sífilis. Ademais, a eficácia da azitromicina não foi testada em mulheres grávidas, desconsiderando este tratamento eficaz contra a transmissão vertical da sífilis e desenvolvimento da sífilis congênita.

Título	Número de pacientes	Crítérios de inclusão	Reações Adversas	Posologia Utilizada	Técnicas para Avaliar Eficiência
Treatment of syphilis with azithromycin	100	Pacientes soropositivos entre 17 e 50 anos, com sífilis primária e secundária, com e sem infecção de clamídia.	Ocorrência de reação de Jarisch-Herxheimer em os pacientes com sífilis secundária tratados com azitromicina penicilina. Sem reação adversa	Grupo 1 - Azitromicina VO: 500 mg diários por 10 dias ou 500 mg em dias alternados por 11 dias. (pacientes com clamídia tiveram dose inicial	Regressão das manifestações clínicas da sífilis, ausência de neurosífilis e sífilis visceral após um período de 3-4 anos, bem como na resolução

			significativa ou intolerância grave à azitromicina.	aumentada para 1g) Grupo 2 - A penicilina G benzatina IM, variando entre 300,000 IU a cada 3 horas por 16-30 dias ou 2.4 MU em uma ou duas doses, dependendo da sorologia do paciente.	rápida de testes sorológicos como VRDL, RT-PCR e FTA-abs.
Azithromycin Compared with Penicillin G Benzathine for Treatment of Incubating Syphilis	96	Idade superior a 18 anos, exposição a um parceiro sexual com sífilis infecciosa nos últimos 30 dias, ausência de histórico de alergia a penicilina, azalidas ou antibióticos macrolídeos. Ausência de histórico de sífilis.	Não relatou reações adversas significativas	Grupo 1 - penicilina G benzatina IM: 2,4 MU Grupo 2 - dose única oral de 1,0 g de azitromicina.	Resolução das lesões clínicas e redução dos títulos no teste VDRL.
A Randomized, Comparative Pilot Study of Azithromycin Versus Benzathine Penicillin G for Treatment of Early Syphilis	74	Os critérios de inclusão: pacientes com SP, SS, e SL, idade de 18 anos ou mais e disponibilidade e para retornar para acompanhamento por um ano. Os critérios de exclusão foram:	Grupo de azitromicina, incluindo sintomas gastrointestinais como náusea e diarreia, mas geralmente foram classificadas como leves ou moderadas	Grupo 1: benzilpenicilina IM, de 2,4 MU Grupo 2: azitromicina VO, em duas dosagens diferentes (2,0 g em dose única ou duas doses de 2,0 g com intervalo de 1 semana entre elas).	Resolução das lesões clínicas e redução dos títulos no teste VDRL.

		gravidez, amamentação, alergia a antibióticos específicos, histórico de uso de drogas intravenosas, doenças hepáticas ou renais graves.			
Single-Dose Azithromycin versus Penicillin G Benzathine for the Treatment of Early Syphilis	328	Maiores de 18 anos de idade, suspeita ou diagnóstico confirmado de sífilis, mulheres que trabalhavam em bares, frequentadores de clínicas de ISTs e vendedores de bebidas tradicionais, todos com.	Tratados com azitromicina: 11,4% relataram efeitos colaterais leves a moderados, principalmente gastrointestinais (náuseas, dores abdominais, diarreia e vômitos).	Grupo 1 - Penicilina G benzatina IM na dose de 2,4 MU Grupo 2- recebeu azitromicina VO dose única de 2g.	Teste de RPR (Rapid Plasma Reagin), RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).
Effectiveness of Syphilis Treatment Using Azithromycin and/or Benzathine Penicillin in Rakai, Uganda	952	soropositivos	não reportados	Grupo 1 - Penicilina G benzatina IM na dose de 2,4 MU Grupo 2- recebeu azitromicina VO dose única de 1g.	Teste de RPR (Rapid Plasma Reagin) e RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).
A Phase III Equivalence Trial of Azithromycin versus Benzathine Penicillin for Treatment of Early Syphilis	517	Pessoas entre 18 e 55 anos de idade, SP, SS ou SL, com resultados positivos em RPR e FTA-ABS, não grávidas, sem infecção por	Eventos adversos foram mais comuns entre os que receberam azitromicina do que entre os que receberam	aGrupo 1 - penicilina G benzatina IM: 2,4 MU Grupo 2 - dose única oral de 1,0 g de azitromicina.	Título do teste RPR após o tratamento

		HIV e sem uso recente de antibióticos eficazes contra a sífilis. Foram excluídos aqueles com alergia conhecida à penicilina ou a antibióticos macrolídeos.	benzilpenicilina (61,5% vs 46,3%). Sendo relacionados a queixas gastrointestinais autolimitadas.		
Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial	250	crianças de 6 meses a 15 anos com um título de RPR de pelo menos 1 em 16 e um teste reativo de hemaglutinação para <i>T. pallidum</i> , sem alergia conhecida à penicilina ou antibióticos macrolídeos, sem uso de antibióticos ativos contra <i>T. pallidum</i> no mês anterior e sem doenças coexistentes conhecidas ou suspeitas.	No grupo que recebeu azitromicina, 8% relataram efeitos colaterais leves a moderados, principalmente gastrointestinais. A maioria das reações foi tolerável, com apenas dois casos de vômito, levando à administração posterior de benzatina benzilpenicilina.	azitromicina oral (30 mg/kg, máximo 2 g) ou benzilpenicilina benzatina por injeção intramuscular (50.000 unidades por kg, máximo 2,4 MU)	redução no título do teste rápido de plasma reagínico de pelo menos duas diluições após 6 meses. Para pacientes com úlceras primárias, também foi exigida a epitelização das lesões em 2 semanas.
Treatment of Early Syphilis with Azithromycin	16	Soropositivos para sífilis, com idades entre 19 e 48 anos, excluindo gestantes, HIV-positivos, pacientes com hipersensibilidade a macrolídeos	Dois pacientes tiveram efeitos gastrointestinais leves, não interrompendo o tratamento.	Azitromicina: 1 g no primeiro dia e depois 500 mg diários por 8 dias.	Resolução das lesões clínicas e redução dos títulos no teste VDRL.

		ou uso prévio de antibióticos			
Comparison of serological responses to single-dose azithromycin (2 g) versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant <i>Treponema pallidum</i> infection	399	Pacientes infectados pelo HIV, principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH) com detecção de <i>T. pallidum</i> sem mutações de resistência a macrolídeos por métodos de PCR.	Sintomas gastrointestinais e lassidão/sonolência, principalmente em pacientes que estavam tomando terapia antirretroviral combinada (TARV) e azitromicina.	Grupo 1 - Penicilina G benzatina IM na dose de 2,4 MU Grupo 2- recebeu azitromicina VO dose única de 2g.	Resolução das lesões clínicas e redução dos títulos no teste VDRL e negatividade no teste de RT-PCT.

Fonte: Elaboração própria dos autores (2023). Abreviaturas: VO: Via oral; IM: intramuscular; MU: milhões de unidade; SP: Sífilis primária, SS: Sífilis secundária; SL: Sífilis latente precoce; IST: infecções sexualmente transmissíveis; RPR: Rapid plasma reagin

Porém, é crucial ressaltar a eficácia comprovada e a importância do uso da penicilina G benzatina (Benzetacil) no tratamento da sífilis. Ao longo dos anos, a penicilina tem sido a principal opção terapêutica para o tratamento dessa infecção, demonstrando alta eficácia, especialmente nos estágios iniciais da doença.

A longa história de uso da penicilina no tratamento da sífilis resultou em dados robustos que comprovam sua capacidade de eliminar o *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis, e reduzir a transmissão da doença. A administração intramuscular de penicilina G benzatina é associada a protocolos terapêuticos eficazes e confiáveis, demonstrando resolução das lesões clínicas e redução dos títulos sorológicos, o que é essencial para a cura da sífilis.

Apesar dos estudos promissores sobre o uso da azitromicina, é importante ressaltar que a penicilina permanece como o tratamento de escolha para a sífilis, principalmente nos estágios iniciais e em gestantes, devido à sua comprovada eficácia, perfil de segurança

estabelecido e capacidade de prevenir complicações associadas à doença, como a sífilis congênita em bebês.

5 CONCLUSÃO

A aplicação da penicilina benzatina persiste como a principal abordagem no tratamento da sífilis, sendo reconhecida por sua eficácia e segurança no contexto da atenção básica no Brasil. Sua administração intramuscular tem sido consistente na resolução das manifestações clínicas, na redução dos marcadores sorológicos e na prevenção de complicações, principalmente nos estágios iniciais da doença.

Entretanto, a azitromicina surge como uma alternativa viável em determinados cenários clínicos. Em pacientes não grávidas, especialmente naqueles alérgicos à penicilina, a azitromicina tem demonstrado eficácia no tratamento da sífilis. No entanto, estudos enfatizam a necessidade de um acompanhamento mais minucioso para avaliar a resposta terapêutica e a eficácia em longo prazo desse medicamento.

Adicionalmente, em pacientes portadores do HIV ou com infecções sexualmente transmissíveis concomitantes, a azitromicina desponta como uma opção relevante. Ela oferece uma alternativa terapêutica que atende às necessidades específicas desses grupos, sobretudo considerando potenciais interações medicamentosas e a tolerância a certos fármacos.

Dessa forma, a escolha do tratamento para a sífilis precisa ser personalizada, levando em consideração variáveis como o estágio da doença, condições médicas coexistentes, reações a medicamentos e a importância de um acompanhamento atento. A penicilina benzatina continua sendo a primeira opção, mas a azitromicina desempenha um papel significativo como uma alternativa eficaz em circunstâncias específicas, expandindo as opções terapêuticas para pacientes que possam não tolerar ou utilizar a penicilina.

REFERÊNCIAS

Andrade, R., Rodriguez-Barradas, M. C., Yasukawa, K., Villarreal, E., Ross, M., & Serpa, J. A. (2017). Single Dose Versus 3 Doses of Intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 64(6), 759-764. Disponível em: < <https://academic.oup.com/cid/article/64/6/759/2993753?login=false>> Acesso em: 13 Nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2020). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília. [Documento online]. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiY9Z6N-PCCAxVQr5UCHYAXBo0QFnoECAkQAQ&url=http%3A%2F%2Fantigo.aids.gov.br%2Fpt-br%2Fpub%2F2022%2Fprotocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes&usq=A0vVaw3z5byjrvYdJO5s7FHcqDD8&opi=89978449>> Acesso em: 13 Nov. 2023.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012

Gruber, F., Kastelan, M., Cabrijan, L., Simonić, E., & Brajac, I. (2000). Treatment of early syphilis with azithromycin. *Journal of Chemotherapy*, 12(3), 240-243. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2000.12.3.240>> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Hook EW 3rd, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21;131(6):434-7. doi: 10.7326/0003-4819-131-6-199909210-00007. PMID: 10498560. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-131-6-199909210-00007?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Hook, E. W. 3rd, Behets, F., Van Damme, K., Ravelomanana, N., Leone, P., Sena, A. C., ... & Wolff, M. (2010). A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *Journal of Infectious Diseases*, 201(11), 1729-1735. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/201/11/1729/852628?login=false>> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Hook, E. W. 3rd, Martin, D. H., Stephens, J., Smith, B. S., & Smith, K. (2002). A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sexually Transmitted Diseases*, 29(8), 486-490. Disponível em: <https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2002/08000/a_randomized_comparative_pilot_study_of.10.aspx> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Kiddugavu, M. G., Kiwanuka, N., Wawer, M. J., Serwadda, D., Sewankambo, N. K., Wabwire-Mangen, F., ... & Gray, R. H. (2005). Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sexually Transmitted Diseases*, 32(1), 1-6. Disponível em:

<https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2005/01000/effectiveness_of_syphilis_treatment_using.1.aspx> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Mashkilleysen, A. L., Gomberg, M. A., Mashkilleysen, N., & Kutin, S. A. (1996). Treatment of syphilis with azithromycin. *International Journal of STD & AIDS*, 7 Suppl 1, 13-15. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/0956462961917249?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20pubmed> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Mitjà, O., Hays, R., Ipai, A., Penias, M., Paru, R., Fagaho, D., ... & Bassat, Q. (2012). Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, 379(9813), 342-347. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61624-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61624-3/fulltext)> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Padrão UFAL de normalização / organizadores: Enildo Marinho Guedes ... [et al.]. – Maceió : EDUFAL, 2012. 55 p.

Riedner, G., Rusizoka, M., Todd, J., Maboko, L., Hoelscher, M., Mmbando, D., ... & Hayes, R. (2005). Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1236-1244. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa044284?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20> Acesso em: 13 Nov. 2023.

Tabisz L, Bobato CT, Carvalho MFU, Takimura M, Reda S, Pundek MRZ. Sífilis, uma doença reemergente. *Rev. Med. Res., Curitiba*, v.14, n.3, p. 165-172, jul./set. 2012

Yang, C. J., Tang, H. J., Chang, S. Y., Hsieh, S. M., Lee, K. Y., Lee, Y. T., ... & Chang, S. C. (2016). Comparison of serological responses to single-dose azithromycin (2 g) versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 775-782. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/71/3/775/2363690?login=false>> Acesso em: 13 Nov. 2023.