



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARINA JACINTO OLIVEIRA DA SILVA

**A SÍFILIS NO TEMPO E NO ESPAÇO:
HISTÓRIA E ARQUEOLOGIA DA SÍFILIS NAS AMÉRICAS E
EUROPA**

Recife
2023

MARINA JACINTO OLIVEIRA DA SILVA

**A SÍFILIS NO TEMPO E NO ESPAÇO:
HISTÓRIA E ARQUEOLOGIA DA SÍFILIS NAS AMÉRICAS E
EUROPA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Jôuldes Matos Duarte

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Marina Jacinto Oliveira da.

A Sífilis no Tempo e no Espaço: história e arqueologia da sífilis nas Américas e Europa / Marina Jacinto Oliveira da Silva. - Recife, 2023.

33 p. : il.

Orientador(a): Jôuldes Matos Duarte

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, , 2023.

1. Sífilis. 2. Paleopatologia. 3. Arqueogenética. 4. Treponematoses. 5. Origem biogeográfica. I. Duarte, Jôuldes Matos . (Orientação). II. Título.

500 CDD (22.ed.)

MARINA JACINTO OLIVEIRA DA SILVA

**A SÍFILIS NO TEMPO E NO ESPAÇO:
HISTÓRIA E ARQUEOLOGIA DA SÍFILIS NAS AMÉRICAS E
EUROPA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 20 / 09 / 2023

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Me. Jôuldes Matos Duarte
UFPE/ Departamento de Arqueologia

Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento
UFPE/ Departamento de Medicina Tropical

Ma. Maria Marta Beatriz Maciel de Oliveira
UFPE/ Departamento de Arqueologia

SILVA, Marina Jacinto Oliveira da. **A Sífilis no Tempo e no Espaço**: história e arqueologia da sífilis nas Américas e Europa. 2023. 33. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

A sífilis foi uma das primeiras infecções sexualmente transmissíveis a serem relatadas. É uma doença provocada pela bactéria *Treponema pallidum pallidum*, desenvolvendo-se em múltiplos estágios e de evolução crônica que, apesar de ter tratamento conhecido e eficaz, atinge milhões de pessoas ao redor do mundo. É, portanto, um problema de saúde pública. A sua origem vem sendo debatida há décadas, dividindo estudiosos entre duas teorias principais: uma que defende uma origem americana e outra que defende uma origem europeia. Tal debate alimenta uma busca por evidências que possam nos dar respostas e preencher as lacunas existentes. Há alguns anos a paleopatologia tem se beneficiado do uso de técnicas moleculares para enriquecimento e sequenciamento do DNA antigo do patógeno (arqueogenética), pois seu cultivo *in vitro* é difícil, bem como o diagnóstico diferencial das treponematoses entre si. A genômica tem sido de grande valor para tais pesquisas possibilitando aprofundar a discussão. Dessa forma, este trabalho buscou construir uma revisão integrativa de dados históricos e arqueológicos a fim de lançar nova luz sobre a origem geográfica da sífilis. Para isso foram realizadas buscas por publicações científicas teóricas e empíricas compreendendo os campos da arqueologia, história e ciências da saúde nas plataformas eletrônicas PubMed, *Semantic Scholar*, SciELO e Google Acadêmico. Foi possível constatar que a aplicação de ferramentas moleculares tem sido fundamental para o avanço das pesquisas paleopatológicas e que a integração com outros campos de pesquisa pode futuramente gerar uma robustez de dados sobre a sífilis e as outras treponematoses. Também foi observada a falta de uma padronização metodológica para garantir uma melhor confiabilidade das informações produzidas. Apesar de não ter se chegado a uma conclusão específica sobre essa discussão inicial, as informações produzidas até aqui são igualmente importantes pois contribuem para entender o quanto de informação real temos, o quanto ainda é necessário avançar e em que direções podemos focar para entender as possíveis formas de evolução da doença em diferentes populações, épocas e contextos sociais.

Palavras-chave: Sífilis. Paleopatologia. Arqueogenética. Treponematoses. Origem biogeográfica.

SILVA, Marina Jacinto Oliveira da. **Syphilis in Time and Space**: history and archaeology of syphilis in the Americas and Europe. 2023. 33. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Syphilis was one of the first sexually transmitted infections to be reported. It is a disease caused by the bacterium *Treponema pallidum pallidum*, developing in multiple stages and of chronic evolution that, despite having known and effective treatment, affects millions of people around the world. It is therefore a public health problem. Its origin has been debated for decades, dividing scholars between two main theories: one that defends an American origin and another that defends a European origin. Such a debate incites a search for evidence that fills in the gaps and can give us some answers. For some years now, paleopathology has benefited from the use of molecular techniques for enrichment and sequencing of the pathogen's ancient DNA (archaeogenetics), since *in vitro* cultivation is difficult, as well as the differential diagnosis of treponemal infections among themselves. Genomics has been of great value for such a task, allowing further discussion. Thus, this work sought to build an integrative review of historical and archaeological data to shed new light on the geographical origin of syphilis. For this, searches were carried out for theoretical and empirical scientific publications comprising the fields of archaeology, history, and health sciences in the electronic platforms PubMed, Semantic Scholar, SciELO, and Google Scholar. It was possible to verify that the application of molecular tools has been fundamental for the advancement of paleopathological research and that the integration with other fields of research may, in the future, generate robustness of data on syphilis and other treponemal infections. It was also observed the lack of methodological standardization to ensure better reliability of the information produced. Although no specific conclusion has been reached about this initial discussion, the information produced so far is equally important because it contributes to understanding how much actual information we have, how much it is still necessary to advance, and in what directions we can focus to understand the possible forms of evolution of the disease in different populations, times and social contexts.

Keywords: Syphilis. Paleopathology. Archaeogenetics. Treponematoses. Biogeographical origin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotomicrografia do <i>Treponema pallidum</i>	12
Figura 2 – Arquitetura celular de uma célula de <i>T. pallidum</i> .	14
Figura 3 – Características esqueléticas da sífilis	18
Figura 4 – <i>Carie sicca</i> .	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
NBR	Norma Brasileira
OMS	Organização Mundial da Saúde
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
ATP	Adenosina Trifosfato
TP	<i>Treponema pallidum</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
GWAS	Genome Wide Association Studies

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1 <i>TREPONEMA PALLIDUM</i>	12
2.2 SÍFILIS	15
2.2.1 Sífilis Primária	16
2.2.2 Sífilis Secundária	16
2.2.3 Sífilis Latente	17
2.2.4 Sífilis Terciária	17
2.3 HISTÓRIA	19
2.4 PALEOPARASITOLOGIA E PALEOMICROBIOLOGIA	21
2.4.1 Doenças Vistas pela Paleopatologia	21
2.4.2 Genética e genômica	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 MÉTODOS	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença que se manifesta de forma multissistêmica dividida em estágios (primária, secundária, latente e terciária), com evolução crônica. Sua transmissão se dá principalmente de maneira horizontal - pelo contato sexual, mas também pode ser transmitida verticalmente, ultrapassando a barreira placentária da mãe para o feto - sífilis congênita (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

O agente causador da sífilis é a espiroqueta *Treponema pallidum pallidum*, porém há outras subespécies semelhantes (*T. pertenue*, associada à boubá, e *T. endemicum*, associada à bejel) que tornam comum a sobreposição da sintomatologia, levando a erros diagnósticos até mesmo em pacientes contemporâneos (SCHUENEMANN et. al., 2018; MIKALOVA et. al., 2017). Porém apenas a sífilis é sexualmente transmissível, as demais são transmitidas através do contato direto com um indivíduo infectado (RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019).

Relatada há mais de 500 anos, esta treponematose segue como problema de saúde pública em todo o mundo, seja em países desenvolvidos ou subdesenvolvidos, atingindo as vidas de milhões de pessoas, mesmo sendo tratável desde a introdução do uso da penicilina em 1943 (NETO, 2009). Por ser uma doença de notificação compulsória, é constantemente monitorada pelos órgãos de saúde para desenvolvimento e atualização de estratégias de controle e até erradicação da doença, principalmente da sua forma congênita.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sífilis é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns a nível global. Só em 2020 foram registrados 7.1 milhões de adultos (entre 15 e 49 anos) infectados. Dentro do monitoramento, há subgrupos que requerem uma atenção mais específica pois apresentam números de incidência mais altos ou maior risco de sofrerem severamente com a infecção. Por exemplo, entre homens gays e outros homens que fazem sexo com homens, aproximadamente 7,5% têm sífilis, número consideravelmente mais alto quando comparado a 0,5% de homens infectados na população masculina geral. Gestantes também são um grupo sob constante atenção, pois, se não tratadas adequadamente, podem transmitir a sífilis para o feto levando a consequências devastadoras, incluindo natimortalidade (a sífilis congênita é a segunda maior causa de natimortalidade por doença passível de prevenção). Em 2016 foram diagnosticados 661.000 casos de sífilis congênita no mundo. Número

ainda muito elevado considerando a facilidade e baixo custo de diagnóstico e tratamento da doença. Por estes motivos, a OMS tem metas estabelecidas para, ao longo dos anos, ampliar a cobertura de detecção e tratamento de ISTs no período pré-natal e futuramente eliminar a transmissão de mãe para filho tanto da sífilis como do HIV (Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021, OMS). No Brasil, a sífilis adquirida teve aumento crescente de 2010 (ano em que sua notificação foi decretada compulsória) a 2018, chegando a 76,4 casos por 100.000 habitantes. No ano de 2021, foram identificados 167.523 novos casos de sífilis adquirida, com uma taxa de 78,5 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, Boletim Sífilis 2022).

A história da doença remete ao final do século XV, quando o exército francês invadiu a Itália e, durante a batalha de Fornovo, médicos italianos relataram uma doença que se manifestava nos corpos dos soldados franceses como erupções cutâneas, com pústulas, piores que a lepra, de alta virulência e que poderia ser letal (TAMPA, 2014). A doença rapidamente se espalhou pela Europa provocando uma epidemia que foi chamada de “mal francês” pelos italianos, “mal napolitano” pelos franceses, “mal castellano” pelos portugueses, dentre outros. Ou seja, era sempre a “doença do inimigo”, títulos que reforçaram estigmas xenófobos, criando preconceitos irracionais para explicar sua causa. Apenas por volta de 1530 foi denominada sífilis pela obra de Girolamo Fracastoro “*Syphilis sive Morbus Gallicus*” (TAMPA, 2014; LOPES, 2014; BRAGA, 2021). Por ter iniciado pouco depois do retorno de Colombo das Américas, não demorou para que fosse proposto que a doença teria sido trazida do Novo para o Velho Mundo carregada pela tripulação de Colombo. Esta explicação mais tarde foi popularizada como “hipótese colombiana”, porém há forte oposição a esta teoria. A hipótese pré-colombiana sugere que a sífilis (bem como as demais treponematoses) já estava presente na Europa muito antes da ida de Colombo às Américas, possivelmente disseminada através das rotas Africanas e Asiáticas (MAJANDER, 2020). Ambas se encontram no centro do debate sobre a origem geográfica da sífilis.

Arquivos de relatos de sífilis e marcas ósseas provocadas pelo *Treponema* não são evidências definitivas, uma vez que a descrição documental da sífilis pode ser confundida com outras doenças e as marcas patognomônicas das treponematoses são fáceis de confundir entre si. Nos últimos anos, a paleopatologia (estudo de doenças humanas antigas) (RUHLI, 2016) tem introduzido o

sequenciamento de DNA treponêmico nos estudos de forma a aprofundar as pesquisas e enriquecer o debate sobre a evolução e distribuição geográfica do *Treponema pallidum*. Estudos como o de Arora *et al.* (2016), Schuenemann *et al.* (2018) e Beale *et al.* (2019) têm feito uso de técnicas moleculares para enriquecimento e sequenciamento do DNA destes patógenos, uma vez que há uma grande dificuldade no tocante ao cultivo *in vitro* da bactéria e baixas cargas do *Treponema* nas amostras. Essas novas abordagens têm lançado uma nova luz sobre o passado, permitindo o estudo genômico de um organismo antes que as principais mudanças evolutivas e epidemiológicas possam ocorrer.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TREPONEMA PALLIDUM

O filo Spirochaetes tem uma única classe e uma única ordem, Spirochaetes e Spirochaetales, respectivamente. Essa ordem é composta por três famílias que juntas comportam um total de 10 gêneros, com destaque para os gêneros *Borrelia*, *Treponema* (ambos da família Spirochaetaceae) e *Leptospira* (família Leptospiraceae), que têm maior importância médica, pois são responsáveis por patologias que acometem humanos (HAAKE, 2009). Identificada pela primeira vez entre 1905 e 1910 pelo microbiologista Fritz Schaudinn e o dermatologista Erich Hoffman, a espécie *Treponema pallidum* (figura 1) - palavra com origem no grego *trepo* (girar, virar) e *nema* (fio) (POGLIANI e OLLHOFF, 2021), é subdividida em 3 subespécies que causam as chamadas treponematoses: *T. pallidum pallidum*, responsável pela sífilis; *T. pallidum endemicum*, responsável pela bejel (ou sífilis endêmica); *T. pallidum pertenue*, responsável pela boubá. Há ainda a espécie *Treponema carateum* causadora da pinta (SILVA, 2019).

Figura 1 - Fotomicrografia do *Treponema pallidum*



Fonte: https://aia1317.fandom.com/pt-br/wiki/Treponema_pallidum_e_s%C3%ADfilis?file=Treponema_pallidum.jpg Acesso em: 11 de setembro de 2023.

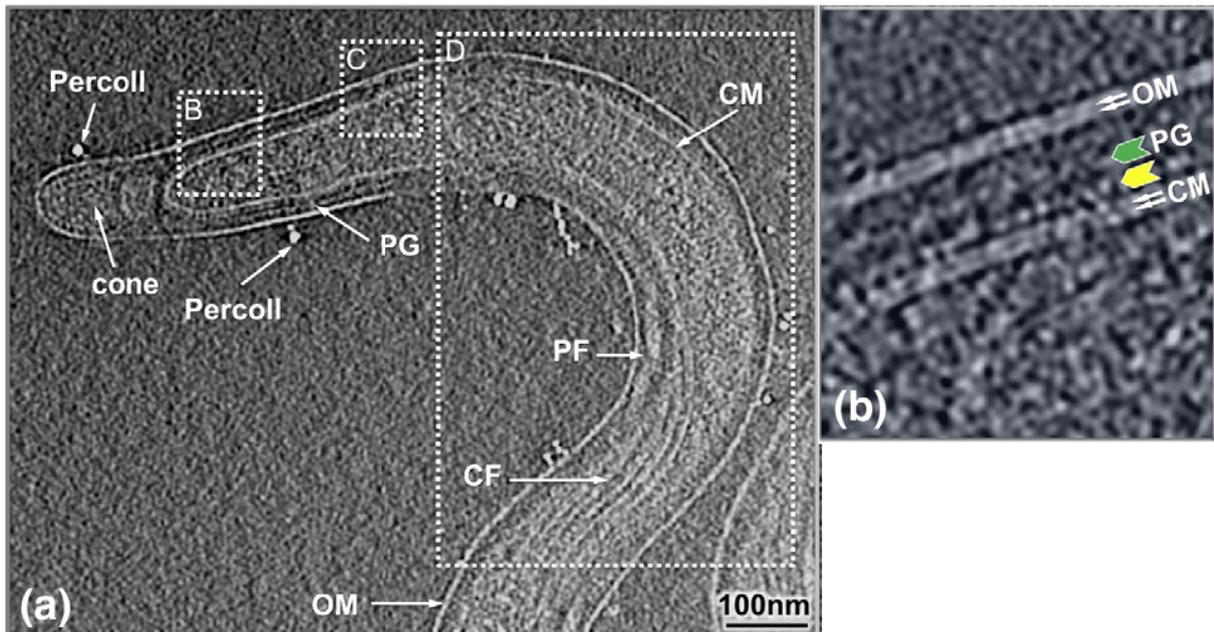
A boubá, a bejel e a pinta são doenças não venéreas e endêmicas, muito facilmente confundidas com a sífilis venérea e entre si pela sintomatologia clínica. A boubá é uma doença observada em crianças habitantes de comunidades rurais em

regiões tropicais. Sua transmissão ocorre por contato direto de uma pessoa sadia com o exsudato da lesão na fase primária ou secundária. Afeta pele, juntas e ossos (VERONESI; FOCACCIA, 2015). A bejel também afeta crianças, porém em menor porcentagem que a boubá, com sintomas semelhantes, porém mais frequentemente diagnosticada em regiões de clima árido e quente. A pinta é mais restrita à América Latina e esporádica, sendo confirmada apenas com a identificação do *T. carateum* na linfa das lesões, descartando a hipótese diagnóstica de sífilis ou boubá (FILIPPINI, 2012). Como, apesar de ser uma treponematose, a pinta não apresenta impacto ósseo (MELO *et al.*, 2010), daqui em diante discutiremos apenas as demais que têm como parte do quadro marcas esqueléticas.

Entre as treponematoses citadas, a sífilis é a única de transmissão sexual ou congênita e também a de maior preocupação no quesito saúde pública. Porém há semelhanças entre as doenças no que concerne ao desenvolvimento e manifestações, assim como no seu diagnóstico. O trabalho de identificação das subespécies de *Treponema pallidum* envolve estudos bioquímicos, histológicos, microbiológicos e pesquisa por DNA antigo, tratando também da interação da bactéria com o sistema imunológico do hospedeiro (FILIPPINI, 2012) Testes sorológicos, treponêmicos ou não treponêmicos, nem características morfológicas são capazes de distinguir as treponematoses entre si, mas ferramentas moleculares utilizadas mais recentemente têm grande valia nessa tarefa.

Morfologicamente o *T. pallidum* é considerado uma bactéria gram negativa, porém não pode ser corada pelos métodos mais comuns por ser muito fina, sendo visualizada através da microscopia de campo escuro, revelando seu formato helicoidal que explica a motilidade saca-rolhas. Sua estrutura é composta por uma membrana externa que possui uma pequena quantidade de proteínas transmembranares pouco imunogênicas; abaixo dela encontra-se uma camada de peptidoglicano (que proporciona estabilidade estrutural à bactéria enquanto permite flexibilidade) e uma membrana citoplasmática (figura 2). No folheto periplasmático estão lipoproteínas altamente imunogênicas (sem função bem esclarecida até o momento), endoflagelos nas extremidades (garantem a característica da sua motilidade) e organelas. (LAFOND e LUKEHART, 2006).

Figura 2 - Arquitetura celular de uma célula de *T. pallidum*. (a) Um corte tomográfico típico próximo ao centro da bactéria após uma divisão 4x4 da reconstrução original. As características estruturais proeminentes incluem a membrana externa (OM), membrana citoplasmática (CM), camada peptidoglicano (PG), flagelos periplasmáticos (PF) e filamentos citoplasmáticos (CF) (a). A região delimitada à esquerda (a) é ampliada em (b) após uma divisão 2x2 da reconstrução original.



Fonte: Adaptado; LIU *et al.* (2010).

Este patógeno continua um tanto enigmático pela falta de determinantes de virulência facilmente identificáveis (LIU *et al.*, 2010). Comparando-se a membrana externa do TP às de outras bactérias gram-negativas vê-se que esta é a base ultraestrutural para sua peculiar capacidade de invasão, evasão imune e persistência. A escassez de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) na sua superfície e proteínas transmembranares lhe conferem a alcunha de “patógeno furtivo” (HAWLEY, 2021).

Por ser dotado com uma natureza de notável capacidade de invasão e disseminação, sendo um processo multifatorial, abrange mecanismos de adesão e de motilidade diferenciados correspondentes à estrutura incomum da bactéria (BRAGA, 2018).

No que diz respeito ao cultivo para melhor estudo deste organismo e da sífilis, esbarra-se em algumas dificuldades. Por ter capacidades metabólicas limitadas, o TP depende do hospedeiro para sobrevivência e multiplicação, além de que sua capacidade infecciosa cessa dentro de algumas horas após a coleta. In vitro, a carência de um ciclo tricarboxílico e uma cadeia de transporte de elétrons, por

exemplo, deixa o organismo a depender da glicólise como única via para produção de ATP (adenosina tri-fosfato), obtendo um baixo rendimento energético para desenvolvimento de suas funcionalidades. Há ainda a sua sensibilidade ao oxigênio e uma tolerância limitada ao calor (esta última utilizada inclusive no tratamento da neurosífilis, por mais de 25 anos, quando pacientes eram infectados com malária e após cerca de 10 episódios febris eram tratados com quinino) (LAFOND e LUKEHART, 2006). O tempo de multiplicação é lento, levando de 30 a 33 horas in vivo e estendendo para até 50 horas no cultivo in vitro. Atualmente já é possível o cultivo in vitro a longo prazo (>3 anos) bem-sucedido de acordo com protocolos desenvolvidos por Norris e Edmondson e publicado em 2021.

Em suma, não surpreende que a compreensão atual dos fatores microbiológicos e imunológicos que definem a patogênese da sífilis estejam muito atrás quando comparada a maioria das demais infecções bacterianas considerando o conjunto de complexidades que envolvem esta espiroqueta. Fazendo-se entender ainda mais as dificuldades no seu estudo décadas atrás quando sequer tinha-se ferramentas que auxiliassem o desenvolvimento da pesquisa (RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019).

2.2 SÍFILIS

A sífilis é uma doença infectocontagiosa multissistêmica reemergente no contexto atual. No Brasil vem sendo observada uma crescente na taxa de identificação de casos de sífilis adquirida, avançando de 9,3 em 2011 para 78,5 em 2021 (por 100 000 habitantes) de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

A infecção tem início quando a espiroqueta penetra a pele através de pequenas abrasões ou pela mucosa intacta do hospedeiro geralmente durante o contato íntimo com um parceiro infectado. As espiroquetas precisam aderir-se às células para dar início à replicação cuja divisão celular ocorre a cada período de 30 a 33 horas. Ou seja, um processo lento, considerando que são necessários cerca de 50 organismos para que a infecção comece a se manifestar efetivamente (RAWSTRON, 2018).

Ao entrar no organismo hospedeiro, a *Treponema pallidum* utiliza como ponto de apoio para estabelecer a infecção as células epiteliais e componentes da matriz

extracelular. Em seguida estas bactérias se dispersam dentro do tecido alternando movimentos de aderência e motilidade, ligando-se ao endotélio vascular dos órgãos alvo e penetrando por entre as células endoteliais do parênquima (penetração interjuncional) (RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019).

A sífilis se desenvolve em quatro fases quando não tratada adequadamente: primária, secundária, latente e terciária.

2.2.1 Sífilis Primária

Na sífilis primária, dentro de 3 semanas, em média, após a exposição, a resposta inflamatória provocada pela replicação da espiroqueta gera a primeira manifestação cutânea característica da doença, a formação de uma lesão única no local do inóculo, geralmente não purulenta, indolor e endurecida que evolui para uma úlcera, o cancro. Aparece na região genital, externa (pênis, grandes lábios, pequenos lábios, região anal) ou interna (colo do útero, reto, cavidade oral), nesta última podendo passar despercebido por mais tempo retardando o diagnóstico até que os sintomas seguintes sejam notáveis. Também nesta fase acompanha linfadenopatia regional moderada. O cancro primário cicatriza espontaneamente em um ínterim de 4 a 6 semanas após seu aparecimento (LAFOND e LUKEHART, 2006; RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019).

2.2.2 Sífilis Secundária

Cerca de 3 meses após a infecção inicial sucedem sintomas com características mais sistêmicas marcando o início da sífilis secundária. É nessa fase que a doença assume sua reputação de “grande imitadora”. As lesões são variadas e disseminadas, podendo ser maculares, papulares, pustulares, anulares ou papuloescamosas. As erupções cutâneas aparecem inicialmente no tronco e nas extremidades proximais. A implicação das palmas das mãos e plantas dos pés são características da erupção cutânea maculopapular auxiliando no diagnóstico diferencial da psoríase e da pitiríase rósea. Também é comum nos pacientes a ocorrência de linfadenopatia generalizada formando nódulos mais firmes e indolores (LAFOND e LUKEHART, 2006; RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019). Apesar de mais conhecidas na fase terciária da doença, podem aqui já ocorrer lesões

esqueléticas como a periostite, mais comumente envolvendo a tíbia, mas também o esterno, costelas e crânio, ou a osteomielite (COELHO *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2014).

2.2.3 Sífilis Latente

Nesta fase os sinais e sintomas deixam de ser evidentes, porém quando realizados exames sorológicos o resultado é reagente. Pode ser subdividida em dois estágios de acordo com a proximidade com o tempo em que se deu o início da infecção. A considerada sífilis latente precoce se dá até um ano após a infecção, já a tardia ocorre mais de um ano depois (LAFOND e LUKEHART, 2006; RADOLF; TRAMONT; SALAZAR, 2019).

2.2.4 Sífilis Terciária

Além de apenas cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes desenvolverem o terceiro estágio da doença, esta é a fase mais raramente observada na clínica nos dias atuais visto que, com o diagnóstico e tratamento de fácil acesso, a doença geralmente é tratada antes de alcançar tal estágio. Porém quando se desenvolve (o que ocorre anos após o início da infecção) pode atingir qualquer órgão do corpo, acometendo principalmente, além da pele e mucosas, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central. As lesões provocadas na sífilis terciária não são infecciosas e apresentam um número muito baixo de espiroquetas, sendo quase indetectável. Caracteristicamente há formação de uma massa de tecido de granulação de caráter de destruição tecidual e óssea chamada goma. A endarterite e a inflamação perivascular diferenciam as gomas sífilíticas das provocadas pela tuberculose (BRAGA, 2018; LAFOND e LUKEHART, 2006).

Aqui os danos ósseos se manifestam mais comumente como osteomielite geralmente acompanhada de reação periosteal. O esqueleto do indivíduo pode desenvolver gomas com sinais de desintegração do osso, além de deformações proliferativas produzindo novo tecido ósseo (JANKOWSKA, 2022). De forma geral, as características esqueléticas na sífilis, assim como nas treponematoses, são bem marcantes. As periostites aparecem como estrias superficiais, porosidade e remodelação óssea em ossos longos, o espessamento anormal do córtex anterior da

tíbia (tíbia em sabre), além de reações periosteais espiculares, expansão óssea generalizada e destruição óssea gomata (FILIPPINI, 2012). Uma lesão mais específica da sífilis é a “*carie sicca*” no osso frontal ou parietal do crânio e as anomalias características da sífilis congênita - os dentes incisivos centrais são curtos e estreitos (incisivos de Hutchinson), primeiros molares pequenos com formato de meia lua (molares da lua) e nariz em forma de sela (MELO *et al.*, 2010).

Figura 3 - Características esqueléticas da sífilis. 1: Tíbia com treponematose. Observe o espessamento anterior na tíbia representado no lado esquerdo; 2: Incisivos de Hutchinson; 3: Molares de Moon (molares em amora).



Fontes: 1- Adaptado; Melo *et al* (2010);

2-<https://www.sciencephoto.com/media/861737/view/congenital-syphilis> Acesso em: 11 de setembro de 2023 3-<https://estomatologiaonlinepb.blogspot.com/search?q=molares+em+amora> Acesso em: 11 de setembro de 2023

Figura 4 - *Carie sicca*. Dentro da área nodular no osso frontal principalmente de *carie sicca* em estágio avançado, há uma lesão cavitante nodular claramente demarcada a) bem como uma lesão circunvalada cavitante profunda (mas não penetrante endosteal) b). Além disso, há também uma lesão estrelada claramente definida no frontal esquerdo c). A vista posterior d) exhibe alteração reativa nodular mais suave com menos cavitações bem definidas.



Fonte: Adaptado; Betsinger e Smith (2019)

No processo da busca por um tratamento eficaz para a sífilis pode-se destacar três grandes marcos. O primeiro foi o uso do mercúrio, que foi introduzido no final do século XV e foi usado por séculos. Em seguida, em meados de 1909, foi descoberto como tratamento o Salvarsan, a “bala mágica”, recebido com grande entusiasmo por oferecer a possibilidade de uma cura para a doença. E finalmente em 1943 a penicilina passou a ser administrada como tratamento e segue como primeira opção até hoje (NETO, 2009).

2.3 HISTÓRIA

Existem três grandes teorias que explicam a origem da doença. A primeira delas (e mais difundida) é a teoria colombiana. Nela afirma-se que a sífilis seria

originária do Novo Mundo e teria sido transportada pelos tripulantes das expedições de Colombo em retorno para a Europa no final do século XV, provocando uma epidemia que se alastrou por todo continente. Essa hipótese foi cristalizada e considerada a mais aceita durante séculos tendo como respaldo relatos etnográficos da utilização de plantas para tratamento de lesões provocadas pela sífilis. O fato de povos indígenas já fazerem uso de uma planta chamada guaiacum para tratar lesões que surgiam em decorrência de uma doença semelhante à sífilis, instalou a crença de que a doença vem do mesmo local da cura (LOPES, 2014). Os europeus se utilizaram dessa ligação para explicar sua origem, além do pensamento eurocêntrico de que tal doença, ainda mais sendo transmitida sexualmente, consequência do pecado, convinha mais acreditar que era uma patologia originária de povos “selvagens” e não daqueles ditos civilizados (HARPER *et. al*, 2011; TAMPA *et. al*, 2014).

Em oposição, a hipótese pré-colombiana defende que a sífilis já estava presente no Velho Mundo, sendo uma doença de caráter mais leve ou confundida com outras patologias. De acordo com essa teoria, a epidemia que acometeu a Europa seria justificada pelo aumento da virulência da doença que, por se apresentar sob um novo formato, mais agressivo, foi apontada como uma nova doença (HARPER *et. al*, 2011).

A última a ser mencionada aqui, é considerada por muitos como uma derivada da hipótese pré-colombiana. A hipótese unitária alega que as treponematoses sempre estiveram presentes globalmente. Elas seriam derivadas da mesma infecção e as diferenças clínicas teriam se desenvolvido em resposta adaptativa da espiroqueta às variações climáticas e geográficas e às diferenças culturais das populações, enfatizando uma relação evolucionária entre elas (HUDSON, 1964; TAMPA, 2014). Seguindo esse pensamento, a boubá teria se originado na África Central e Ocidental, avançando pela Península Ibérica juntamente com a captura e comercialização de africanos escravizados datando de aproximadamente 50 anos antes da viagem de Colombo. A boubá, característica da África naquele período, teria permanecido inalterada em países que apresentavam condições climáticas semelhantes às dos países de origem, mas em áreas com clima mais frio e seco onde o que hoje é entendido como higiene pessoal era negligenciada no geral, teria evoluído para bejel, e nas regiões onde as pessoas manifestavam maior preocupação com a higiene pessoal a infecção teria se desenvolvido como sífilis

venérea (HUDSON, 1964).

2.4 PALEOPARASITOLOGIA E PALEOMICROBIOLOGIA

A paleopatologia é dedicada ao estudo de doenças humanas no passado, trabalhando a partir de materiais diretos obtidos a partir de restos humanos e para além do entendimento da enfermidade, auxilia na compreensão das práticas das populações em determinado tempo e espaço e sua interação do homem com o meio ambiente (LIRYO, 2021). Esta ciência ramifica-se em diferentes braços, dentre elas temos a paleoparasitologia e a paleomicrobiologia.

A paleoparasitologia é o termo utilizado para se referir ao estudo de parasitos em resquícios biológicos antigos e é considerada uma vertente da parasitologia e da paleopatologia (GURJÃO, 2019; NOGUEIRA, ,2006). Já a paleomicrobiologia trata da detecção, identificação e caracterização (virulência, patogenicidade, evolução, adaptação) de microrganismos em remanescentes antigos (ABOUDHARAM, 2016; DRANCOURT e RAOULT, 2005). Ambas têm como objetivo principal ampliar o campo de visão e conduzir a um melhor entendimento das possíveis enfermidades e problemáticas epidemiológicas que afetaram as populações no passado, contextualizando informações arqueológicas. Tais ciências são instrumentos valiosos no estudo das relações e processos evolutivos que se desenvolvem entre humanos, animais e organismos parasitários, além da origem e distribuição de endemias possibilitando a reconstituição de rotas de deslocamento e ocupação espacial dos indivíduos através dos tempos. As pesquisas paleoparasitológica e paleomicrobiológica podem ser feitas a partir de vários tipos de materiais como tecidos, ossos, coprólitos (fezes conservadas naturalmente pela dessecação ou mineralização) e, a depender na natureza da fonte, são utilizadas técnicas diversas como biologia molecular e interações sorológicas com anticorpos monoclonais. Ou seja, um estudo complexo e interdisciplinar que conversa com ciências paralelas como a medicina humana, história, epidemiologia, geografia e biologia molecular (NOGUEIRA, 2006).

2.4.1 Doenças Vistas pela Paleopatologia

As limitações da documentação histórica, como a deficiência do registro histórico e diferenças entre o critério médico antigo e moderno, tornaram necessária

a busca por alternativas para o estudo das doenças no passado, como elementos osteoarqueológicos (LIRYO, 2021; ZUCKERMAN e HARPER, 2016) .

Por mais que se faça uso da paleopatologia para determinar como um indivíduo morreu, o cerne desta ciência está mais focado em como o indivíduo viveu. Pois, ainda que com boas condições de recuperação da amostra será difícil determinar a causa da morte por motivos como: (i) nem toda causa da morte é patológica; (ii) nem toda patologia deixa marcas ósseas e; (iii) ainda que provoquem lesões ósseas, nem todas são possíveis de se distinguir entre as doenças devido a suas similaridades (LIRYO, 2021). Quando a diferenciação diagnóstica é feita apenas com amostras de material ósseo, há o risco da não identificação dos casos menos característicos já que a literatura em geral tem exibido apenas os casos mais extremos e exemplares. Paralelamente a essa técnica, é necessária uma abordagem epidemiológica com enfoque na distribuição das lesões ósseas respeitando idade, sexo e a possível vinculação com outras patologias ao longo do tempo (POWELL e COOK, 2005)

Ao longo do desenvolvimento da paleopatologia, sua metodologia caminhou da análise isolada de peças tratando o fenômeno patológico desvinculado de um processo populacional e tratado como pontual do indivíduo, passando pela introdução de uma perspectiva epidemiológica associando dados de aspectos bioculturais, diferenças entre grupos sociais e frequências ao longo do tempo para debater diagnósticos e remontar antigos cenários da dinâmica saúde-doença das populações. Atualmente, é forte a aplicação de ferramentas moleculares (avançando para um nível que possibilita a identificação de patógenos antigos mesmo na ausência de lesões esqueléticas) (DUTOUR, 2016; LIRYO, 2021). Ou seja, o exemplo da linha temporal de avanços do fazer científico que vai sempre reformulando e agregando, visando o melhor aproveitamento da pesquisa e confiabilidade dos resultados.

2.4.2 Genética e genômica

A aplicação de ferramentas moleculares no estudo paleopatológico, basicamente a associação da genética - extração, identificação e caracterização do aDNA bacteriano de amostras arqueológicas - e da genômica, pesquisa e datação de genes e regiões gênicas no material genético completo extraído das bactérias -

viabilizam uma gama de abordagens analíticas e uma produção de dados mais refinada. Quanto mais genomas de agentes patogênicos forem sequenciados e compartilhados, mais força a abordagem de técnicas moleculares ganha ao expandir o conhecimento sobre a história da interação entre humanos e outras espécies (MELO *et al.*, 2010). A pesquisa de Harper *et al.* (2008) teve grande destaque ao analisar 21 regiões gênicas de *Treponemas* originárias de áreas geograficamente distintas combinando os resultados com análises geográficas das cepas.

Em 2015, Chen e Shapiro aplicaram GWAS (*Genome Wide Association Studies*), para comparar regiões gênicas de interesse, como por exemplo na busca por regiões com potencial de resistência a fármacos. Nos últimos anos, esta abordagem em bactérias começou a revelar as bases genéticas da preferência bacteriana ao hospedeiro, da resistência aos antibióticos e do potencial de virulência. A genômica comparativa tem resultados mais refinados quando trabalha com mais genomas. O que pode ser um empecilho quando se trata da *Treponema pallidum* considerando que a quantidade de material disponível geralmente é limitada. Se na busca por uma resposta sobre a origem da sífilis precisamos datar quando esta bactéria se separou das demais subespécies, as pesquisas precisam estar mais desenvolvidas e melhor delineadas nesse sentido. Além de fornecer um registro molecular das amostras e revelar relações evolutivas, Spyrou *et al.* (2019) destacam a pertinência da recuperação de genomas antigos para calibração de um relógio molecular - termo usado para descrever que a evolução do genoma ocorre em função do tempo e, portanto, a distância genética entre duas formas vivas é proporcional ao tempo de sua divergência a partir de um ancestral comum (SPYROU *et al.*, 2019). Raskin *et al.* (2006) utilizaram um modelo computacional de genômica comparativa para fazer um paralelo entre a *T. denticola* e a *T. pallidum* e identificaram uma falta de sintonia concluindo que a divergência das duas a partir de um ancestral comum é um evento muito antigo, comparável à divergência de grupos bacterianos como a *Brucella spp.* e a *Rickettsia spp.*

O estudo desenvolvido por Schuenemann *et al.* (2018) permitiu pela primeira vez a análise do princípio genômico de infecções treponêmicas passadas diferenciando as subespécies da *Treponema pallidum* e demonstrou a importância dos dados a nível de genoma para melhor compreensão das lesões osteológicas causadas pela infecção das várias formas e seu potencial de recombinação genômica no passado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Construir uma revisão de dados históricos, arqueológicos de das ciências da saúde a fim de lançar nova luz sobre a origem geográfica da sífilis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar bibliografias que tratam da definição da patologia e da origem geográfica da sífilis;
- Selecionar bibliografia por recorte geográfico (Américas, Europa);
- Selecionar bibliografias correlatas (outras treponematoses);
- Discutir hipóteses e propostas metodológicas dos artigos;

4 MÉTODOS

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) consistirá em uma revisão de literatura integrativa, utilizando como base o trabalho de Souza *et al.* (2009), que estrutura os métodos em seis passos, apresentando de maneira completa e objetiva a aplicação desse recurso metodológico.

1. Elaboração da pergunta norteadora
2. Busca ou amostragem na literatura
3. Coleta de dados
4. Análise crítica dos estudos incluídos
5. Discussão dos resultados
6. Apresentação da revisão integrativa

Por meio da análise de publicações científicas teóricas e empíricas, busca-se compreender os campos da arqueologia, história e ciências da saúde.

Foi realizado levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas plataformas PubMed, Semantic Scholar, SciELO e Google Acadêmico por artigos científicos, dissertações, teses e bancos de dados epidemiológicos publicados nos idiomas português e inglês nos últimos 20 anos. Importante destacar que, para os artigos de cunho arqueológico há uma tolerância maior devido ao tempo que essas pesquisas levam para serem desenvolvidas e concluídas. Seus dados, portanto, têm vida útil um pouco mais longa do que os dados de trabalhos nas ciências da saúde. Por isso, o intervalo de tempo para os artigos considerados para este trabalho foi estendido.

Foram utilizados os seguintes descritores combinados, bem como seus correspondentes em inglês nas bases de dados de acordo com a natureza da revisão: sífilis (*syphilis*), paleopatologia (*paleopathology*, *palaeopathology*), arqueogenética (*archaeogenetics*), paleogenética (*paleogenetics*, *palaeogenetics*), paleomicrobiologia (*paleomicrobiology*, *palaeomicrobiology*), *Treponema pallidum*, treponematose (*treponematosis*).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O debate que envolve a busca por uma resposta sobre a origem da sífilis tem sido um dos mais longos na história da saúde humana. Da mesma forma que o progresso alcançado nas últimas décadas desde a introdução das técnicas moleculares e o seu aprimoramento é inegável e hoje é parte fundamental da paleopatologia. Porém sempre há problemáticas que devem ser apontadas e futuramente corrigidas.

Neste trabalho, objetivamos construir uma compilação de dados que oferecessem mais clareza quanto à origem da sífilis e foram utilizados 35 trabalhos no total. Observamos que as treponematoses são intimamente relacionadas (dificuldades de diagnóstico paleopatológico). Na nossa metodologia, buscamos então artigos relacionados às treponematoses e à *T. pallidum* em diferentes bancos de dados e artigos, que tratassem não apenas das paleopatologias, mas também de dados genéticos para discutir as hipóteses e metodologias dos trabalhos aqui utilizados. Inicialmente pensamos em incluir todo o Velho Mundo, no entanto em um primeiro levantamento da literatura esbarramos na dificuldade de encontrar dados que incluíssem Ásia e especialmente a África. A ausência de dados históricos (paleopatológicos, paleogenômicos) também aumenta as incertezas em relação à história global do parasito com o *Homo sapiens*, pois uma parte importante da população humana, no continente onde nossa espécie se originou, não tem sua história parasito-hospedeiro bem documentada e estudada. O pouco que é citado sobre ambos é quando se menciona a teoria unitária que trabalha com a possibilidade de que as treponematoses tenham se espalhado pelo mundo através das rotas asiáticas e pelo tráfico de pessoas escravizadas muito antes das expedições de Colombo (HUDSON, 1964; TAMPA, 2014). A escassez de casos de sífilis antiga na África pode ser explicada pela negligência quanto à busca de evidências antigas. Há sim pesquisas relacionadas à sífilis moderna, inclusive em primatas não humanos, mas estes fogem ao escopo do nosso trabalho, pois as primeiras focam em dados epidemiológicos e as últimas em perturbações ecológicas. Alguns outros motivos podem ser citados como a confusão da sintomatologia da sífilis com outras doenças como a lepra, contribuindo para a ausência de documentação histórica (MELO *et al.*, 2010), o grande foco nas teorias colombiana e pré-colombiana mantendo um monopólio de produção de estudos

compartilhado entre a América do Norte e a Europa.

Um estudo mais preciso requer uma abordagem holística. Zuckerman, Harper e Armelagos (2016) citam casos para exemplificar que a falha da adoção de técnicas de outros campos pode comprometer a análise paleopatológica. A similaridade das respostas ósseas provocadas pelas treponematoses são um exemplo de que o emprego da paleopatologia no seu formato clássico (análise macroscópica de sinais ósseos) por si só não são mais suficientes para o diagnóstico de doenças antigas. A falta de uma metodologia padronizada leva a inconsistências na apresentação de dados. Como muitos utilizam ou se baseiam em produções anteriores, nem sempre filtrando o critério diagnóstico que foi usado, um viés muito grande é criado. Majander *et al.* (2020), por exemplo, utiliza dados de Arora *et al.* (2016) e Schuenemann *et al.* (2018), se os dados prévios de tais estudos não apresentam uma metodologia confiável, um “efeito dominó” compromete e atrasa o progresso na busca das respostas para a pergunta central (ZUCKERMAN, HARPER e ARMELAGOS, 2016).

Na última década as pesquisas que envolvem a aplicação de ferramentas genéticas e genômicas tem se provado fundamental na compreensão das doenças infecciosas no passado. Majander *et al.* (2020) destacam a complexidade da diversidade genética da bactéria. Eles sugerem que, da mesma forma que eventos de recombinação genética podem ter desenvolvido a forma venérea da sífilis no Velho Mundo a partir da forma endêmica da doença, o mesmo pode ter ocorrido entre linhagens endêmicas europeias e as novas linhagens introduzidas após o contato com o Novo Mundo, justificando a epidemia na Europa no século XV.

Pesquisadores no contexto paleopatológico conjecturam que o desenvolvimento da biologia molecular no campo possibilita o estudo da origem e evolução de patógenos, por conseguinte o estudo do processo saúde doença, da estrutura do patógeno e sua relação com o hospedeiro trarão melhor entendimento e a possibilidade de traçar perspectivas sobre as doenças e epidemias que nos desafiam no presente (SILVA, 2014). Porém, autores como Arriola *et al.* (2020) chegaram a defender que o uso da genética quase que completamente ofusca métodos como a microscopia na detecção de microrganismos antigos. Mas se observarmos pesquisas com *Treponema pallidum* como a de Gaul *et al.* (2015) que, investigando espécimes musealizados, identificaram por microscopia a presença da espiroqueta, mas obtiveram resultados negativos quanto à presença de aDNA, já é

possível contestar tal afirmação. O trabalho realizado por Alves-Cardoso *et al.* (2022) exemplifica ambos os lados. O diagnóstico paleopatológico descartou a possibilidade de lepra, enquanto a análise metagenômica detectou a presença do *Mycobacterium leprae*. Porém, enquanto o diagnóstico patológico apontou sífilis em outro indivíduo, a metagenômica não identificou a presença do *Treponema pallidum*. A baixa quantidade de patógeno coletada ou a má conservação da amostra também podem fazer com que, mesmo com técnicas modernas, o patógeno não seja detectado, e por isso não se pode afirmar com certeza que aquele indivíduo não teve contato com a doença durante a sua vida. Ainda sobre a dificuldade de encontrar a espiroqueta em ossos antigos é válido destacar o sucesso mais proeminente quando os remanescentes se tratam de crianças ou recém-nascidos. As manifestações ósseas da sífilis congênita são as que apresentam maior carga bacteriana pela maior sensibilidade dos recém-nascidos ao dano ósseo nos estágios iniciais da doença aumentando as chances de se encontrar o DNA da bactéria (MONTIEL *et al.*, 2012; GUEDES *et al.*, 2018).

6 CONCLUSÃO

Nosso principal objetivo com este trabalho de conclusão de curso foi construir uma revisão de dados históricos, arqueológicos e das ciências da saúde a fim de lançar nova luz sobre a origem geográfica da sífilis através da busca bibliográfica que tratasse da definição da patologia e da origem geográfica da sífilis, selecionando as fontes de acordo com os critérios anteriormente expostos e discutir as diferentes hipóteses.

A ausência de uma metodologia padronizada para diagnóstico da sífilis em remanescentes arqueológicos é um obstáculo considerável pois, em primeiro lugar, se um estudo usa apenas características macroscópicas ainda que patognomônicas, e outro se baseia apenas na detecção de aDNA para o diagnóstico, ambas podem falhar (como qualquer técnica). Ou seja, as bases para a investigação de uma origem da doença já seriam comprometidas. Após o estabelecimento de uma metodologia bem fundamentada, preferencialmente utilizando técnicas distintas em concomitância, a reavaliação das coleções osteológicas já existentes seria uma conduta sensata. Pois, apesar da recuperação de DNA antigo em um grande volume de amostras ser promissora aumentando a esperança de alcançar progressos futuros, a confiabilidade do conhecimento produzido deve ser prioridade.

Os trabalhos com paleopatologia e DNA antigo de patógenos, em diferentes áreas do planeta, com diferentes populações do passado e do presente afetadas pela *Treponema pallidum* também deve ser um foco para as futuras pesquisas, assim como o incentivo ao trabalho interdisciplinar. Pois outras questões relativas à coevolução parasito-hospedeiro nas abordagens molecular e ecológica também são vertentes de pesquisa importantes, assim como impactos culturais que as treponematoses tenham tido no passado. A integração dessas informações gera maior robustez dos dados.

Apesar de não ter se chegado a uma conclusão específica sobre essa discussão, as informações produzidas até aqui são igualmente importantes. As revisões ajudam a entender o quanto de informação real temos e o quanto ainda é necessário avançar e em que direções podemos focar. Como por exemplo a importância das pesquisas sobre a relação hospedeiro-patógeno, ou o melhor entendimento dos mecanismos moleculares por trás do patógeno que contribuem no

desenvolvimento mais rápido de vacinas eficazes fundamentais para as iniciativas de controle e, futuramente, erradicação da doença.

REFERÊNCIAS

- ABOUDHARAM, Gérard. Sources of Materials for Paleomicrobiology. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 4, p. 1-9, 12 ago. 2016.
- ALVES-CARDOSO, Francisca. *et al.* Metagenomic Research of Infectious Diseases in Archaeological Contexts: Evidence from the Hospital Real de Todos-os-Santos (Portugal). **208 MDPI Journals Awarded Impact Factor**, v. 12, n. 12, p. 1-15, 15 jun. 2022.
- ARORA, Natasha. *et al.* Origin of modern syphilis and emergence of a pandemic *Treponema pallidum* cluster. **Nature Microbiology**, v. 2, n. 1, 5 dez. 2016.
- ARRIOLA, Luis A. *et al.* Palaeomicrobiology: Application of Ancient DNA Sequencing to Better Understand Bacterial Genome Evolution and Adaptation. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 8, n. 40, p. 1-12, 6 jun. 2020.
- BEALE, Mathew A. *et al.* Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 3255, 22 jul. 2019.
- BETSINGER, Tracy K. e SMITH, Maria O. A singular case of advanced caries sicca in a pre-Columbian skull from East Tennessee, **International Journal of Paleopathology**, v. 24, p. 245-251, 23 jan. 2019.
- Boletim Epidemiológico de Sífilis 2021 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2021>>. Acesso em: 2 fev. 2022.
- BRAGA, Antonio. *et al.* Why is knowing the history of syphilis is critical, even during the COVID-19 pandemic? **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 33, 2021.
- COELHO, Izabel. Osteomielite Sifilítica como Manifestação de Secundarismo: um relato de caso. **Braz j infect dis**, v. 26, n. 1, p. 111-112, 2022.
- DRANCOURT, Michel e RAOULT, Didier. Palaeomicrobiology: current issues and perspectives. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p. 23-35, 1 jan. 2005.
- DUTOUR, Oliver. Paleopathology of Human Infections: Old Bones, Antique Books, Ancient and Modern Molecules. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 4, p. 1-11, 8 jul. 2016.
- FILIPPINI, José. **Treponematoses e outras paleopatologias em sítios arqueológicos pré-históricos do litoral sul e sudeste do Brasil**. Tese (Doutorado

em Biologia Genética; Instituto de Biociências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

GAUL, Johanna Sophia. *et al.* A probable case of congenital syphilis from pre-Columbian Austria. **J. Biol. Clin. Anthropol**, v. 72, n. 4, p. 451-472, 30 set. 2015.

GERALDES NETO, Benedito. **Das sangrias à penicilina: o saber médico e o tratamento da sífilis**. 177 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna; Medicina e Ciências Correlatas) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2009.

GUEDES, Lucélia. *et al.* First Paleogenetic Evidence of Probable Syphilis and Treponematoses Cases in the Brazilian Colonial Period. **First Paleogenetic Evidence of Probable Syphilis and Treponematoses Cases in the Brazilian Colonial Period**, v. 2018, p. 1-8, 10 out. 2018.

GURJÃO, Ludmilla. **Estudo Paleoparasitológico e Paleogenético do Sítio Arqueológico Pré-Colombiano Gruta Do Gentio II, Unai, Minas Gerais, Brasil**. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Rio de Janeiro, 2019.

HARPER, Kristin N. *et al.* On the Origin of the Treponematoses: A Phylogenetic Approach. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 1, e148, 15 jan. 2008.

HARPER, Kristin N. *et al.* The origin and antiquity of syphilis revisited: An Appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. **American Journal of Physical Anthropology**. Edição: 53 . Local: Wiley Periodicals, inc, 2011, p. 99-133.

HAWLEY, Kelly L. *et al.* Structural Modeling of the *Treponema pallidum* Outer Membrane Protein Repertoire: a Road Map for Deconvolution of Syphilis Pathogenesis and Development of a Syphilis Vaccine. **Journal of Bacteriology**, v. 203, n. 15, p e00082-21, ago. 2021.

HUDSON, E. H. TREPONEMATOSIS AND AFRICAN SLAVERY. **Brit. J. Vener Dis**, v. 40, n. 1, p. 43-52, mar. 1964.

HUDSON, E. H. Treponematoses and Man's Social Evolution. **American Anthropologist, New Series**, v. 67, n. 4, p. 885-901, ago. 1965.

JANKOWSKA, Lucyna. *et al.* Challenges in the Diagnosis of Tertiary Syphilis: Case Report with Literature Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, p. 16992, 17 set. 2022.

LAFOND, Rebecca e LUKEHART, Sheila. Biological Basis for Syphilis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 29-49, jan. 2006.

LIRYO, Andersen. A paleopatologia e o estudo das doenças no passado. **Revista M.**, v. 6, n. 11, p. 22-38, jan/jun. 2021.

LIU, Jun. *et al.* Cellular Architecture of *Treponema pallidum*: Novel Flagellum, Periplasmic Cone, and Cell Envelope as Revealed by Cryo Electron Tomography. **Journal of Molecular Biology**, v. 403, n. 4, p. 546-561, 5 nov. 2010.

LOPES, Célia Cristina Rodrigues. **As Mil Caras De Uma Doença - Sífilis Na Sociedade Coimbrã No Início Do Século XX: Evidências históricas e paleopatológicas nas Coleções Identificadas de Coimbra - ProQuest.** Disponível em:
<<https://www.proquest.com/openview/ca345cfd1dd3bb553d85976a65b52342/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>>. Acesso em: 1 jul. 2022.

MAJANDER, Kerttu. *et al.* Ancient Bacterial Genomes Reveal a High Diversity of *Treponema pallidum* Strains in Early Modern Europe. **Current Biology**, v. 30, n. 19, p. 3788-3803.e10, out. 2020.

MELO, Fernando Lucas de. *et al.* Syphilis at the Crossroad of Phylogenetics and Paleopathology. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, p. e575, 5 jan. 2010.

MONTIEL, Rafael. *et al.* Neonate Human Remains: A Window of Opportunity to the Molecular Study of Ancient Syphilis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e36371, 2 mai. 2012.

MIKALOVÁ, Lenka. *et al.* Human *Treponema pallidum* 11q/j isolate belongs to subsp. *endemicum* but contains two loci with a sequence in TP0548 and TP0488 similar to subsp. *pertenue* and subsp. *pallidum*, respectively. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 3, p. e0005434, 6 mar. 2017.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. *et al.* PALEOPARASITOLOGIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E NOVAS PERSPECTIVAS PARA OS ESTUDOS MICROBIOLÓGICOS. **Revista de Patologia Tropical**, v. 35, n. 2, p. 87-102, maio/ago. 2006.

PARK, Ki-ho. *et al.* Bone Involvement in Secondary Syphilis: A Case Report and Systematic Review of the Literature. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 41, n. 9, p. 532-537, set. 2014.

POGLIANI, Fabio e OLLHOFF, Rudiger. Etymologia: *Treponema*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, p. 1006, abr. 2021.

POWELL, Mary e COOK, Della. **The Myth of Syphilis.** Edição: 1ª. Gainesville, University Press of Florida, 2005.

RADOLF, Justin D.; TRAMONT, Edmund C.; SALAZAR, Juan C. **Syphilis (*Treponema pallidum*)** In: BENNETT, J.; DOLIN, R.; BLASER, M. **MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S Principles and Practice of Infectious Diseases**. Edição: 9ª. Philadelphia, Elsevier, 2019. p. 2865-2892e7.

RASKIN, David M. et al. Bacterial Genomics and Pathogen Evolution. **Leading Edge Review**, v. 124, n. 4, p. 703-714, 24 fev. 2006.

RÜHLI, Frank J.; GALASSI, Francesco M.; HAEUSLER, Martin. Palaeopathology: Current challenges and medical impact. **Clinical Anatomy**, v. 29, n. 7, p. 816–822, 31 mar. 2016.

SCHUENEMANN, Verena J. et al. Historic *Treponema pallidum* genomes from Colonial Mexico retrieved from archaeological remains. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006447, 21 jun. 2018.

SILVA, Lucélia. **Estudo de doenças infecciosas no período colonial brasileiro: abordagens paleoparasitológicas e paleogenéticas**. Tese (Doutorado em Ciências; Programa de pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz-Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

SILVA, Miriam. **Identificação e genotipagem de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* em amostras clínicas**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Aplicada) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

SPYROU, Maria A. et al. Ancient pathogen genomics as an emerging tool for infectious disease research. **Nature Reviews Genetics**, v. 20, p. 323-340, 5 abr. 2019.

TAMPA M. et al. Brief history of syphilis. **J Med Life**, v. 7, n. 1, 2014 Mar 15. p. 4-10.

VERONESI, Ricardo e FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. Edição: 5ª revista e atualizada. São Paulo, Atheneu, 2015.

ZUCKERMAN, Molly K. e MARTIN, Debra L. Paleoepidemiological and biocultural approaches to ancient disease: the origin and antiquity of syphilis. ZUCKERMAN, Molly K. e HARPER, Kristin N. **New Directions in Biocultural Anthropology**. Edição: 1. Local: John Wiley & Sons, Inc, 2016, p. 317-335.