



Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis adquirida

doi: 10.1590/S1679-4974202100004.esp1

Francisca Lidiane Sampaio Freitas¹ –  orcid.org/0000-0003-1344-6389

Adele Schwartz Benzaken² –  orcid.org/0000-0002-1656-5749

Mauro Romero Leal de Passos³ –  orcid.org/0000-0002-6183-7985

Ivo Castelo Branco Coelho⁴ –  orcid.org/0000-0002-2238-0388

Angélica Espinosa Miranda¹ –  orcid.org/0000-0002-5556-8379

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

³Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil

⁴Universidade Federal Fluminense, Centro de Ciências Médicas, Niterói, RJ, Brasil

⁵Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil

Resumen

El Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020, incluye la actualización sobre la sífilis adquirida. El documento comprende las pruebas rápidas, la seguridad y eficacia de la administración de bencilpenicilina benzatina, el seguimiento de casos, el manejo clínico y de laboratorio de la neurosífilis, el enfoque de las parejas sexuales, la asistencia y seguimiento de embarazadas diagnosticadas y las especificidades de la coinfección sífilis y VIH, bien como un resumen de la notificación de casos. Es necesario capacitar a los gestores y profesionales de la salud de manera continua, con miras a integrar la atención y la vigilancia, a fortalecer las acciones efectivas de control de la sífilis, a expandir la búsqueda de las parejas sexuales y a ampliar el acceso de las poblaciones más vulnerables a los servicios de salud.

Palabras clave: Sífilis; Protocolos Clínicos; Diagnóstico; Terapéutica.

Dirección para correspondencia:

Francisca Lidiane Sampaio Freitas – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. Código Postal 70719-040
E-mail: lidianesfreitas18@gmail.com

Presentación

El presente artículo resume el capítulo sobre sífilis adquirida que integra el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), aprobado por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema Único de Salud (Conitec), a través de la Resolución n° 42, de 5 de octubre de 2018.¹ Para la elaboración del contenido, se seleccionaron evidencias disponibles en la literatura para análisis y discusión entre especialistas. El grupo técnico actualizó a PCDT y fue publicado en 2020 por la Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud de Brasil.

La mayoría de las personas con sífilis son asintomáticas, lo que contribuye a mantener la cadena de transmisión. Sin un tratamiento adecuado de las mujeres embarazadas con sífilis, se esperan consecuencias graves, como aborto, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte fetal y sífilis congénita.

Aspectos epidemiológicos

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS), causada por la bacteria *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*. La transmisión se produce principalmente a través del sexo (oral, vaginal o anal). También puede transmitirse verticalmente, con una tasa de mortalidad fetal superior al 40%.²

La mayoría de las personas con sífilis son asintomáticas, lo que contribuye a mantener la cadena de transmisión. Si no se trata, la enfermedad puede progresar a complicaciones sistémicas graves después de varios años de la infección inicial.³⁻⁵ Sin un tratamiento adecuado de la mujer embarazada con sífilis, se esperan consecuencias graves en el feto o en el embrión, como aborto, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte fetal y manifestaciones clínicas precoces o tardías de la sífilis congénita.⁶

Los treponemas penetran directamente en las membranas mucosas o entran a través de abrasiones

cutáneas. La transmisión es mayor en las etapas iniciales (sífilis primaria y secundaria) de la infección, disminuyendo gradualmente con el tiempo.⁵

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó seis millones trescientos mil nuevos casos de sífilis en el mundo, con una prevalencia del 0,5% en hombres y mujeres, con valores regionales que oscilan entre el 0,1% y el 1,6%.⁷ En Brasil, un estudio nacional⁸ de 2016 encontró una prevalencia de sífilis de 0,6% en jóvenes reclutas, quienes fueron llamados a comisiones de selección luego de la fase de alistamiento militar. Fue observada alta prevalencia de sífilis en segmentos de poblaciones clave en Brasil, como hombres que tienen sexo con hombres (9,9%),⁹ trabajadoras sexuales (8,5%)¹⁰ y personas privadas de libertad (3,8%).¹¹

La tasa de detección de la sífilis adquirida aumentó de 59,1 casos por 100.000 habitantes, en 2017, para 75,8 casos por 100.000 habitantes, en 2018, verificándose mayor tendencia de crecimiento en la población entre 20 y 29 años, de 2010 a 2018, según datos del Sistema de Información de Agravamientos de Notificación (Sinan).¹²

Aspectos clínicos

Para orientar el tratamiento y el seguimiento clínico y de laboratorio, la infección sifilítica se divide en las etapas de sífilis reciente (primaria, secundaria y latente reciente) con un año de evolución, y sífilis tardía (latente tardía y terciaria), con más de un año.⁴

Los estadios clínicos de la sífilis adquirida se muestran en la Figura 1. En los estadios iniciales, los síntomas son variables y desaparecen, independientemente del tratamiento. Las manifestaciones clínicas llevan a la sospecha clínica, pero no existe signo o síntoma exclusivo, lo que puede causar confusión con otras patologías y dificultar el diagnóstico.¹³

La afectación del sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir durante cualquier etapa clínica de la sífilis.¹⁴ La neurosífilis temprana se manifiesta poco después de la infección sifilítica, acompañada de meningitis y anomalías en los pares craneales.^{15,16} Con la era de los antibióticos y con el uso dominante de los betalactámicos, la presentación clínica de la neurosífilis ha sufrido cambios, con un aumento de las condiciones oligosintomáticas y atípicas de la enfermedad.⁵

Estadios	Manifestaciones clínicas
Primaria	Chancro duro (úlceras genitales) rico en treponemas, generalmente único e indoloro, con borde bien definido y regular, base endurecida y fondo limpio, localizado en el local de entrada de la bacteria (pene, vulva, vagina, cuello uterino, ano, boca, u otros locales del tegumento)
	Linfonodos regionales aumentados en tamaño y número
Primaria	Lesiones cutáneo-mucosas (roséola, placas mucosas, sífilides papulosas, sífilides palmoplantares, condiloma plano, alopecia en claros, madarosis, ronquera)
	Micropoliadenopatía
	Linfadenopatía generalizada
	Signos constitucionales
	Cuadros neurológicos, oculares, hepáticos
Latente reciente (hasta un año de duración)	Asintomática
Latente tardía (más de un año de duración)	Asintomática
Terciaria	Cutáneas: lesiones gomosas y nodulares, de carácter destructivo
	Óseas: periostitis, osteitis gomosa o esclerosante, artritis, sinovitis y nódulos justa-articulares
	Cardiovasculares: estenosis de coronarias, aortitis y aneurisma de la aorta, especialmente de la porción torácica
	Neurológicas: meningitis, gomas del cerebro o de la médula, atrofia del nervio óptico, lesión del séptimo par craneal, manifestaciones psiquiátricas, <i>tabes dorsalis</i> y cuadros demenciales, como el de la parálisis general

Fuente: adaptado del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual 2020.¹³

Figura 1 – Manifestaciones clínicas y estadios de la sífilis adquirida

Diagnóstico

Para el diagnóstico de sífilis, es necesario combinar datos clínicos, resultados de pruebas diagnósticas, historia de infecciones previas e investigación de exposición sexual reciente al riesgo.¹⁷ El análisis de la historia sexual tiene relevancia para el esclarecimiento del diagnóstico, lo que requiere habilidad profesional y garantía de confidencialidad.¹⁸

Los exámenes directos y las pruebas inmunológicas son métodos que se utilizan para ayudar en el diagnóstico de la sífilis. Los exámenes directos son aquellos en los que se investiga o detecta *T. pallidum* en muestras biológicas, recogidas directamente de lesiones primarias y secundarias.¹⁹

Las pruebas inmunológicas (treponémicas y no treponémicas) son las más habituales en la práctica clínica para el cribado de personas asintomáticas y el diagnóstico de las sintomáticas.⁵ Se caracterizan por la búsqueda de anticuerpos completos en muestras de sangre total, suero o plasma (Figura 2). Aunque la síntesis de anticuerpos IgM específicos se produce en la etapa inicial de la infección, estos anticuerpos también

se encuentran durante la etapa tardía de la infección; por lo tanto, no se recomiendan las pruebas que solo detectan IgM.^{2,17}

Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos producidos contra antígenos de *T. pallidum*. Como ejemplo, se destaca la prueba rápida (inmunocromatográfica), que no requiere estructura de laboratorio. En aproximadamente 85% de los casos, las pruebas treponémicas permanecen reactivas de por vida (cicatriz serológica), independientemente del tratamiento¹⁹, lo que no permite diferenciar entre infección activa y pasada.⁵

Las pruebas no treponémicas, como las del laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (*venereal disease research laboratory*, VDRL), detectan anticuerpos anticardiolipina inespecíficos frente a antígenos de *T. pallidum*.¹⁹ Se caracterizan por ser pruebas semicuantitativas, ya que en los casos de resultados reactivos se realiza una dilución de la muestra para la titulación de estos anticuerpos.² Dicha titulación puede variar, dependiendo de la etapa de la enfermedad y de si se realiza o no tratamiento.

Pruebas inmunológicas	Tipos	Observaciones
Treponémicos	Prueba rápida (ej.: inmunocromatográficos)	Son los primeros a tornarse reactivos.
	Prueba de inmunofluorescencia indirecta - <i>fluorescent treponemal antibody-absorption</i> (FTA-Abs)	Permanecen reactivos en la mayoría de los casos de sífilis durante toda la vida, independientemente del tratamiento.
	Ensayos inmunoenzimáticos - <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) y sus variaciones, como los ensayos de quimioluminiscencia	Son importantes para diagnóstico, pero no están indicados para el monitoreo de la respuesta al tratamiento.
	Pruebas de hemaglutinación - <i>Treponema Pallidum Haemagglutination Test</i> (TPHA) y de aglutinación de partículas - <i>T. pallidum particle agglutination assay</i> (TPPA); ensayos de micro-hemaglutinación-micro-haemagglutination assay (MHA-TP)	
No treponémicos	<i>Venereal disease research laboratory</i> (VDRL)	Se vuelven reactivos cerca de una a tres semanas luego del apareamiento del chancro duro.
	<i>Rapid plasma reagin</i> (RPR)	El resultado final de esas pruebas reactivas debe expresarse en títulos, conforme a la última dilución que presentó reactividad (1:2, 1:4, 1:8 etc.).
	<i>Toluidine red unheated serum test</i> (TRUST)	
	<i>Unheated-serum reagin</i> (USR)	Son importantes para diagnóstico y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Fuente: adaptado del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual 2020.¹³

Figura 2 – Pruebas inmunológicas para diagnóstico de sífilis

Se pueden encontrar títulos bajos (<1: 4) de anticuerpos no treponémicos en las etapas recientes y tardías de la infección, que persisten durante meses o años. Por esta razón, no existe un punto de corte específico, y cualquier titulación debe investigarse como un caso de sífilis.¹³ La cicatriz serológica es la naturaleza no negativa de las pruebas no treponémicas después del tratamiento. Este evento puede ser temporal o persistente, y presentar desde títulos bajos a elevados, según el título inicial encontrado en el momento del diagnóstico.^{4,17}

Se recomienda iniciar la investigación mediante una prueba treponémica, preferiblemente la prueba rápida, por su mayor sensibilidad.^{2,17} Dado el resultado, existen diferentes combinaciones de uso de pruebas treponémicas y no treponémicas, con posibles interpretaciones y conducta respectiva (Figura 3).^{3,17}

Los profesionales de la salud, especialmente en medicina y enfermería, deben explicar el propósito de las pruebas inmunológicas en el formulario de solicitud a la red de laboratorios. En el abordaje diagnóstico se consideran tres situaciones distintas: el diagnóstico de sífilis, cuando la prueba rápida no está disponible en el servicio de salud; el diagnóstico de sífilis, después

de una prueba rápida reactiva en el local de consulta; y el seguimiento del tratamiento, cuando se realizó el diagnóstico y el tratamiento, siendo necesario monitorear los títulos de los anticuerpos no treponémicos para el control de la curación, preferiblemente con el mismo método utilizado en el diagnóstico.¹³

No existe prueba estándar oro para el diagnóstico de neurosífilis. Este se basa en la combinación de hallazgos clínicos, alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el resultado de la prueba no treponémica en el LCR. Es raro encontrar personas con neurosífilis que no presenten pleocitosis.²⁰ Aunque los niveles de proteína en el LCR no sean ni sensibles ni específicos para el diagnóstico de la neurosífilis, la normalización proteica es importante para el monitoreo postratamiento.²¹⁻²⁴

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento inmediato con bencilpenicilina benzatina después de una prueba -treponémica o no treponémica - reactiva para la sífilis en las siguientes situaciones, independientemente de la presencia de signos y síntomas:¹³ mujeres embarazadas; víctimas de violencia sexual; personas con

Primera prueba ^a + prueba complementaria	Posibles interpretaciones		Conducta
Prueba treponémica reactiva + prueba no treponémica reactiva o Prueba no treponémica reactiva + prueba treponémica reactiva	- Diagnóstico de sífilis	• Clasificación del estadio clínico a ser definido de acuerdo con el tiempo de infección y la historia del tratamiento.	- Cuando sea sífilis, tratar, monitorear con prueba no treponémica y notificar el caso de sífilis.
	- Cicatriz serológica ^b		- Cuando sea confirmado caso de cicatriz serológica, apenas orientar.
Prueba no treponémica reactiva + prueba treponémica no reactiva o Prueba treponémica reactiva + prueba no treponémica no reactiva	- Se hace una tercera prueba treponémica con metodología diferente de la treponémica ya realizada.	• Si reactiva: diagnóstico de sífilis a cicatriz serológica.	- Cuando sea sífilis, tratar, monitorear con prueba no treponémica y notificar el caso de sífilis.
		• Si no reactiva: se considera resultado falso reactivo para la primera prueba, excluyéndose el diagnóstico de sífilis.	- Cuando sea confirmado caso de cicatriz serológica, apenas orientar.
	- Si la tercera prueba treponémica no estuviera disponible, evaluar exposición de riesgo, signos y síntomas e historia de tratamiento para definición de la conducta.		- Para los casos concluidos como ausencia de sífilis, apenas orientar.
	- Cicatriz serológica ^b		
Prueba no treponémica o treponémica no reactiva + no hacer prueba complementaria si la primera fue no reactiva y si no hubiera sospecha clínica de sífilis primaria	- Ausencia de infección o período de ventana inmunológica ^c de sífilis reciente.		- En caso de sospecha clínica y/o epidemiológica, solicitar nueva colecta de muestra en 30 días.
			- Evitar retardar el comienzo del tratamiento, si acaso el diagnóstico de sífilis fuera lo más probable (ej.: visualización de úlcera genital o perianal) el retorno de la persona al servicio de salud no pueda ser garantizado.

Fuente: adaptado del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual 2020.¹³

Notas: a) Se recomienda tratamiento inmediato con bencilpenicilina benzatina luego de tan solo una prueba reactiva de sífilis (prueba treponémica o no treponémica) en las situaciones descritas en el ítem "Tratamiento", sin excluir la necesidad de realizar la segunda prueba para definir el diagnóstico; b) Tratamiento anterior documentado con disminución de la titulación en, al menos, dos diluciones; c) Ventana período entre la infección y la producción suficiente de anticuerpos para ser detectados por pruebas inmunológicas.

Figura 3 – Resultados de pruebas treponémicas y no treponémicas, interpretación y conducta

posibilidad de pérdida de seguimiento (que no regresarán al servicio); personas con signos y síntomas de sífilis primaria o secundaria; y personas sin un diagnóstico previo de sífilis.

El tratamiento posterior a la primera prueba reactiva no excluye la necesidad de realizar la segunda prueba, el seguimiento clínico y de laboratorio y el diagnóstico y tratamiento de las parejas sexuales. Existen regímenes terapéuticos específicos según la clasificación clínica de la sífilis (Figura 4).¹³ La resolución de los signos y síntomas después del tratamiento indica respuesta al tratamiento. Se debe realizar un monitoreo posterior al tratamiento con una prueba no treponémica para determinar la respuesta inmunitaria adecuada.²⁵

Para asegurar la disponibilidad de bencilpenicilina benzatina, el Ministerio de Salud la ha

adquirido de forma centralizada, como componente estratégico de la asistencia farmacéutica en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales, a partir de 2017.²⁶ Los casos notificados de sífilis (adquirida y en gestantes) subvencionan la base de cálculo para la compra y la distribución.¹³

La bencilpenicilina benzatina debe administrarse por vía intramuscular (IM).¹⁹ La región ventroglútea es el sitio preferido, ya que está libre de vasos y nervios importantes y constituye tejido subcutáneo de menor espesura, lo que implica en pocos efectos adversos y menos dolor local.²⁷ La región del vasto lateral del muslo y el dorso glúteo son otras opciones de aplicación. Cuando la aplicación IM en los lugares indicados sea impracticable por la presencia de silicona (prótesis o silicona líquida industrial), se recomienda un tratamiento alternativo por vía oral (Figura 4).¹³

Clasificación clínica	Esquema terapéutico	Alternativa ^a (excepto para gestantes)	Seguimiento
Sífilis reciente: sífilis primaria, secundaria y latente reciente (con hasta un año de evolución)	Bencilpenicilina benzatina 2.4 millones de unidades internacionales (UI), intramuscular (IM), dosis única (1.2 millones en cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, 12/12h, vía oral (VO), por 15 días	Prueba no treponémica trimestral hasta 12 meses de acompañamiento (en gestantes, el control debe ser mensual)
Sífilis tardía: sífilis latente tardía (con más de un año de evolución) o latente con duración ignorada y sífilis terciaria	Bencilpenicilina benzatina 2.4 millones de UI, IM, 1 vez/semana (1.2 millón en cada glúteo) por 3 semanas ^b	Doxiciclina 100 mg, 12/12h, VO, por 30 días	Prueba no treponémica trimestral hasta 12 meses de acompañamiento (en gestantes, el control debe ser mensual)
	Dosis total: 7.2 millones		
Neurosífilis	Bencilpenicilina benzatina 2.4 millones de unidades internacionales (UI), intramuscular (IM), dosis única (1.2 millones en cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, 12/12h, vía oral (VO), por 15 días	Prueba no treponémica trimestral hasta 12 meses de acompañamiento (en gestantes, el control debe ser mensual)

Fuente: adaptado del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual 2020.¹³

Notas: a) La bencilpenicilina benzatina es la única opción y eficaz para el tratamiento adecuado de las gestantes. Cualquier otro tratamiento realizado durante la gestación, para fines de definición de caso y abordaje terapéutico de sífilis congénita, se considera tratamiento no adecuado de la madre; por consiguiente, el recién nacido será notificado como sífilis congénita y sometido a la evaluación clínica y de laboratorio; b) El intervalo entre dosis no debe ultrapasar los 14 días. Si esto sucediera, el esquema debe ser reiniciado.¹⁹

Figura 4 – Tratamiento y seguimiento de casos de sífilis y neurosífilis

La reacción de Jarisch-Herxheimer es un episodio que puede ocurrir en las primeras 24 horas después de iniciar el tratamiento con penicilina, especialmente en la sífilis primaria y secundaria. Se manifiesta a través de la exacerbación de las lesiones cutáneas, con eritema, dolor o prurito, malestar general, fiebre, cefalea y artralgia.²⁸ Los antipiréticos pueden usarse para controlar los síntomas, pero no hay evidencia de prevención de la reacción.⁴ Se debe alertar a las personas sobre la posibilidad de que se produzca este evento benigno y autolimitado,²⁹ y, especialmente, sobre la distinción en relación a los cuadros de alergia a la penicilina.³⁰

El riesgo de anafilaxia al usar bencilpenicilina benzatina fue del 0,002%, con 0 a 3 casos de anafilaxia esperados por cada 100.000 pacientes tratados, según una revisión sistemática con metanálisis de 13 estudios. En la población de gestantes, no hubo reacción anafiláctica o muerte debido al uso de bencilpenicilina benzatina en 1.244 mujeres, y se notificó un caso de rash cutáneo.³¹

La adrenalina es el fármaco de elección para tratar la reacción anafiláctica. Si llega a ocurrir, se deben seguir las recomendaciones del protocolo de atención primaria a la salud en relación con la satisfacción de la demanda espontánea y las urgencias y emergencias.³²

El miedo de los profesionales de la salud a las reacciones adversas derivadas de la penicilina, especialmente a la muy rara reacción anafiláctica, contribuye a perder el momento oportuno para tratar a las personas con sífilis; además, mantiene la cadena de transmisión de la infección y la ocurrencia de la sífilis congénita.¹³ Los profesionales de enfermería cuentan con el apoyo del Consejo Federal de Enfermería para una amplia administración de bencilpenicilina benzatina en la atención primaria.^{33,34}

Se estima que entre el 80% y el 90% de los autoinformes de alergia a la penicilina se consideran erróneos, principalmente debido a la dificultad para diferenciar lo que es una reacción o un síntoma de la enfermedad.³⁵ Algunas situaciones por sí solas no constituyen alergias, como síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, prurito, antecedentes familiares y reacciones sospechosas hace más de diez años. La historia clínica debe ser exhaustiva para estratificar el riesgo de alergia a la penicilina, bien como para obtener información adecuada y definir la conducta correcta. Así se evitan derivaciones innecesarias para desensibilización en el ámbito hospitalario.³⁶

El seguimiento de la respuesta al tratamiento es obligatorio y debe realizarse en toda la red asistencial ambulatoria. La evaluación de la disminución de los

marcadores de respuesta inmune a *T. pallidum* utiliza como parámetro la prueba no treponémica no reactiva o la caída en la titulación en, al menos, dos diluciones en hasta seis meses para la sífilis reciente y dos disminuciones en la titulación en, al menos, dos diluciones en 12 meses para la sífilis tardía.^{4,37-40}

Cuanto antes se realice el diagnóstico y el tratamiento, más rápido desaparecerán los anticuerpos circulantes, siendo las pruebas no treponémicas negativas o incluso estabilizándolas en títulos bajos. El registro de la titulación de la prueba no treponémica al inicio del tratamiento sirve como base para el seguimiento clínico y de laboratorio.¹⁷

Se utilizan los siguientes criterios para un nuevo tratamiento con bencilpenicilina benzatina:¹³ ausencia de reducción de la titulación en dos diluciones en seis meses (sífilis reciente) o 12 meses (sífilis tardía) después de un tratamiento adecuado (p. Ej. de 1:32 a 1:8), o un aumento en la titulación en dos o más diluciones (p. Ej. de 1:16 a 1:64), o persistencia o recurrencia de los signos y síntomas clínicos.

En casos de reinfección, se recomienda la investigación de neurosífilis mediante punción lumbar en la población general, cuando no existe exposición sexual de riesgo. Para las personas que viven con el VIH (PVVIH), la investigación está indicada en todos los casos de nuevo tratamiento, independientemente de si se ha producido o no una nueva exposición. Tras un tratamiento adecuado, cuando se descarta una nueva exposición de riesgo sexual durante el período analizado, la persistencia de los resultados reactivos en las pruebas no treponémicas, con una disminución previa de la titulación en, al menos, dos diluciones, se denomina cicatriz serológica y no caracteriza el fracaso terapéutico.¹³

Para la neurosífilis, todas las personas que tengan VDRL reactivo al LCR deben ser tratadas, independientemente de la presencia de signos y síntomas neurológicos u oculares, o VDRL no reactivo en el LCR, pero con cambios bioquímicos en el LCR y presencia de signos y síntomas neurológicos u oculares o cambios en la imagen del SNC, característicos de la enfermedad y siempre que estos cambios no puedan explicarse por otra enfermedad. Los pacientes con una prueba de LCR inicial negativa también deben someterse a una punción de LCR de control seis meses después del final del tratamiento (Figura 4).¹³

En la persistencia de alteraciones del LCR, es indicado nuevo tratamiento con bencilpenicilina benzatina. En muestras de sangre, la caída de la titulación de pruebas no treponémicas en, al menos, dos diluciones o serorreversión para no reactivo puede ser un parámetro por considerar como respuesta al tratamiento de la neurosífilis, principalmente en un contexto de punción lumbar indisponible.⁴¹

Vigilancia, prevención y control

La sífilis adquirida es de notificación obligatoria en Brasil desde 2010, de acuerdo con la Ordenanza de Consolidación n° 4, de 28 de septiembre de 2017.⁴² Dicha notificación es obligatoria para los médicos, otros profesionales de la salud o los responsables de los servicios de salud públicos y privados que brindan asistencia al paciente.⁴³ De esta manera, se refuerza la necesidad de la notificación oportuna de todos los casos al Sinan, con el fin de apoyar la formulación e implementación de políticas públicas en ITS en el país.

Se estima que entre el 46% y el 60% de las parejas sexuales de personas con sífilis (primaria y secundaria) están infectadas.⁴⁴ Si hay una exposición reciente (dentro de los 90 días), incluso si la persona tiene pruebas inmunológicas no reactivas,⁴ se recomienda tratamiento presuntivo con una dosis única de bencilpenicilina 2,4 millones de unidades internacionales (UI), IM (1,2 millones de UI en cada glúteo). Se enfatiza que la evaluación clínica y el seguimiento de laboratorio son indispensables.¹³ El abordaje de los contactos sexuales contribuye a reducir la carga de contagio en la comunidad, rastrear a las personas asintomáticas e identificar redes de riesgo sexual.⁴⁵

Para el seguimiento clínico y de laboratorio de las personas con sífilis adquirida, la prueba no treponémica debe titularse cada tres meses hasta el 12° mes de seguimiento (3, 6, 9 y 12 meses). Este seguimiento contribuye a clasificar la respuesta al tratamiento, identificar posibles reinfecciones y establecer la conducta adecuada para cada caso.¹³

En la mayoría de las rutinas de laboratorio, las pruebas no treponémicas no están automatizadas, lo que puede causar una diferencia entre las lecturas cuando más de un observador usa o realiza diferentes métodos. Por lo tanto, las variaciones en el título en una dilución (por ejemplo, de 1:16 a 1:8) no tienen importancia clínica. Se recomienda que el seguimiento se

realice, siempre que sea posible, con el mismo método utilizado en el diagnóstico.¹⁷

El capítulo sobre sífilis adquirida de PCDT contiene un apartado sobre el algoritmo de decisión clínica para el manejo de la sífilis (adquirida y en gestante), con la síntesis de recomendaciones para cribado, diagnóstico.¹³

Poblaciones y situaciones especiales

Gestantes

Las gestantes deben hacerse la prueba de sífilis en la primera visita del prenatal (idealmente en el primer trimestre), al comienzo del tercer trimestre y en el momento de la admisión para el parto, en caso de aborto, muerte fetal o antecedentes de exposición a riesgo o violencia sexual. La monitorización clínica y de laboratorio con una prueba no treponémica debe ser mensual durante el embarazo.⁴⁶ Después del parto, este seguimiento es trimestral hasta el 12º mes de seguimiento.¹³

Es fundamental asegurar el diagnóstico y tratamiento de las embarazadas y parejas sexuales, además de registrar los procedimientos en la libreta de prenatal. Tales comportamientos contribuyen a evitar que el recién nacido sea sometido a intervenciones biomédicas innecesarias.⁴⁶ También es importante fomentar la participación del padre o la pareja durante todo el proceso prenatal, con el fin de fortalecer los lazos emocionales saludables.⁴⁷

Infección por HIV

Para todas las PVIH diagnosticadas con sífilis, en caso de signos o síntomas oculares o neurológicos, la consulta con especialistas debe ser precoz y la punción lumbar es una imposición diagnóstica. Las recomendaciones de punción lumbar en PVIH para investigar la neurosífilis cubren la presencia de

síntomas neurológicos u oftalmológicos, evidencia de sífilis terciaria activa y falla del tratamiento clínico, independientemente de la historia sexual.¹³

En la infección por VIH, las manifestaciones clínicas de la sífilis y la respuesta terapéutica pueden ser diferentes debido a la inmunidad de cada persona. Se destacan la presencia de cánceres múltiples, mayor frecuencia de lesiones secundarias y reacción de Jarisch-Herxheimer.^{48,49} Los criterios para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis en PVIH son los mismos que se utilizan para personas sin infección por VIH.⁴

La actualización del capítulo de sífilis adquirida del PCDT converge con la necesidad de capacitar gestores y profesionales de salud de forma continua, con vistas a la integración entre asistencia y vigilancia, al fortalecimiento de acciones efectivas de prevención, al rastreo de personas asintomáticas y al diagnóstico, tratamiento, acompañamiento y vigilancia de los casos, además del alcance de la busca de parejas sexuales y del amplio acceso de poblaciones más vulnerables a los servicios de salud.

Contribuição dos autores

Freitas FLS, Miranda AE, Benzaken AS, Passos MRL y Coelho, IVB contribuyeron con la concepción, delineamiento del estudio, revisión bibliográfica, redacción y revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final y se declararon responsables por todos los aspectos del trabajo, incluyendo la garantía de su precisión e integridad.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los miembros del grupo técnico de especialistas responsables por la elaboración del PCDT para Atención Integral a las Personas con ITS en 2020 por la contribución sustancial para realizar este trabajo.

Referencias

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 15]; Seção 1:88. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html
2. Lasagabaster MA, Guerra LO. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019 Jun-Jul [cited 2020 Oct 15];37(6):398-404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.009>

3. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1550-1557. Epub 2016 Dec 18. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
4. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 15];64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
5. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 May 29];3:17073. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201773>
6. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 15];91(3):217-26. Available from: <https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623>
7. Rowley J, Vander Hoorn S, 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* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Oct 15];97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBLT.18.228486>
8. Motta LR, Sperhake RD, Adami AG, Kato SK, Vanni AC, Paganella MP, et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016: Results from a national survey. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15];97(47):e13309. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013309>
9. Cunha CB, Friedman RK, de Boni RB, Gaydos C, Guimarães MR, Siqueira BH, et al. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and syphilis among men who have sex with men in Brazil. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Oct 15];15:686. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2002-0>
10. Ferreira-Júnior ODC, Guimarães MDC, Damacena GN, Almeida WS, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, et al. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15];97(1S Suppl 1):S3-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009218>
11. Correa ME, Croda J, Castro ARCM, Oliveira SMVL, Pompilio MA, Souza RO, et al. High Prevalence of *Treponema pallidum* Infection in Brazilian Prisoners. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Oct 15];97(4):1078-84. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0098>
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2019 out [cited 2020 out 15];especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019v>
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2020 out 15]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
14. Marra CM. Neurosyphilis. Continuum (Minneapolis Minn) [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15];21(6):1714-28. Available from: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000250v>
15. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15];45(3):147-51. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000723>
16. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the tpp47 gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Oct 15];63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
18. Çakmak SK, Tamer E, Karadağ AS, Waugh M. Syphilis: a great imitator. *Clin Dermatology* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15];37(3):182-91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.007>
19. World Health Organization - WHO. WHO Guideline for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jun 6]. 60 p. Available from: <http://>

apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf

20. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC. Cerebrospinal fluid *Treponema pallidum* particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Oct 15];55(6):1865-70. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00310-17>
21. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Oct 15];52(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250072015>
22. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press; 1946.
23. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* [Internet]. 1972 Feb [cited 2020 Oct 15];219(6):726-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.219.6.726>
24. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the *tpp47* gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Oct 15];63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
25. Seña AC, Wolff M, Behets F, Martin DH, Leone P, Langley C, et al. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 15];44(1):6-10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0000000000000541v>
26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. 210 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf
27. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Parecer nº 09/2016/CTAS/COFEN, de 6 de maio de 2016. Solicitação de parecer sobre a administração de medicamentos por via IM em pacientes que usam prótese de silicone [Internet]. Brasília: COFEN; 2016 [citado 2020 out 15]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/parecer-no-092016ctascfen_42147.html
28. Butler T. The jarisch-herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Oct 15];96(1):46-52. Available from: <https://dx.doi.org/10.4269%2Fajtmh.16-0434>
29. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ. The jarisch-herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Oct 15];32(10):1791-5. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.15078>
30. See S, Scott EK, Levin MW. Penicillin-induced Jarisch-Herxheimer reaction. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Oct 15];39(12):2128-30. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1g308>
31. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2020 May 20];8(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0056463>
32. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2020 out 15]. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, v. II.). Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwNA==>
33. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Decisão nº 0094/2015, de 8 de julho de 2015. Revoga o Parecer de Conselheiro 008/2014. PAD COFEN 032/2012. Administração de penicilina pelos profissionais de enfermagem [Internet]. Brasília: COFEN; 2015 [citado 2020 out 15]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/decisao-cofen-no-00942015_32935.html?undefined=undefined
34. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Nota Técnica COFEN/CTLN nº 03/2017, de 14 de junho de 2017. Esclarecimento aos profissionais de enfermagem sobre a importância da administração da Penicilina Benzatina nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/06/NOTA-TÉCNICA-COFEN-CTLN-Nº-03-2017.pdfv>
35. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Oct 15];130(6):1442-2.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.021>
36. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin

- allergy: a review. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15];321(2):188-99. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283>
37. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Jun [cited 2020 Oct 15];114(12):1005-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005>
 38. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Oct 15];8(7):e70102. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102>
 39. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 May 30];312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
 40. Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang IJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Oct 15];12(4):e0175477. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175477>
 41. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Oct 15];47(7):893-9. Available from: <https://doi.org/10.1086/591534>
 42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde [Internet]. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF), 2017 out 3 [citado 2020 out 15]; Seção 1:288. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html
 43. Brasil. Presidência da República. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas a notificação compulsória de doenças, e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF), 1975 out 31 [citado 2020 out 15]; Seção 1:14433. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16259.htm
 44. Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin RN. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis* [Internet]. 1983 Aug [cited 2020 Oct 15];59(4):217-219. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.59.4.217>
 45. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15];28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
 46. Ministério da Saúde (BR). 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 15]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
 47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Nacional de Saúde do Homem. Guia do pré-natal do parceiro para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 15]. 55 p. Disponível em: https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/guia_PreNatal.pdf
 48. Hutchinson CM, Hook EW III, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentations and manifestations of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994 Jul [cited 2020 Oct 15];121(2):94-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-2-199407150-00003>
 49. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. The syphilis and HIV Study Group. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul [cited 2020 Oct 15];337(5):307-14. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199707313370504>

Recibido en 28/07/2020
Aprobado en 23/09/2020

Editora asociada: Taís Freire Galvão – orcid.org/0000-0003-2072-4834