

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS À SÍFILIS INTRA-
ÚTERO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

DANIELA GIRALDI MARYAMA OKANO

**Uberlândia
2022**

DANIELA GIRALDI MARYAMA OKANO

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS À SÍFILIS INTRA-
ÚTERO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof^o. Dr. Morun Bernardino Neto

Coorientadora: Prof^a. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira

**Uberlândia
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

O41e
2022

Okano, Daniela Girdi Maryama, 1978-
Evolução clínica das crianças expostas à sífilis intra-útero em um hospital universitário [recurso eletrônico] / Daniela Girdi Maryama Okano. - 2022.

Orientador: Morun Bernardino Neto.

Coorientadora: Daniela Marques de Lima Mota Ferreira

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.5339>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

I. Ciências médicas. I. Bernardino Neto, Morun, 1974-, (Orient.). II. Ferreira, Daniela Marques de Lima Mota, 1974-, (Coorient.) III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Glória Aparecida
Bibliotecária - CRB-6/2047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico N° 010/PPCSA				
Data:	24.08.2022	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	12012CSD003				
Nome do Discente:	Daniela Giraldi Maryama Okano				
Título do Trabalho:	Sífilis gestacional e evolução clínica das crianças expostas em um hospital universitário				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	1 - EPIDEMIOLOGIA DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA				

Reuniu-se no anfiteatro do Bloco 4K, Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Magda Regina Silva Moura (IMEPAC) e Marília Martins Prado Bonini (UFU) e Daniela Marques de Lima Mota Ferreira (UFU) co-orientadora em substituição ao professor Morun Bernardino Neto (USP) orientador da aluna.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **MAGDA REGINA SILVA MOURA, Usuário Externo**, em 24/08/2022, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do



[Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Marília Martins Prado Bonini, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/08/2022, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/08/2022, às 09:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3865581** e o código CRC **6BD5E720**.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniela Giraldi Maryama Okano

EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS À SÍFILIS INTRA-ÚTERO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Presidente da banca: Prof^ª. Dr^ª. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Prof^ª. Dr^ª. Marília Martins Prado Bonini

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof^ª. Dr^ª. Magda Regina Silva Moura

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC Araguari

Suplente: Prof(a) Dr(a): Lídia Mayrink de Barros

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Suplente: Prof(a) Dr(a): Mariana Gonçalves Gomes Tavalone

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC Araguari

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Marcelo, pelo apoio e incentivo diários na busca pelo conhecimento e crescimento pessoal. Obrigada por tornar mais leve minha caminhada!

Aos meus filhos, Rafael e Livia, por me ensinarem diariamente o significado do verdadeiro amor e pela compreensão nos momentos em que estive ausente.

À meus pais, Samito e Vera, em especial a minha mãe, pelo exemplo de fortaleza e dedicação.

À minha irmã, Amanda, pelo apoio e amizade.

Ao Jesse, vovô de coração do Rafael e da Livia, que sempre me apoiou e forneceu amparo nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

A Prof^ª. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah, pela liderança e incentivo à titulação. Obrigada por plantar a semente para que este projeto se tornasse realidade!

Ao Prof. Dr. Morun Bernardino Neto por me orientar neste trabalho.

À Prof^ª. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira pelo acolhimento no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade de fazer parte da equipe do Ambulatório de Infecções Congênitas, pela valiosa contribuição em todas as etapas deste projeto e pela amizade. Serei eternamente grata.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde que, mesmo diante das adversidades impostas pela pandemia, cumpriu com excelência sua missão.

Aos membros da Banca de Qualificação, Prof^ª. Dra. Ana Elisa Madalena Rinaldi e Prof^ª. Dra. Marília Martins Prado Bonini pelos comentários e correções que muito contribuíram para a conclusão dessa dissertação.

Aos membros da Banca de Defesa, Prof^ª. Dra. Magda Regina Silva Moura e Prof^ª. Dra. Marília Martins Prado Bonini por terem aceitado participar da defesa desta dissertação.

À Elvira Soares da Fonseca Borges, colaboradora do setor de arquivo e pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pela cordialidade e atenção prestadas durante o período de coleta de dados.

Às Prof^ª(s) Dra(s) Laura Balieiro e Luana Rossato pela análise estatística, revisão ortográfica e formatação primorosas.

Aos colegas de trabalho da Unidade Neonatal, pelo convívio diário e pelo apoio durante o período de execução do projeto.

Aos que me formaram médica, os professores da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto, UNAERP.

À 1ª turma de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto, pelo convívio fraternal durante toda a graduação.

Ao Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP, que me formou Pediatra.

Ao Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP, que me formou Neonatologista.

Aos meus familiares que, apesar da distância, sempre me apoiaram e me deram força para seguir.

À minha sogra, Valéria, pelo apoio ao longo desta jornada.

Aos meus amigos, que mesmo presentes ou distantes, nunca serão esquecidos, por fazerem parte da minha vida.

À Deus, pela presença constante em minha vida, e por me conduzir nos momentos de dificuldade.

RESUMO

Objetivo: Descrever as características sociodemográficas de parturientes com sífilis gestacional em um hospital universitário, avaliar o tratamento materno, a evolução clínica e o seguimento ambulatorial das crianças expostas a essa infecção.

Metodologia: Coorte retrospectiva realizada através da análise de prontuários de crianças expostas à sífilis, nascidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2015 a 2018. Foi elaborado questionário para avaliação de variáveis sociodemográficas maternas, hábitos de vida, número de consultas pré-natais, diagnóstico e tratamento de sífilis materna, dados sobre o momento parto, características dos recém-nascidos (RN), tratamento e seguimento ambulatorial. As mães foram divididas em 2 grupos de acordo com o tratamento: adequado e inadequado ou ausente. Os RN também foram divididos em 2 grupos de acordo com o diagnóstico: exposto à sífilis e sífilis congênita (SC).

Resultados: Foi observado aumento da prevalência de sífilis gestacional, além de maior número de casos de SC (66%) na população estudada. A ausência de vícios e o diagnóstico precoce da infecção na gestação foram associados a maiores chances de tratamento materno adequado (OR: 3,121; IC: 1,718-5,671) e do RN ser exposto à sífilis (OR: 3,704; IC: 1,971-6,959). RN com SC apresentaram menores peso ($2874,32 \pm 846,49$ x $3096,33 \pm 502,25$) e perímetro cefálico ($32,75 \pm 3,15$ x $33,92 \pm 1,51$) ao nascimento, menores boletins de Apgar 1º ($7,55 \pm 1,85$ x $8,04 \pm 1,06$) e 5º minutos ($8,68 \pm 1,46$ x $8,9 \pm 0,58$) e maiores tempos de internação (11 *versus* 3). Em relação ao seguimento ambulatorial, não foram vistas diferenças no número de consultas, idade de negatização do VDRL e propedêutica especializada, de acordo com o diagnóstico da criança.

Conclusão: Houve aumento da prevalência de sífilis gestacional no período estudado, sobretudo no grupo de mães com tratamento inadequado ou ausente. Paralelamente, houve aumento da incidência de SC. O diagnóstico tardio da infecção na gestação e a presença de vícios representaram risco para ocorrência de tratamento materno inadequado ou ausente e para ocorrência de SC. O tratamento inadequado ou ausente impactou negativamente nas condições de nascimento do RN e no peso ao nascer. Houve baixa adesão ao seguimento ambulatorial, sem diferença significativa nas variáveis analisadas. Assim, torna-se imprescindível a realização de assistência pré-

natal de qualidade, com diagnóstico precoce da infecção, tratamento e monitoramento efetivos, para redução dos eventos adversos relacionados à sífilis.

Palavras-chave: Doenças sexualmente transmissíveis; Infecções por treponema; Sífilis congênita; *Treponema pallidum*.

ABSTRACT

Objective: To describe the sociodemographic characteristics of parturients with gestational syphilis in a university hospital, to evaluate maternal treatment, clinical evolution and outpatient follow-up of children exposed to this infection.

Methodology: Retrospective cohort carried out through the analysis of medical records of children exposed to syphilis, born at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia, from 2015 to 2018. A questionnaire was developed to assess maternal sociodemographic variables, life habits, number of prenatal consultations, diagnosis and treatment of maternal syphilis, data on the moment of delivery, characteristics of newborns (NB), treatment and outpatient follow-up. Mothers were divided into 2 groups according to treatment: adequate and inadequate or absent. The newborns were also divided into 2 groups according to the diagnosis: exposed to syphilis and congenital syphilis (CS).

Results: An increase in the prevalence of gestational syphilis was observed, in addition to a greater number of cases of CS (66%) in the population studied. The absence of addictions and early diagnosis of the infection during pregnancy were associated with greater chances of adequate maternal treatment (OR: 3.121; CI: 1.718-5.671) and the NB being exposed to syphilis (OR: 3.704; CI: 1.971-6.959). NB with CS had lower weight (2874.32 ± 846.49 x 3096.33 ± 502.25) and head circumference (32.75 ± 3.15 x 33.92 ± 1.51) at birth, lower Apgar scores 1st (7.55 ± 1.85 x 8.04 ± 1.06) and 5th minutes (8.68 ± 1.46 x 8.9 ± 0.58) and longer hospital stays (11 versus 3). Regarding outpatient follow-up, no differences were seen in the number of consultations, age at which the VDRL was negative, and specialized workup, according to the child's diagnosis.

Conclusion: There was an increase in the prevalence of gestational syphilis during the study period, especially in the group of mothers with inadequate or absent treatment. At the same time, there was an increase in the incidence of SC. The late diagnosis of the infection during pregnancy and the presence of addictions represented a risk for the occurrence of inadequate or absent maternal treatment and for the occurrence of CS. Inadequate or absent treatment had a negative impact on the newborn's birth conditions and birth weight. There was low adherence to outpatient follow-up, with no significant difference in the variables analyzed. Thus, it is essential to provide quality prenatal care,

with early diagnosis of infection, effective treatment and monitoring, to reduce adverse events related to syphilis.

Keywords: Sexually transmitted diseases; Treponemal infections; Congenital syphilis; *Treponema pallidum*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1. Girolamo Fracastoro deu o nome à doença.....	21
Figura 2. Teoria Colombiana de surgimento da doença.....	22
Figura 3. A. Fritz Schaudinn – zoólogo alemão. B. Erich Hoffmann – dermatologista alemão.....	22
Figura 4. Gravura de John Sintelaer de 1709: tratamento da sífilis com mercúrio.....	23
Figura 5. <i>Treponema pallidum</i>	24
Figura 6. Cancro duro.....	25
Figura 7. A. Erupção cutânea acometendo região palmo plantar. B. Condiloma.....	26
Figura 8. Sífilis terciária.....	26
Figura 9. Microscópio de campo escuro.....	37
Figura 10. Pesquisa do agente em material corado.....	38
Figura 11. Teste rápido para sífilis.....	41
Figura 12. Testes imunológicos para diagnóstico de sífilis.....	41
Figura 13. Fluxograma para avaliação e manejo na maternidade das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis na gestação atual ou no momento do parto.....	43

ARTIGO

Figura 1. Fluxograma da coleta de dados.....	77
Figura 2. A. Número de casos de mulheres com sífilis gestacional de acordo com o tratamento materno (n=221). B. Incidência de diagnóstico de sífilis de recém-nascidos de mulheres com sífilis gestacional (n=221).....	78

LISTA DE QUADROS E TABELAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Quadro 1. Casos e taxas de detecção (por mil nascidos vivos) de gestantes com sífilis por ano de diagnóstico (Brasil 2005-2019).....	29
Quadro 2. Casos e taxas de detecção (por mil nascidos vivos) de sífilis congênita por ano de diagnóstico (Brasil 2005-2019).....	29
Quadro 3. Principais manifestações clínicas e laboratoriais da sífilis congênita.....	32
Quadro 4. Manifestações clínicas da sífilis congênita tardia.....	36
Quadro 5. Critérios para diagnóstico de sífilis congênita de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).....	45
Quadro 6. Exames complementares para diagnóstico de sífilis congênita.....	46
Quadro 7. Valores do exame líquórico em pacientes com suspeita de neurosífilis.....	48

ARTIGO

Tabela 1. Características sócio demográficas, hábitos de vida, gestacionais e relativos à sífilis de mulheres com sífilis gestacional de acordo com o tratamento materno (n=221).....	72
Tabela 2. Características dos recém-nascidos de acordo com o diagnóstico (n=221).....	74
Tabela 3. Regressão logística das características sociodemográficas, gestacionais, do parto e do seguimento ambulatorial de acordo com o tratamento materno e diagnóstico da criança (n=221).....	75
Tabela 4. Características do seguimento ambulatorial de acordo com o diagnóstico da criança (n=115).....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST/ ALT	Aspartato aminotransferase/ alanino-aminotransferase
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EQL	<i>Electrochemiluminescence</i>
FA	Fosfatase alcalina
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption</i>
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LP	Punção lombar
LVN	Limite de variação normal
MS	Ministério da Saúde
NAAT	Ampliação de ácidos nucleicos
NV	Nascidos vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RENAME	Relação nacional de medicamentos essenciais
RN	Recém-nascidos
RPR	<i>Rapid Test Reagin</i>
SC	Sífilis congênita
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TNT	Teste não treponêmico
TPHA	<i>Treponema pallidum hemagglutination test</i>
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Considerações iniciais	19
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Contextualização e breve histórico da sífilis	20
2.2 Agente etiológico	23
2.3 Formas de transmissão	24
2.4 Classificação clínica da sífilis	25
2.5 Epidemiologia da sífilis	27
2.6 Sífilis gestacional	30
2.7 Sífilis congênita	30
2.8 Métodos de diagnósticos de sífilis	36
2.8.1 Exames diretos	37
2.8.2 Testes imunológicos	38
2.9 Diagnóstico da sífilis na gestação	41
2.10 Diagnóstico da sífilis na criança	42
2.11 Tratamento da sífilis	48
2.11.1 Tratamento materno	48
2.11.2 Tratamento da criança	50
2.12 Prevenção da sífilis congênita	51
2.13 Seguimento ambulatorial	51
3. OBJETIVOS	53
3.1 Objetivo geral	53
3.2 Objetivos específicos	53
4. RESULTADOS	54
4.1 Artigo	54
5. PERSPECTIVAS FUTURAS	79
ANEXOS	89
ANEXO A - Comprovante de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).	89
APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados.	90

1. INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infecciosa de caráter sistêmico, exclusiva do ser humano, que apresenta evolução crônica, com estágios clínicos de gravidade variável quando não tratada (GUIMARÃES et al., 2018). Essa enfermidade é causada pelo *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas, cuja transmissão ocorre predominantemente por via sexual e vertical (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; HORVATH, 2011; BRASIL, 2020a). Até o momento, não existe vacina contra a doença e a infecção não confere imunidade protetora, podendo haver reinfeção sempre que houver nova exposição (MCINTOSH, 2020).

A evolução natural da doença caracteriza-se por períodos de atividade, com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, intercalados com períodos de latência, nos quais não se observa a presença de sinais ou sintomas da doença (JANIER et al., 2014; WHO, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma prevalência global de sífilis, em homens e mulheres, de 0,5%, podendo variar entre 0,1 e 1,6% (BRASIL, 2019). Na gestação, estima-se que a ocorrência da doença complique 1 milhão de gestações por ano no mundo, levando a mais de 300 mil mortes fetais e neonatais, colocando em risco de morte prematura mais de 200 mil crianças (CAVALCANTE et al., 2019; HUSSAIN; VAIDYA, 2022; MOURA; MELLO; CORREIA, 2015).

Nos últimos anos, os casos de sífilis na gestação apresentaram aumento crescente, e se configuram, atualmente, como uma epidemia, com incidência de 1,3/1000 nascidos vivos nas Américas e de até 6,5/1000 no Brasil (SOARES et al., 2017). As taxas de incidência de sífilis congênita (SC) também vêm aumentando nos últimos anos, com aumento expressivo nas taxas de mortalidade infantil (BRASIL, 2015b; TEIXEIRA et al., 2018; DOMINGUES; LEAL, 2016; BEZERRA et al., 2019).

Apesar do grande número de pessoas infectadas anualmente, o diagnóstico e o tratamento são de baixo custo e possuem pouca ou nenhuma dificuldade operacional (BRASIL, 2012).

O diagnóstico e o tratamento oportunos da sífilis na gestação são altamente eficazes e reduzem a transmissão vertical em até 97%, sendo os melhores resultados obtidos quando realizados antes da 24ª a 28ª semanas de idade gestacional, com mínimo risco de efeitos adversos ao feto (DOMINGUES; LEAL, 2016). A infecção congênita

tem sido diagnosticada em apenas 1 a 2% dos conceptos de mães tratadas adequadamente (BRASIL, 2020a).

A SC é o resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada para o seu concepto, por via transplacentária, ou mesmo durante o trabalho de parto e parto, através do contato direto do recém-nascido (RN) com lesões genitais maternas ativas. A probabilidade de infecção fetal depende de alguns fatores, como o estágio clínico da sífilis materna e a duração da exposição do feto à doença (BRASIL, 2015). A SC é classificada, de acordo com a época de surgimento das manifestações clínicas, em precoce e tardia, e as consequências podem ser graves, incluindo aborto, natimorto, morte perinatal, parto prematuro, comprometimento cognitivo, neurológico, motor, auditivo e visual (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2010).

Desta forma, a sífilis continua sendo um grande problema de saúde pública, pois apesar de ser totalmente prevenível, passível de cura e com pouco comprometimento para o concepto se a gestante for adequadamente tratada durante a gestação (MILANEZ; AMARAL, 2018), ainda é a segunda causa infecciosa mais comum de natimortos, sendo superada apenas pela malária e a segunda causa de abortamento no mundo, ficando atrás apenas das cromossomopatias (LAWN et al., 2016).

Assim, estudar o binômio mãe-filho acometidos por essa doença se faz de grande importância, uma vez que consequências graves e permanentes podem atingir a população. Identificar fatores de risco que impeçam ou dificultem o tratamento adequado é essencial para melhoria dos indicadores de saúde pública e consequente melhoria da saúde geral da população.

O presente estudo ocorreu no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), inaugurado em 26 de agosto de 1970, com o objetivo de atender às necessidades acadêmicas do curso de Medicina. Atualmente está inserido na Região Ampliada de Saúde Triângulo Norte, dispõem de 511 leitos e se tornou referência no atendimento hospitalar e ambulatorial de média e alta complexidade para 86 municípios do estado de Minas Gerais, abrangendo uma população que ultrapassa 3 milhões de pessoas. Além do serviço de urgência e emergência, conta com especialidades cirúrgicas e clínicas. Dentro das especialidades clínicas, presta serviços de atendimento ambulatorial de Pediatria, onde está inserido o Ambulatório de infecções congênitas,

que se destina ao atendimento de crianças expostas intra - útero a infecções passíveis de transmissão vertical, como a SC.

1.1 Considerações iniciais

A formatação desta dissertação segue o modelo alternativo estabelecido pelo Programa de Pós-Graduação e Pesquisa em Ciências Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, o qual determina que os resultados da dissertação sejam apresentados em formato de artigo científico.

A dissertação foi organizada nas seguintes seções: inicialmente, uma **Fundamentação Teórica** será apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na dissertação. Serão então elencados os **Objetivos** em que serão expostos os propósitos do estudo; os **Resultados**, que contemplam um artigo elaborado; a **Conclusão**, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo; as **Perspectivas**, nas quais serão apresentadas as expectativas para estudos futuros; e o **Pós-texto**, no qual estarão incluídos referências bibliográficas, anexos e apêndices.

O artigo intitulado ***“Sífilis gestacional e evolução clínica das crianças expostas em um hospital universitário”*** teve como objetivo descrever as características sociodemográficas de parturientes com sífilis gestacional atendidas em um hospital universitário, avaliar o tratamento materno para sífilis durante a gestação, a evolução clínica e o seguimento ambulatorial das crianças expostas a essa infecção. Este artigo será submetido para o periódico Revista de Saúde Pública (Fator de impacto = 2,106).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Contextualização e breve histórico da sífilis

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são causadas por diversos agentes etiológicos (vírus, bactérias, fungos e protozoários), sendo transmitidas, principalmente, por contato sexual e, de forma eventual, por via sanguínea (WORKOWSKI; BOLAN, 2015), transplante de órgãos sólidos (CORTES et al., 2006) e por inoculação acidental (WOODS, 2005; FRANCO et al., 2007).

Fatores como a influência sociocultural no comportamento sexual, pobreza, desigualdades de gênero e conflitos sociais são determinantes na ocorrência de casos de IST, estando além da governança de gestores de saúde (CARRET et al., 2004). O controle das IST no Brasil está em permanente transformação, requerendo protagonismo de todos os trabalhadores da saúde e compreensão da responsabilidade das diferentes instâncias do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2015a).

De grande incidência no Brasil e no mundo é a sífilis, infecção de caráter sistêmico, causada pela bactéria gram-negativa *T. pallidum*. Apresenta evolução lenta, alternando períodos assintomáticos e sintomáticos, com características histopatológicas, imunológicas e clínicas distintas (BRASIL, 2014). Trata-se de doença milenar, curável e exclusiva da espécie humana, que quando não tratada ou inadequadamente tratada, resulta em enfermidade crônica com sequelas irreversíveis, comprometendo o sistema nervoso, o aparelho cardiovascular, o aparelho respiratório e o aparelho gastrointestinal (STAMM, 2016).

A palavra sífilis apareceu pela primeira vez em 1530 no título de um poema do médico Girolamo Fracastoro (1483-1553), chamado “Syphilis Sive Morbus Gallicus”, que conta a história do pastor Syphilus, que foi punido por blasfêmia com uma nova doença, a sífilis (BAUMGARTNER; FULTON, 1935; ROTHSCHILD, 2005).



Figura 1. Girolamo Fracastoro deu o nome à doença.

Fonte: Google Imagens.

A origem da doença ainda não é bem estabelecida, sendo descritas duas hipóteses principais para o seu surgimento. A primeira, a hipótese Colombiana, defende que a sífilis teve sua origem na América, Novo Mundo, na região hoje conhecida como Haiti e República Dominicana, e foi introduzida na Europa, Velho Mundo, no final do século XV, pela tripulação de Cristóvão Colombo (GALL; LAUTENSCHLAGER; BAGHERI; 2016; TAMPA et al., 2014; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; ROTHSCHILD, 2005). A segunda hipótese, a pré - Colombiana, defende que a doença teve origem na África e foi carreada à Europa antes das viagens de Cristóvão Colombo a América (ORIEL, 1994; ROSE, 1997; SINGH; ROMANOWSKI, 1999; FENTON et al., 2008). Além dessas hipóteses, uma variante sugere que todas as treponematoses representam uma doença única, sendo a sífilis uma resposta adaptativa às condições sociais e ambientais da época. Entretanto, essa hipótese não é aceita por alguns estudiosos (FRITH, 2012; GALL; LAUTENSCHLAGER; BAGHERI; 2016).



Figura 2. Teoria Colombiana de surgimento da doença.

Fonte: Google Imagens.

Em 1905, Fritz Schaudinn e Erich Hoffmann descobriram, através de esfregaços de lesões de indivíduos com sífilis secundária realizados pelo método de Giemsa, que o *Treponema pallidum* era o agente etiológico da doença. Em 1906, o primeiro teste sorológico para sífilis foi proposto por Wassermann, Neisser e Bruck, baseado na detecção de anticorpos pela fixação de complemento, utilizando extratos de fígado de fetos com sífilis e, depois, com cardiolipina encontrada em coração bovino (WASSERMANN; NEISSER; BRUCK, 1906; SINGH; ROMANOWSKI, 1999; BIALYNICKI-BIRULA, 2009).



Figura 3. A. Fritz Schaudinn – zoólogo alemão. B. Erich Hoffmann – dermatologista alemão.

Fonte: Google Imagens.

Em relação ao tratamento da doença, várias foram as tentativas, incluindo utilização de mercúrio, arsênico, terapia induzida por febre através da inoculação de plasmódios e banhos quentes (SARTIN; PERRY, 1995; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006) até a descoberta da Penicilina em 1928, por Fleming (FLEMING, 1929).



Figura 4. Gravura de John Sintelaer de 1709: tratamento da sífilis com mercúrio.

Fonte: Google Imagens.

2.2 Agente etiológico

A bactéria *T. pallidum* subespécie *pallidum*, pertencente à ordem *Spirochaetales*, da família *Spirochaetaceae* e do gênero *Treponema*, foi descoberta por Schaudinn e Hoffman em 1905. Seu genoma é um cromossoma circular de 1.138.006 pares de bases com 1041 *open reading frames* (FRASER et al., 1998). Trata-se de uma bactéria gram-negativa microaerófila, medindo aproximadamente 0,2 micrômetros (μm) de diâmetro e 5 a 15 μm de comprimento, e até então não cultivada *in vitro* (BROOKS et al., 2013; KUBANOVA; RUNINA; DERYABIN, 2017). Em 2018, foi divulgado um estudo demonstrando o cultivo *in vitro* sustentado de *T. pallidum* por mais de seis meses, com manutenção da viabilidade, motilidade e infectividade do patógeno. O avanço no cultivo desse agente tem permitido a realização de estudos de fisiologia, genética, patologia, imunologia e susceptibilidade aos antimicrobianos do *T. pallidum* (EDMONDSON; HU; NORRIS, 2018). Esse agente apresenta grande

motilidade e habilidade de adesão celular, o que colabora em grande parte com a sua virulência. Possui baixa resistência ao meio ambiente, sendo sensível à ação de sabões e desinfetantes. Em superfícies úmidas, pode sobreviver por até 10 horas (EDMONDSON; HU; NORRIS, 2018). São micro-organismos de crescimento lento, pouco tolerantes ao oxigênio presente no ambiente e às elevadas temperaturas. Essas características podem explicar o motivo da transmissão eficiente necessitar contato pessoal próximo (GIACANI; LUKEHART, 2014; SENA et al., 2015).

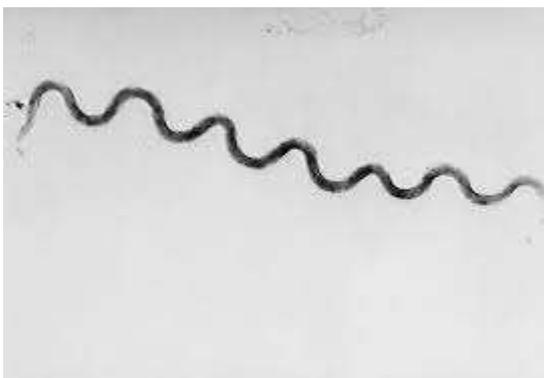


Figura 5. *Treponema pallidum*.

Fonte: Google Imagens.

2.3 Formas de transmissão

A transmissão da sífilis se dá principalmente por contato sexual, contudo, pode ser transmitida verticalmente para o feto durante a gestação e o parto (BRASIL, 2017a). A transmissão por transfusão sanguínea, embora possível, é rara, devido à triagem rigorosa das bolsas de sangue quanto à presença de agentes infecciosos, como o *T. pallidum*, e pelo pouco tempo de sobrevivência da bactéria fora do organismo humano, especialmente em baixas temperaturas, como as usadas para a conservação das bolsas de sangue (ADEGOKE; AKANNI, 2011).

A sífilis adquirida ocorre principalmente por transmissão sexual. O *T. pallidum* é inoculado na mucosa ou na pele através de pequenas lesões, durante o contato sexual. Após adentrar o epitélio, as espiroquetas multiplicam-se localmente, disseminando através da corrente sanguínea e dos vasos linfáticos para o restante do organismo (RADOLF et al., 2016). O risco de transmissão sexual é maior nos estágios iniciais da doença (fases primária e secundária) devido ao elevado número de espiroquetas nas lesões (HUSSAIN; VAIDYA, 2022).

A SC ocorre através da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada para seu conceito por via transplacentária ou através do contato direto do RN com lesões genitais maternas ativas no momento do parto (BRASIL, 2020a). A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer fase da gestação, sendo maior nos estágios iniciais da doença materna e quanto maior o tempo de exposição do feto ao agente etiológico intra-útero, podendo atingir taxas de transmissão de até 80% no final da gestação (BRASIL, 2022).

2.4 Classificação clínica da sífilis

A sífilis adquirida é classificada, de acordo com o tempo de evolução da doença, em recente, que ocorre até um ano de evolução, e tardia, mais de um ano de evolução. É ainda dividida ainda em 4 estágios, primário, secundário, latente (recente e tardio) e terciário. A evolução clínica da infecção, no entanto, pode ser alterada por alguns fatores, como o estado imunológico do hospedeiro e a administração de terapias antimicrobianas para outros patógenos, que podem ser efetivas contra o treponema. Dessa forma, o tempo de apresentação e os sinais e sintomas da doença podem variar de um indivíduo para outro (WAUGH, 2011).

No estágio primário, que ocorre após período médio de incubação de 3 semanas, a primeira manifestação clínica é o surgimento do cancro duro no local de inoculação. Trata-se de úlcera com borda regular e fundo limpo, indolor, rica em treponemas e acompanhada de linfadenopatia regional.



Figura 6. Cancro duro.

Fonte: Google Imagens.

O estágio secundário ocorre entre seis semanas a seis meses após a cicatrização do cancro e caracteriza-se pela ocorrência de sinais sistêmicos como febre baixa, mal estar, cefaleia, adinamia, além de erupção macular eritematosa difusa, não pruriginosa, acometendo inclusive região palmo plantar. Nesse estágio, observa-se surgimento dos condilomas planos, que são lesões verrucosas em dobras e região anogenital.



Figura 7. A. Erupção cutânea acometendo região palmo plantar. B. Condiloma.

Fonte: Google Imagens.

O estágio latente é dividido em recente (até 1 ano de infecção) e tardio (mais de 1 ano de infecção) e caracteriza-se pela ausência de sinais de sintomas da doença. Neste estágio, o diagnóstico se faz exclusivamente pela reatividade dos testes sorológicos.

O estágio terciário caracteriza-se pela ocorrência de lesões destrutivas e tumorações, muitas vezes incapacitantes, que surgem em decorrência do processo inflamatório gerado pela doença, acometendo pele, mucosas, ossos, sistema nervoso e cardiovascular. Pode aparecer entre dois a 40 anos depois do início da infecção, nos casos não tratados (BRASIL, 2015a).



Figura 8. Sífilis terciária.

Fonte: Google Imagens.

A SC é classificada, de acordo com o tempo de surgimento dos sinais e sintomas da doença, em precoce e tardia. A SC precoce é aquela cujos sinais e sintomas da doença surgem até o segundo ano de vida. Já na SC tardia, os sinais e sintomas da doença surgem após o segundo ano de vida.

2.5 Epidemiologia da sífilis

O Brasil, assim como muitos outros países do mundo, vem vivenciando uma situação de reemergência da doença, com aumento preocupante no número de casos, demonstrando necessidade de reforço às ações de vigilância, prevenção e controle da infecção (BRASIL, 2020a).

A OMS estimou prevalência mundial da sífilis de 19,9 milhões no ano de 2016, com incidência de 6,3 milhões de casos entre 15 e 49 anos de idade (ROWLEY et al., 2016). No ano de 2018, a taxa de incidência global de sífilis foi de 1,7 casos por 1.000 mulheres e 1,6 por 1.000 homens (OMS, 2018). Smolak e colaboradores (2018) realizaram uma meta-análise com estudos entre 1990 a 2016, incluindo 154 países. Os autores encontraram uma prevalência global média agrupada de sífilis de 1,11%. Ademais, encontraram uma média combinada de prevalência regional de sífilis em 3,04% para Região Africana, 0,97% para as Américas, 0,63% para Região do Mediterrâneo Oriental, 0,12% na Europa, 0,65% no Sudeste da Ásia e 1,27% no Pacífico Ocidental (SMOLAK et al., 2018). A sífilis é endêmica em países em desenvolvimento, e representa um evento raro em países mais ricos e desenvolvidos, embora nos últimos anos tenha havido um crescimento nas taxas de incidência em países da Europa e nos Estados Unidos (SMOLAK et al., 2018; NEWMAN et al., 2015; STAMM, 2015). No Brasil, foram notificados 917.473 casos de sífilis de 2010 a junho de 2021, sendo que, em 2020, foram diagnosticados 115.371 novos casos de sífilis adquirida, com uma taxa de detecção de 54,5 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2021).

A sífilis afeta cerca de um milhão de gestantes por ano no mundo, contribuindo com mais de 300 mil mortes fetais e neonatais e com a morte prematura de mais de 200 mil crianças (BRASIL, 2017b). No Brasil, as taxas de sífilis em gestantes, entre 2010 e 2018, aumentaram 6,1 vezes, passando de 3,5 para 21,4 casos por mil nascidos vivos. No período de 2005 a 2020, foram notificados no Sinan 449.981 casos de sífilis em gestantes, dos quais 45,3% eram residentes na região sudeste, 21% na região nordeste,

14,7% na região Sul, 10,3% na região Norte e 8,3% na região Centro-Oeste. No ano de 2020 foram diagnosticados aproximadamente 61.441 casos em gestantes, com taxa de detecção de 21,6/1.000 nascidos vivos; e mais de 22 mil casos de SC, com taxa de incidência de 7,7/1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2021). Esse aumento observado pode ser atribuído, em parte, à elevação nos números de testagem, decorrente da disseminação dos testes rápidos, mas também à diminuição do uso de preservativos, à redução na administração da penicilina na atenção básica e ao desabastecimento de penicilina, entre outros fatores (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b) (Quadro 1).

Da mesma forma, as taxas de incidência de SC vêm aumentando progressivamente desde 2010, tendo passado de 2,1 casos/1.000 nascidos vivos (NV) para 9,0 casos/1.000 NV (Quadro 2). De acordo com o Boletim Epidemiológico – Sífilis 2021, no ano de 2020 foram notificados 22.065 casos de SC (taxa de incidência de 7,7 por 1.000 NV) e 186 óbitos por SC (taxa de mortalidade de 6,5 por 100.000 NV) (BRASIL, 2021).

Quadro 1. Casos e taxas de detecção (por mil nascidos vivos) de gestantes com sífilis por ano de diagnóstico (Brasil 2005-2019).

Sífilis em gestantes	Total	2005-2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Casos	324.321	18.942	8.376	10.059	13.748	16.433	20.912	26.620	32.774	38.268	49.796	62,599	25,794
Taxa de detecção	-	-	2,9	3,5	4,7	5,7	7,2	8,9	10,9	13,4	17,0	21,4	-

Fonte: Adaptado de Brasil (2020b).

Quadro 2. Casos e taxas de detecção (por mil nascidos vivos) de sífilis congênita por ano de diagnóstico (Brasil 2005-2019).

Sífilis congênita em menores de 1 ano	Total	2005-2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Casos	214.891	46.676	6.042	6.949	9.493	11.635	13.973	16.311	19.647	21.254	24.933	26.219	11.759
Taxa de detecção	-	-	2,1	2,4	3,3	4,0	4,8	5,5	6,5	7,4	8,5	9,0	-

Fonte: Adaptado de Brasil (2020b).

2.6 Sífilis gestacional

A sífilis gestacional é uma doença de notificação compulsória desde 14 de julho de 2005 (Portaria nº 33). Pode apresentar consequências severas, como abortamento, prematuridade, natimortalidade, além de manifestações congênitas precoces e tardias da doença. Devido a elevada probabilidade de transmissão vertical, com desfechos negativos no feto e no RN, o Ministério da Saúde (MS) recomenda testagem precoce e frequente para sífilis na gestação, tratamento imediato da doença e acompanhamento sorológico rigoroso após o tratamento (BRASIL, 2020a).

A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer momento da gestação, sendo que gestantes com sífilis nos estágios primário e secundário transmitem mais a doença aos seus conceitos, pelo maior número de espiroquetas circulantes (GUINSBURG; SANTOS, 2010).

De acordo com as recomendações atuais do MS para rastreamento da sífilis gestacional, a testagem deve ocorrer na primeira consulta de pré-natal, ainda no primeiro trimestre, no início do terceiro trimestre, na internação para o parto e, em caso de aborto/natimorto ou história de exposição de risco/violência sexual (BRASIL, 2017a). Mães com cicatriz sorológica devem manter a rotina de testagem pré-natal, idealmente com realização de testes não treponêmicos, e seus RN devem ser testados ao nascimento (BRASIL, 2022).

O tratamento materno adequado na gestação reduz drasticamente a ocorrência da doença no feto e no RN, sendo os melhores resultados obtidos quando realizados antes da 24^a a 28^a semanas de idade gestacional, com mínimo risco de efeitos adversos ao feto (DOMINGUES; LEAL, 2016).

No entanto, apesar das recomendações vigentes, observa-se que muitas mulheres ainda chegam nas maternidades sem resultados sorológicos do pré-natal, necessitando assim de testes rápidos no momento do parto, impedindo que as ações preventivas da transmissão vertical sejam realizadas (MAGALHÃES et al., 2011).

2.7 Sífilis congênita

A SC é o resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada para o conceito por via transplacentária ou por contato direto do RN com lesões genitais maternas no momento do parto (GRIMPREL et al., 1991; NATHAN et al., 1993; QURESHI; JACQUES; REYES, 1993).

É uma doença prevenível, com mínimos riscos de desfechos desfavoráveis à criança se o tratamento materno for adequado e precoce durante a gestação, sendo sua ocorrência indicativa de falhas na assistência pré-natal (DOMINGUES et al., 2013).

É responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade, com elevadas taxas de abortamento, óbito fetal e morte neonatal (BRASIL, 2020b; LUMBIGANON et al., 2002). Na ausência de tratamento efetivo, 25% das gestações de mulheres infectadas não tratadas adequadamente resultarão em abortos no segundo trimestre ou óbito fetal; 11% das gestações resultarão em morte fetal; 13% em partos prematuros ou baixo peso ao nascer; além de pelo menos 20% de RN com sinais sugestivos de SC (hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, obstrução nasal e rinite serossanguinolenta e pneumonia) (BRASIL, 2017a).

A notificação compulsória é obrigatória desde 22 de dezembro de 1986 (Brasil. Portaria nº542/1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de dezembro de 1986, Seção 1, p. 19827), sendo que a maioria dos casos da doença ocorre por ausência de testagem materna para sífilis durante o pré-natal ou por tratamento inadequado ou ausente para sífilis na gestação (REYES et al., 1993; CADDY et al., 2011; LAGO et al., 2013).

Para fins de notificação epidemiológica, os RN são classificados ao nascimento, a partir do histórico de tratamento materno, em expostos à sífilis e SC. São considerados expostos à sífilis todos os RN de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal e adequadamente tratadas e que não apresentem sintomatologia da doença ao nascer. São considerados SC, todos os RN de mulheres diagnosticadas com sífilis no pré-natal, parto ou puerpério, não tratadas ou inadequadamente tratadas, independentemente da avaliação clínica e laboratorial ao nascimento (BRASIL, 2022).

A doença divide-se em SC precoce, quando as manifestações clínicas surgem até o 2º ano de vida e SC tardia, quando as manifestações aparecem após o 2º ano de vida da criança e, até o momento, não existe uma avaliação complementar que determine com precisão o diagnóstico da infecção na criança. Assim, o diagnóstico exige uma combinação de avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial (WOODS, 2009).

Todas as crianças nascidas de mães com testes reagentes para sífilis devem ser examinadas exaustivamente a procura de evidências clínicas da doença (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015). Na avaliação da criança exposta à sífilis, para exclusão da possibilidade de SC, o exame físico deve ser completamente

normal. O achado de qualquer sinal ou sintoma inclui a criança na classificação de SC sintomática, com necessidade de notificação compulsória, investigação complementar e tratamento imediato (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005).

Na SC, aproximadamente 60 a 90% dos RN são assintomáticos ao nascimento e apenas os casos mais graves apresentam sinais e sintomas da doença, cuja presença, ao nascimento, depende do momento da infecção intrauterina e do tratamento materno instituído na gestação (CAVALGANTI et al., 2019). Na ausência de tratamento adequado ao nascimento, dois terços dos RN desenvolverão sintomas em 3 a 8 semanas, podendo aparecer, menos frequentemente, após 3 a 4 meses (BRASIL, 2015b).

As principais manifestações clínicas e laboratoriais da SC precoce estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Principais manifestações clínicas e laboratoriais da sífilis congênita.

Gestacionais/perinatais	
Natimorto/ abortamento espontâneo	- Pode ocorrer em qualquer momento da gestação. - Desfecho em aproximadamente 40% dos RN infectados, com maior risco no primeiro trimestre de gestação.
Prematuridade (IG < 37 semanas)	
Baixo peso ao nascer (<2.500g)	
Hidropisia fetal não imune	
Placenta	- Grande, grossa, pálida; vilosite proliferativa focal; arterite endovascular e perivascular; imaturidade difusa ou focal das vilosidades.
Cordão umbilical	- Funisite necrotizante. Caracteriza-se por cordão umbilical edemaciado e inflamado, com listras vermelhas e azuladas em alternância com áreas esbranquiçadas.
Sistêmicas	
Febre	- Pode ser mais significativa em crianças nascidas de mães infectadas tardiamente na gestação.
Hepatomegalia	- Pode estar associada à hematopoiese extramedular ou hepatite. - Associada à icterícia e colestase. - Pode haver aumento de AST/ALT, FA, bilirrubina direta,

	alargamento do tempo de protrombina e espiroquetas visíveis em biópsia hepática.
Esplenomegalia	- Ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com hepatomegalia (não acontece isoladamente).
Linfadenomegalia generalizada	- O linfonodo pode ser de até 1cm, geralmente, não flutuante e firme.
Edema	- Causado por anemia/hidropisia fetal, síndrome nefrótica, desnutrição.
Mucocutâneas	
Rinite serossanguínea 	- Surge após a primeira semana de vida, em aproximadamente 40% dos casos. - A secreção contém espiroquetas e é infectante.
Fonte: Google Imagens.	
Rash maculopapular	- Aparece em 1 a 2 semanas após a rinite. - Lesões ovais, inicialmente vermelhas ou rosadas, evoluindo para coloração marrom-acobreada; podem estar associadas à descamação superficial, caracteristicamente, nas regiões palmar e plantar. Mais comuns na região glútea, costas, parte posterior das coxas e plantas. - As lesões contêm espiroquetas e são infectantes
Pênfigo sifilítico 	- Pode estar presente ao nascimento, desenvolvendo-se, mais frequentemente, nas primeiras 4 semanas de vida. - Erupções bolhosas disseminadas, preenchidas por fluido, que evoluem para descamação e eventual aparecimento de crostas. - O fluido vesicular contém espiroquetas e é infectante.
Fonte: Google Imagens.	
Condiloma lata	- Único ou múltiplo. - Lesões planas, verrucosas, úmidas ao redor da boca, narinas e ânus e outras áreas da pele em que há umidade ou

	<p>fricção.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Com frequência está presente sem qualquer outro sintoma associado. - As lesões contêm espiroquetas e são infectantes.
Icterícia	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperbilirrubinemia secundária à hepatite sífilítica e/ou hemólise.
Hematológicas	
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> - Período neonatal: hemolítica com teste de Coombs direto não reagente. - Pode persistir após tratamento efetivo. - Após 1 mês de idade, pode ser crônica e não hemolítica.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> - Algumas vezes, associada a sangramento, púrpura ou petéquias. - Ocorre em até 30% dos infectados. - Pode ser a única manifestação da infecção congênita.
Leucopenia e leucocitose	
Musculoesqueléticas	
Anormalidades ósseas	<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades mais comuns na SC precoce não tratada, surgindo em 70-100% dos casos. - Simétricas, acometendo, principalmente, ossos longos. - Mais comuns em membros inferiores. - Causam dor à movimentação ativa ou passiva dos membros, podendo levar à imobilidade do membro afetado.
Neurológicas	
Anormalidades no liquor	<ul style="list-style-type: none"> - VDRL reagente. - Aumento da celularidade e aumento da proteína em até 60% dos infectados.
Leptomeningite sífilítica aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Surge, geralmente, entre 3-6 meses. - Apresentação semelhante à da meningite bacteriana, mas com alterações líquóricas mais consistentes com meningite asséptica (predominância mononuclear). - Responde à terapêutica com penicilina.

Sífilis meningovascular crônica	<ul style="list-style-type: none"> - Surge a partir do fim do primeiro ano de vida. - Hidrocefalia, paralisia de nervo craniano, deterioração do desenvolvimento intelectual/ neuropsicomotor, infarto cerebral. - Curso prolongado.
Outros	
Pneumonia alba	- Opacificação completa de ambos os campos pulmonares ao raio X de tórax.
Síndrome nefrótica	- Manifesta-se como edema generalizado e ascite, entre 2-3 meses de idade.
Achados oculares	- Coriorretinite, catarata, glaucoma e uveíte.
Diversos	- Miocardite, pancreatite, inflamação e fibrose do trato gastrintestinal, podendo levar a síndrome de mal absorção e diarreia.

Nota: AST/ ALT: aspartato aminotransferase/alanino-aminotransferase; FA: fosfatase alcalina.

Fonte: Adaptado de Brasil (2015); Cooper e Sanchez (2018); Brasil (2015).

Na SC tardia, as manifestações clínicas estão relacionadas a inflamação cicatricial ou persistente da infecção precoce e caracterizam - se pela formação de gomas sífilíticas em diversos tecidos. Surgem em aproximadamente 40% das crianças nascidas de mulheres não tratadas para sífilis na gestação. Algumas manifestações podem ser prevenidas com o tratamento nos primeiros 3 meses de vida (STAMOS; ROWLEY, 1994), porém, manifestações como ceratite intersticial, surdez neurossensorial e articulações de Clutton, podem ocorrer e progredir, mesmo com terapêutica adequada ao nascimento (OKSALA, 1957; RODIN, 1961; KARMODY; SCHUKNECHT, 1966).

As manifestações clínicas da SC tardia estão listadas no quadro 4.

Quadro 4. Manifestações clínicas da sífilis congênita tardia.

Características	Manifestações
Faciais  Fonte: Google Imagens.	Fronte olímpica, nariz em sela, hipodesenvolvimento maxilar, palato em ogiva.
Orofaringeas  Fonte: Google Imagens.	Dentes de Hutchinson (incisivos medianos deformados, molares em amora).
Oftalmológicas	Ceratite intersticial, coriorretinite, glaucoma secundário, atrofia óptica.
Auditivas	Perda auditiva sensorial.
Cutâneas	Rágades (fissuras periorais e perinasais), gomas.
Neurológicas	Atraso no desenvolvimento, comprometimento intelectual, hidrocefalia, crise convulsiva, atrofia do nervo óptico, paresia juvenil.
Esqueléticas	Tíbia em sabre, sinal de Higoumenakis (alargamento da porção esternoclavicular da clavícula), juntas de Clutton (artrite indolor), escápula escafoíde.

Fontes: Adaptado de Hollier et al., 2001; OMS, 2017; Rawstron et al., 2001; Kollmann; Dobson, 2011; Chakraborty; Luck, 2008; Robinson, 2009; Silva et al., 2009.

2.8 Métodos de diagnósticos de sífilis

Os métodos disponíveis para o diagnóstico de sífilis são os exames diretos e os testes imunológicos. A escolha do método depende do estágio clínico da doença. Assim, nas fases sintomáticas, é possível a realização de exames diretos, enquanto os testes

imunológicos podem ser utilizados tanto na fase sintomática quanto na fase de latência (BRASIL, 2022).

2.8.1 Exames diretos

Os exames diretos realizam a pesquisa ou detecção do *T. pallidum* em amostras de exsudato seroso de lesões ativas, biópsia de tecidos e aspirado de linfonodos (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; LUO; XIE; XIAO, 2021; THEEL; KATZ; PILLAY, 2020). São exemplos de exames diretos a microscopia em campo escuro, a microscopia com pesquisa direta em material corado e a ampliação de ácidos nucleicos (NAAT).

A microscopia em campo escuro apresenta alta sensibilidade e especificidade. Trata-se de exame com bom desempenho diagnóstico e baixo custo, porém requer equipe técnica treinada e experiente além de microscópio específico com condensador de campo escuro, sendo a sensibilidade do teste dependente da expertise do profissional (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; WHO, 2016). O resultado positivo confirma infecção ativa e o resultado negativo pode ocorrer devido ao número de *T. pallidum* insuficiente na amostra, devido a lesão estar próxima à cura natural ou devido à realização de tratamento.



Figura 9. Microscópio de campo escuro.

Fonte: Google Imagens.

A microscopia com pesquisa direta em material corado tem sido pouco utilizada no Brasil. Apresenta baixa sensibilidade e especificidade para o *T. pallidum*, além de utilizar técnicas mais complexas (THEEL; KATZ; PILLAY, 2020). No que diz respeito à marcação em lâmina de *T. pallidum* com fluoróforos, a escassez dos insumos

comercialmente disponíveis para uso em diagnóstico *in vitro* afetou significativamente a disponibilidade dessa técnica na investigação de sífilis no Brasil e no mundo (RATNAM, 2005). Um resultado positivo confirma a infecção e um resultado negativo pode significar pequeno número de espiroquetas na amostra, lesão próxima a cura ou realização de tratamento, dificultando a visualização do agente.

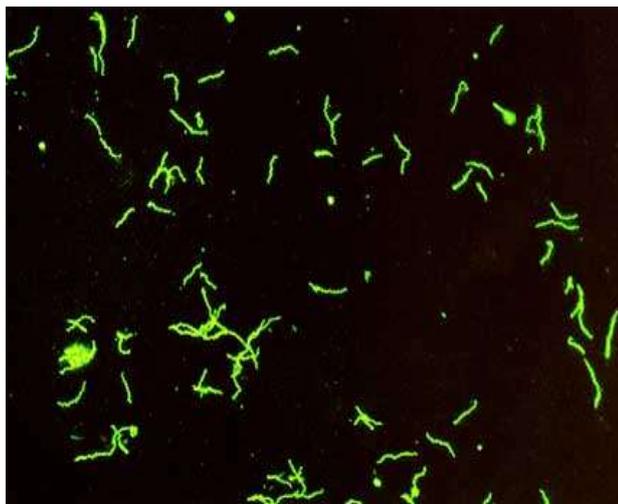


Figura 10. Pesquisa do agente em material corado.

Fonte: Google Imagens.

A ampliação de ácidos nucleicos (NAAT) apresenta melhor sensibilidade na análise de exsudato das lesões, em comparação com análise de outros materiais. No Brasil, já existem NAAT registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a investigação de *T. pallidum* em úlceras genitais, os quais estão em análise para incorporação ao SUS (GASPAR et al., 2021).

2.8.2 Testes imunológicos

Os testes imunológicos são os mais utilizados na prática clínica para o diagnóstico de sífilis. Dividem-se em treponêmicos e não-treponêmicos.

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos produzidos contra os componentes celulares do *T. pallidum*. A detecção se dá por meio da utilização de lisados completos de *T. pallidum* ou antígenos treponêmicos recombinantes na composição dos reagentes desses testes (HENA-O-MARTÍNEZ; JOHNSON, 2014; RATNAM, 2005). São específicos e são os primeiros a se tornarem reagentes após a infecção aguda, sendo importantes para a confirmação diagnóstica. Permanecem

reagentes por toda a vida em 85% dos casos, mesmo após o tratamento adequado, não sendo indicados para monitoramento da resposta ao tratamento devido a falta de correlação entre a titulação dos anticorpos e a atividade da doença (JANIER et al., 2014; WHO, 2016). Por serem os primeiros testes imunológicos a se tornarem reagentes, são os mais indicados para o início da investigação da doença. Assim, para o diagnóstico de sífilis, é recomendado o uso de testes treponêmicos que detectam anticorpos totais (IgG e IgM), pois, diferentemente de outros agravos, a utilização de testes que detectam isoladamente anticorpos IgM não são úteis como marcadores de infecção recente. Essa limitação se justifica porque, no diagnóstico de sífilis adquirida, os anticorpos IgM são detectados tanto como primeira resposta imune humoral pós-infecção quanto durante o período latente e em pacientes com doença tardia (JANIER et al., 2021). São exemplos de testes treponêmicos: testes de hemaglutinação e aglutinação passiva (TPHA, do inglês *Treponema pallidum Haemagglutination Test*); teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs, do inglês *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*); quimioluminescência (EQL, do inglês *Electrochemiluminescence*); ensaio imunoenzimático indireto (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*); testes rápidos (imunocromatográficos). Os testes usados para a detecção de IgM incluem o imunoensaio enzimático (EIA) IgM, *immunoblotting* e o teste de IgM de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes. Esses testes também apresentam limitações para o diagnóstico de SC. Apesar dos anticorpos IgM serem detectados em mais de 80% dos RN sintomáticos, os dados sobre os assintomáticos permanecem limitados (PEELING; HTUN, 2004). A IgM na SC tardia raramente é detectável e frequentemente leva a falsos negativos (AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH, 2015; CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018). Também foi sugerido que a detecção de IgM por si só é inadequada para o diagnóstico de SC, uma vez que a resposta imunológica leva tempo para se desenvolver em RN e pode ser diminuída com o tratamento precoce (BROMBERG; RAWSTRON; TANNIS, 1993). Assim, na criança, a combinação de testes que detectam IgM com um teste sorológico não treponêmico quantitativo, como o RPR ou o VDRL pode ser de valor diagnóstico quando o título do lactente é 4 vezes maior que o materno (COOPER; SANCHEZ, 2018; PEELING; HTUN, 2004). Recentemente, Kelly, Hendry e Norton (2020) avaliaram a utilidade do teste de sífilis EIA IgM no diagnóstico e tratamento de sífilis. Os autores destacaram o baixo valor da

sorologia IgM no manejo diagnóstico da SC e completaram que a utilização de dados sorológicos maternos e históricos de tratamento seriam ferramentas mais adequadas na identificação dos RN de risco para SC, ao invés do resultado isolado do EIA de sífilis IgM.

Os testes não treponêmicos são de baixo custo e detectam anticorpos anticardiolipina IgM e IgG não específicos para *T. pallidum*. A cardiolipina consiste em material liberado pelas células humanas danificadas em decorrência da sífilis, e também pelo treponema durante a sua destruição no organismo (LUO; XIE; XIAO, 2021). Permitem a realização de análise qualitativa e quantitativa, sendo úteis para o monitoramento da resposta ao tratamento e como controle de cura (BRASIL, 2020a; LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; WORKOWSKI; BOLAN, 2015). Os testes qualitativos indicam a presença ou ausência de anticorpos na amostra. Já os quantitativos permitem a realização da titulação de anticorpos. A titulação é obtida por meio de diluições seriadas, e o resultado descrito corresponde ao valor da última diluição que apresente reatividade no teste. Assim, a queda do título em 4 titulações (2 diluições), é indicativo de sucesso terapêutico. É importante ressaltar que podem haver variações na reatividade da amostra entre os diferentes testes não treponêmicos utilizados, devido às particularidades das suspensões antigênicas utilizadas em cada teste (JANIER et al., 2021; LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995). Uma amostra testada utilizando testes de fabricantes ou plataformas distintas poderá apresentar variação de título em mais ou menos uma diluição no resultado final, sem que isso signifique erro. Essa variação também pode ocorrer em função da subjetividade da leitura desses testes, que dependem do olhar do profissional que os realiza (JANIER et al., 2021; LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995). Exemplos de testes não treponêmicos com metodologia de floculação: VDRL (do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*), RPR (do inglês *Rapid Test Reagin*) e TRUST (do inglês *Toluidine Red Unheated Serum Test*). Esses testes podem apresentar resultados falso-reagentes, uma vez que os anticorpos anticardiolipina detectados não são produzidos exclusivamente como consequência da sífilis, mas também em decorrência de outros agravos que levam igualmente à destruição celular. Geralmente, os resultados falso-reagentes apresentam títulos com diluições inferiores a 1:4 e devem ser investigados quando descartado o diagnóstico de sífilis (JANIER et al., 2021).



Figura 11. Teste rápido para sífilis.

Fonte: Google Imagens.

2.9 Diagnóstico da sífilis na gestação

Na gestação, o diagnóstico de sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de infecção recente. A testagem para sífilis deve ocorrer na primeira consulta de pré-natal, ainda no primeiro trimestre, no início do terceiro trimestre, na internação para o parto e, em caso de aborto/natimorto ou história de exposição de risco/violência sexual (BRASIL, 2017a).

Com o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo de um resultado reagente no teste inicial, utiliza-se a combinação de um teste treponêmico com um teste não treponêmico para o diagnóstico da doença. Em casos de testes divergentes, um terceiro teste deve ser realizado, obrigatoriamente treponêmico, e com metodologia diferente do treponêmico utilizado no primeiro teste (BRASIL, 2020a). Abaixo, fluxograma de testes imunológicos para o diagnóstico de sífilis:



Figura 12. Testes imunológicos para diagnóstico de sífilis.

*O diagnóstico de sífilis não estará confirmado quando houver presença de cicatriz sorológica, ou seja, persistência de resultados reagentes nos testes treponêmicos e/ou

não treponêmicos com baixa titulação após o tratamento adequado, afastada a possibilidade de reinfecção.

Fonte: Adaptado de DCCI/SVS/MS.

2.10 Diagnóstico da sífilis na criança

Na criança, o diagnóstico de SC pode ser difícil, uma vez que 60 a 90% dos RN são assintomáticos. Isso inviabiliza a realização de exames diretos, que utilizam amostras frescas obtidas a partir de lesões cutâneas. Além disso, a interpretação dos testes sorológicos deve ser cautelosa, uma vez que os anticorpos maternos detectados em testes treponêmicos e não treponêmicos podem ser transferidos passivamente por via transplacentária ao concepto, dificultando a interpretação dos resultados. Assim, o diagnóstico nessa população específica exige uma combinação entre avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial (BRASIL, 2022).

As crianças nascidas de mães que apresentaram diagnóstico de sífilis na gestação ou no momento do parto, deverão passar por uma avaliação clínica rigorosa ao nascimento, com realização de exames complementares, a depender do tratamento materno e da presença de sintomas. O fluxograma abaixo contempla a avaliação e propedêutica inicial, de acordo com as recomendações do MS.

Se teste rápido não reagente e ausência de infecção por sífilis: sem necessidade de condutas para a gestante e a criança.
Se teste rápido reagente*: avaliar histórico de tratamento de sífilis na gestante.

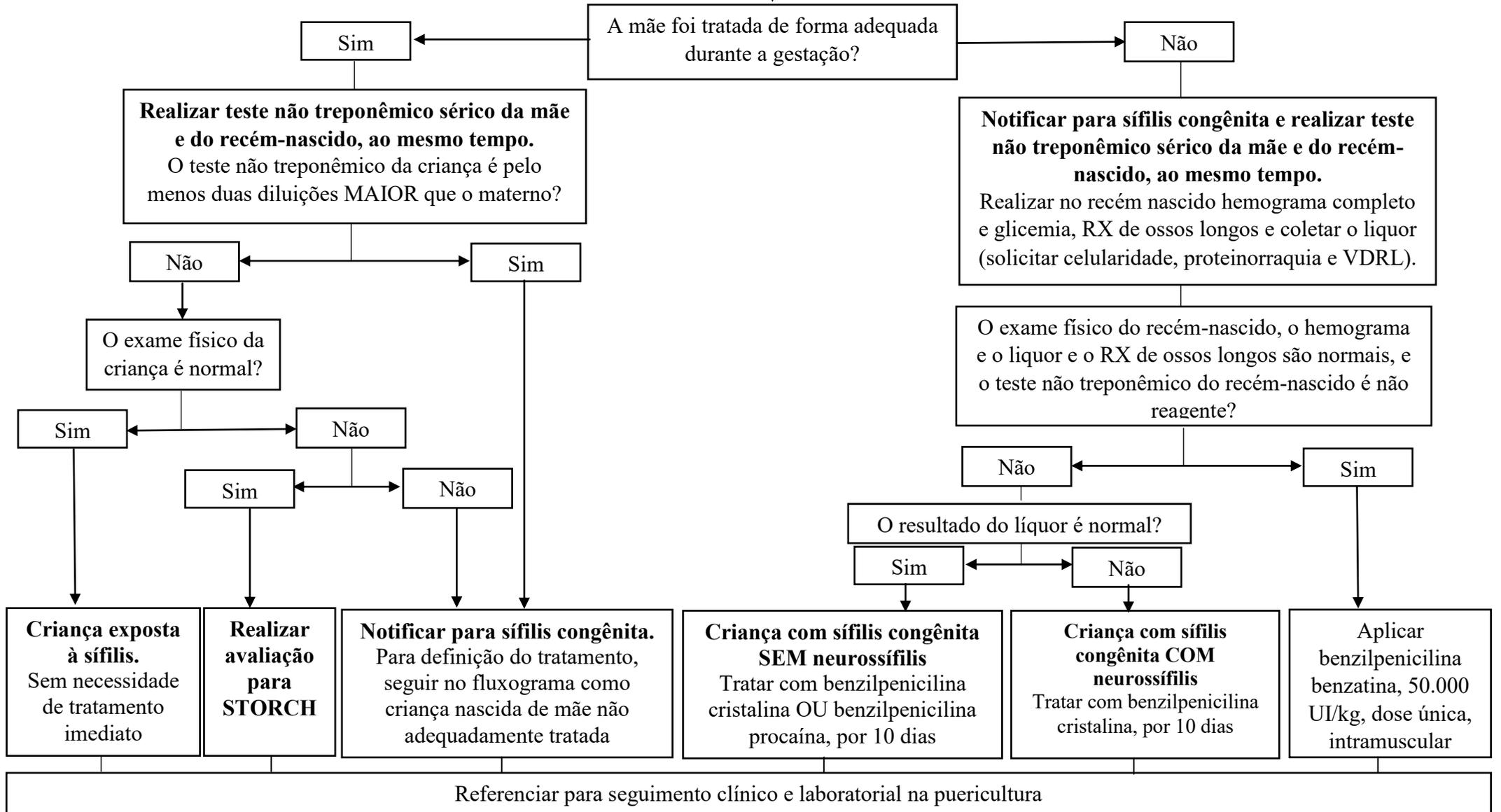


Figura 13. Fluxograma para avaliação e manejo na maternidade das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis na gestação atual ou no momento do parto.

Legenda: TNT = Teste não treponêmico periférico.

*Realizar TNT em sangue periférico em todos recém-nascidos de mãe com teste rápido e/ou TNT reagente no momento do parto, independentemente de tratamento prévio realizado.

Fonte: Adaptado de DCCI/SVS/MS.

Para o diagnóstico de SC, algumas classificações são propostas. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), estabeleceu alguns critérios para o diagnóstico de SC, conforme apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Critérios para diagnóstico de sífilis congênita de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).

Critérios laboratoriais para diagnóstico
Demonstração de <i>Treponema pallidum</i> por qualquer um dos seguintes: - Microscopia de campo escuro de lesões, fluidos corporais ou secreção nasal neonatal, ou; - PCR ou outros métodos moleculares diretos equivalentes de lesões, secreção nasal neonatal, cordão umbilical ou material de autópsia, ou; - Imuno-histoquímica ou coloração especial (por exemplo, coloração com prata) de lesões, secreção nasal neonatal, cordão umbilical ou material de autópsia.
Definição de casos
Provável
Uma criança cuja mãe teve sífilis não tratada ou tratada inadequadamente* no momento do parto, independentemente dos sinais na criança, ou
Um bebê ou criança que tenha um teste não treponêmico reativo para sífilis (VDRL, PR ou métodos equivalentes) e qualquer um dos seguintes: - Evidência de SC no exame físico; - Evidência de SC em radiografias de ossos longos; - VDRL de LCR reativo; - Contagem elevada de leucócitos no LCR ou proteína do LCR (em um LP não traumático e sem qualquer outra causa).
Confirmado
Qualquer caso confirmado laboratorialmente de acordo com os critérios laboratoriais acima.

Nota: PCR: reação em cadeia da polimerase; VDRL: laboratório de pesquisa de doenças venéreas; RPR: reagina plasmática rápida; LCR: líquido cefalorraquidiano; LP: punção lombar; CDC: Centros dos Estados Unidos para Controle e Prevenção de Doenças.

Fonte: Adaptado de Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Sífilis (*Treponema pallidum*) 2018 Definição de Caso. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/>.

O MS, em 1990, adotando os critérios diagnósticos para SC desenhados pelo *Centers for Disease Control* (1988), e os ratificando em 2004, considerou os seguintes parâmetros para classificação dos casos:

1) Sífilis Congênita Confirmada: isolamento do *T. pallidum* em lesão, placenta, cordão umbilical ou material de necropsia;

2) Sífilis Congênita Provável: A) Recém-nascido, independentemente das manifestações clínicas, cuja mãe seja positiva para sífilis e que o tratamento tenha sido ausente ou inadequado durante a gestação ou, mesmo que tratada, tenha tido reposta imunológica inadequada e/ou parceiro não tratado; B) Recém-nascido com teste não-treponêmico positivo e pelo menos uma alteração clínica;

3) Neurosífilis: VDRL do líquido positivo, independentemente do valor do VDRL sérico. Alterações na celularidade e/ou no perfil bioquímico líquido, acompanhadas de VDRL sérico positivo, independentemente do VDRL do líquido.

A propedêutica complementar na SC tem como objetivo detectar as alterações decorrentes do acometimento multissistêmico da espiroqueta, após liberação na circulação fetal (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005). O quadro 6 resume as principais alterações encontradas na SC.

Quadro 6. Exames complementares para diagnóstico de sífilis congênita.

Hemograma completo	Pode detectar anemia, leucopenia, leucocitose e plaquetopenia. A hemólise pode estar acompanhada de crioglobulinemia, formação de complexos imunes e macroglobulinemia. Esse quadro pode durar semanas e costuma não ser responsivo à terapêutica.
Provas de função hepática	Pode haver alteração da transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e da transaminase glutâmica pirúvica (TGP), bilirrubinas e albumina.

Estudo líquórico	O acometimento do sistema nervoso pode ocorrer em 60 % dos casos. Podem ser encontradas 1 de 3 alterações: VDRL no liquor reagente, Pleocitose e Hiperproteinorraquia
Neuroimagem	A neuroimagem deve ser realizada nas crianças que apresentam alterações líquóricas persistentes (VDRL reagente, proteinorraquia ou celularidade).
Raio X de tórax	No raio X de tórax, a descrição clássica é a opacificação completa de ambos os campos pulmonares (pneumonia alba). No entanto, com o advento da penicilina, é mais comum encontrar infiltrado difuso envolvendo todos os campos pulmonares.
<p data-bbox="300 943 663 972">Radiografia de ossos longos</p>  <p data-bbox="228 1641 536 1671">Fonte: Google Imagens.</p>	As alterações radiológicas características envolvem metáfises e diáfises de ossos longos (tíbia, fêmur e úmero), podendo ser encontradas em até 75 a 100% das crianças infectadas. Justifica-se a realização dessa avaliação por imagem nos casos suspeitos de SC, tendo em vista que, em cerca de 4 a 20% dos RN assintomáticos infectados, as imagens radiológicas representam a única alteração. As anormalidades características vistas na radiografia de ossos longos são, geralmente, simétricas, com as extremidades inferiores sendo mais afetadas do que as superiores. As lesões podem ser dolorosas e resultar em fraturas subepifisárias, com deslocamento de epífises e pseudoparalisia do membro afetado.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2015b; Brasil, 2005.

O acometimento do sistema nervoso central está presente em até 60% dos casos de SC, podendo ocorrer de forma sintomática ou assintomática, sendo a primeira mais provável. Até o momento, não existe um teste de referência considerado padrão ouro

para o diagnóstico de neurosífilis. Dessa forma, é necessária uma correlação entre achados clínicos, alterações líquóricas e detecção de anticorpos não treponêmicos no líquido (LARSEN; STEINER; RUDOLPH, 1995; WHO, 2016). A reatividade do teste não treponêmico em amostra líquórica estabelece o diagnóstico de neurosífilis, porém, a ausência de reatividade não exclui. A contaminação do líquido com sangue, em casos de acidente de punção, pode levar a resultados de testes não treponêmicos falso reagentes (MARRA, 2020). Para avaliação do exame líquórico do RN, consideram-se valores normais e valores sugestivos de neurosífilis os apresentados no Quadro 7 (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005). A sensibilidade e a especificidade de VDRL reagente no líquido cefalorraquidiano (LCR), pleocitose e elevação de proteínas é de 53 e 90%, 38 e 88% e 56 e 78%, respectivamente (COOPER; SÁNCHEZ, 2018).

Quadro 7. Valores do exame líquórico em pacientes com suspeita de neurosífilis.

Parâmetro	LCR normal (pré-termo)	LCR normal (a termo)	LCR sugestivo de sífilis no RN	LCR sugestivo de sífilis em crianças >28 dias
Leucócitos	9±8 céls/mm ³ (LVN: 0-29 céls/mm ³)	8±7 céls/mm ³ (LVN: 0-32 céls/mm ³)	>25 céls/mm ³	>5 céls/mm ³
Proteínas	115mg/dL (LVN: 65-150mg/dL)	90mg/dL (LVN: 20-170mg/dL)	>150mg/dL	>40mg/dL
VDRL	Não reagente	Não reagente	Reagente	Reagente

Nota: LCR: líquido cefalorraquidiano; LVN: limite de variação normal.

Fonte: Adaptado de Brasil (2018).

2.11 Tratamento da sífilis

2.11.1 Tratamento materno

A benzilpenicilina benzatina é o fármaco de escolha para o tratamento da sífilis, sendo a única droga com eficácia documentada na gestação e na prevenção da transmissão vertical da doença (BRASIL, 2007). Até o momento não há evidências de resistência do *Treponema pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005). Um estudo realizado na China evidenciou que cada semana de atraso

no tratamento materno aumenta o risco de transmissão vertical da doença em 127% (QIN et al., 2014). Segundo levantamento técnico realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS – Conitec, a possibilidade de reação anafilática à administração de penicilina benzatina é de 0,002% (BRASIL, 2015b). Dessa forma, gestantes com alergia comprovada, após testes de sensibilidade, devem ser dessensibilizadas e posteriormente tratadas com penicilina. Qualquer tratamento, além da penicilina, realizado na gestação, é considerado inadequado, devendo ser realizada a notificação, investigação e o tratamento adequado da criança logo após seu nascimento (BRASIL, 2007).

O esquema terapêutico utilizado depende do estágio clínico da doença. Assim, na sífilis recente, a posologia recomendada é de 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo). Na sífilis tardia, a posologia recomendada é de 7,2 milhões UI, IM, sendo 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana por 3 semanas. Na neurosífilis, o esquema recomendado é Benzilpenicilina potássica/cristalina 18-24 milhões UI, 1x/ dia, EV, por 14 dias (BRASIL, 2015b). O intervalo entre as doses deve ser de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso o intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deverá ser reiniciado (WHO, 2016).

A fim de se evitar situações críticas de desabastecimento, como a vivenciada entre os anos de 2014 a 2016, e como medida de garantia de acesso, a penicilina benzatina passou a ser componente estratégico na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME), com aquisição centralizada pelo MS (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2022), com sua compra e distribuição tendo como base de cálculo o número de casos notificados de sífilis adquirida e sífilis em gestantes.

Como parte do monitoramento do tratamento da sífilis gestacional, está a avaliação da resposta imunológica materna, através da realização de teste não treponêmico mensal. Assim, considera-se resposta imunológica adequada o teste não treponêmico não reagente ou uma queda na titulação em duas diluições em até seis meses para sífilis recente e queda na titulação em duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia (ROMANOWSKI et al., 1991; TONG et al., 2013; CLEMENT et al., 2014; WORKOWSKI; BOLAN, 2015; ZHANG et al., 2017). Ainda neste contexto, o tratamento das parcerias sexuais é imprescindível como medida de interrupção da cadeia de transmissão da doença, eliminando os riscos de reinfecção na gestação (BRASIL, 2020a).

A persistência de resultados reagentes em testes não treponêmicos após o tratamento adequado e com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições, quando descartada nova exposição de risco no período analisado, é chamada de “cicatriz sorológica”, não caracterizando falha terapêutica. Por outro lado, o aumento da titulação em duas diluições ou mais deve ser considerado como reinfecção e deverá ser retratado (BRASIL, 2020a).

2.11.2 Tratamento da criança

A penicilina é o único agente antimicrobiano sabidamente efetivo para o tratamento da SC e a realização do tratamento dentro dos primeiros três meses de vida é capaz de prevenir algumas manifestações clínicas da doença. Entretanto, manifestações como ceratite intersticial e deformidades ósseas, podem ocorrer ou progredir, a despeito da terapia adequada (CAVALCANTE et al., 2019; BRASIL, 2005).

O esquema terapêutico a ser utilizado depende da combinação entre sintomas clínicos da doença, testes sorológicos e propedêutica complementar. Na presença de neurosífilis, devido às evidências de menores níveis de penicilina procaína no liquor, é recomendado o uso de benzilpenicilina potássica/cristalina (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005).

De acordo com o MS, os esquemas terapêuticos propostos para tratamento da criança estão abaixo descritos:

- **Sífilis congênita na ausência de neurosífilis:** Benzilpenicilina procaína 50.000 UI/kg, intramuscular, uma vez ao dia, por 10 dias ou Benzilpenicilina potássica/cristalina 50.000 UI/kg, endovenosa, de 12/12h na primeira semana de vida, e de 8/8h após a primeira semana de vida, por 10 dias.
- **Neurosífilis:** Benzilpenicilina potássica/cristalina 50.000 UI/kg, endovenosa, de 12/12h na primeira semana de vida, e de 8/8h após a primeira semana de vida, por 10 dias.
- **Sífilis congênita em criança com avaliação clínica e com propedêutica complementar normal:** Benzilpenicilina benzatina 50.000 UI/kg, intramuscular, dose única.

Até o momento, não há evidências científicas suficientes sobre a eficácia do uso da ceftriaxona no tratamento de SC, portanto, reforça-se que essa medicação poderá ser utilizada como alternativa somente em situações de indisponibilidade das

benzilpenicilinas potássica (cristalina) e procaína (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

A única situação em que não é necessário nenhum tipo de tratamento é a da criança nascida assintomática cuja mãe foi adequadamente tratada na gestação e cujo teste não treponêmico é não reagente ou reagente com titulação menor do que, igual a ou até uma diluição maior do que a materna. Essas crianças são consideradas expostas a sífilis, não são notificadas na maternidade, mas devem ser acompanhadas na atenção básica, com seguimento clínico e laboratorial (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2005).

2.12 Prevenção da sífilis congênita

A medida mais efetiva para redução da transmissão vertical da doença é impedir o contágio materno. Porém, na impossibilidade de evitar a doença na gestação, algumas medidas podem minimizar os riscos de transmissão fetal, como garantia de acesso aos cuidados pré-natais precocemente, com número mínimo de 6 consultas, realização de primeira testagem para sífilis ainda no 1º trimestre, instituição de tratamento precoce e adequado para a gestante e suas parcerias, seguimento sorológico mensal com atenção quanto ao risco de reinfecção e documentação do tratamento em caderneta pré – natal, para adequado manejo do RN na maternidade (BRASIL, 2006).

2.13 Seguimento ambulatorial

É essencial garantir o acompanhamento ambulatorial de todas as crianças expostas à sífilis, excluída ou não a possibilidade da doença em uma avaliação inicial, na perspectiva de que possam desenvolver sinais ou sintomas tardiamente, independentemente da primeira avaliação e/ou do tratamento realizado na maternidade (BRASIL, 2022).

Assim, independentemente do diagnóstico ao nascimento, exposição a sífilis ou SC, deve-se realizar um monitoramento clínico rigoroso quanto ao surgimento de sinais e sintomas sugestivos da doença, além do monitoramento laboratorial. Esse seguimento pode ser realizado na atenção básica, sendo a propedêutica a ser realizada dependente do diagnóstico da criança (BRASIL, 2022).

Nas crianças expostas à sífilis, deve se prosseguir com a realização de teste não treponêmico nas idades de 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento laboratorial após dois testes não reagentes consecutivos. Espera-se que os resultados do

teste não treponêmico declinem aos três meses de idade, negativando aos seis meses, nos casos em que a criança não tiver sido infectada. A partir dessa idade, se não houver achados clínicos e laboratoriais, exclui-se o diagnóstico de SC. Se no seguimento ocorrer elevação de títulos em duas diluições ou persistência da titulação aos 6 meses de idade, a criança deverá ser investigada, submetida à coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR), tratada para SC com benzilpenicilina potássica (cristalina) por 10 dias e notificada à vigilância (BRASIL, 2020a).

Nas crianças com SC, da mesma forma que nas expostas à sífilis, deve-se realizar teste não treponêmico com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento laboratorial após dois testes não reagentes consecutivos. Espera-se que os resultados do teste não treponêmico declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses de idade, caso a criança tenha sido adequadamente tratada. Porém, a resposta imunológica pode ser mais lenta nas crianças tratadas após um mês de idade. Idealmente, o exame deve ser feito pelo mesmo método e no mesmo laboratório. A realização do teste treponêmico aos 18 meses não é obrigatória. Entretanto, a positividade no teste treponêmico após os 18 meses idade (quando desaparecem os anticorpos maternos transferidos passivamente no período intrauterino), confirma o diagnóstico de SC. Por outro lado, um resultado não reagente não exclui o diagnóstico, sobretudo nos casos em que a criança foi tratada precocemente. Toda criança com teste treponêmico reagente após 18 meses de idade e que não tenha histórico de tratamento prévio deverá passar por avaliação completa, receber tratamento e ser notificada como caso de SC, excluída a possibilidade de transmissão por via sexual. Além da avaliação sorológica acima descrita, crianças com SC deverão passar por avaliação oftalmológica, audiológica e neurológica semestrais até a idade de 2 anos e punção líquórica semestral, em caso de alteração em exame inicial (BRASIL, 2022).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características sociodemográficas de parturientes com sífilis gestacional atendidas em um hospital universitário, avaliar o tratamento materno para sífilis durante a gestação, a evolução clínica e o seguimento ambulatorial das crianças expostas intra-útero a essa infecção.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as condições de nascimento, idade gestacional, dados antropométricos ao nascer, alterações clínico laboratoriais, auditivas, oftalmológicas, tratamento instituído ao nascimento e o tempo de internação, de acordo com o diagnóstico da criança;
- Avaliar a relação do tratamento materno para sífilis gestacional e do diagnóstico da criança com os fatores sociodemográficos maternos, hábitos de vida e época do diagnóstico de sífilis gestacional;
- Avaliar a relação do tratamento materno para sífilis gestacional e do diagnóstico da criança com a idade gestacional, peso e perímetro cefálico ao nascimento e realização de seguimento ambulatorial;
- Avaliar o número de consultas ambulatoriais, a realização de propeidêutica complementar, a perda de seguimento e a idade à alta ambulatorial, de acordo com o diagnóstico da criança.

4. RESULTADOS

4.1 Artigo

EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS À SÍFILIS INTRA - ÚTERO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Daniela Giraldi Maryama Okano^{1*}, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira², Morun
Bernardino Neto³

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Contato: +55 34 99105-9320. E-mail: dgiraldiokano@gmail.com

²Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Contato: +55 34 99971-8620. E-mail: dani.marques.ped@hotmail.com

³Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Contato: +55 12 31595316. E-mail: morun@usp.br

*Autor correspondente: dgiraldiokano@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever as características sociodemográficas de parturientes com sífilis gestacional em um hospital universitário, avaliar o tratamento materno, a evolução clínica e o seguimento ambulatorial das crianças expostas a essa infecção.

Metodologia: Coorte retrospectiva realizada através da análise de prontuários de crianças expostas à sífilis, nascidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2015 a 2018. Foi elaborado questionário para avaliação de variáveis sociodemográficas maternas, hábitos de vida, número de consultas pré-natais, diagnóstico e tratamento de sífilis materna, dados sobre o momento parto, características dos recém-nascidos (RN), tratamento e seguimento ambulatorial. As mães foram divididas em 2 grupos de acordo com o tratamento: adequado e inadequado ou ausente. Os RN também foram divididos em 2 grupos de acordo com o diagnóstico: exposto à sífilis e sífilis congênita (SC).

Resultados: Foi observado aumento progressivo da prevalência de sífilis gestacional, além de aumento progressivo de casos de SC (66%) na população estudada. A ausência de vícios e o diagnóstico precoce da infecção na gestação foram associados a maiores chances de tratamento materno adequado (OR: 3,121; IC: 1,718-5,671) e do RN ser exposto à sífilis (OR: 3,704; IC: 1,971-6,959). RN com SC apresentaram menores peso ($2874,32 \pm 846,49$ x $3096,33 \pm 502,25$) e perímetro cefálico ($32,75 \pm 3,15$ x $33,92 \pm 1,51$) ao nascimento, menores boletins de Apgar 1º ($7,55 \pm 1,85$ x $8,04 \pm 1,06$) e 5º minutos ($8,68 \pm 1,46$ x $8,9 \pm 0,58$) e maiores tempos de internação (11 *versus* 3). Em relação ao seguimento ambulatorial, não foram vistas diferenças no número de consultas, idade de negatificação do VDRL e propedêutica especializada, de acordo com o diagnóstico da criança.

Conclusão: Houve aumento da prevalência de sífilis gestacional no período estudado, sobretudo no grupo de mães com tratamento inadequado ou ausente. Paralelamente, houve aumento da incidência de SC. O diagnóstico tardio da infecção na gestação e a presença de vícios representaram risco para ocorrência de tratamento materno inadequado ou ausente e para ocorrência de SC. O tratamento inadequado ou ausente impactou negativamente nas condições de nascimento do RN e no peso ao nascer. Houve baixa adesão ao seguimento ambulatorial, sem diferença significativa nas variáveis analisadas. Assim, torna-se imprescindível a realização de assistência pré-

natal de qualidade, com diagnóstico precoce da infecção, tratamento e monitoramento efetivos, para redução dos eventos adversos relacionados à sífilis.

Palavras-chave: Doenças sexualmente transmissíveis; Infecções por treponema; Sífilis congênita; *Treponema pallidum*.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Apresenta evolução crônica, afetando diversos órgãos, incluindo pele e mucosas¹. Pode ser transmitida pelas vias sexual (sífilis adquirida) e vertical (sífilis congênita)².

A sífilis congênita (SC) ocorre quando a gestante infectada transmite a doença ao seu concepto intra útero, por via transplacentária, ou pelo contato direto do recém-nascido (RN) com lesões genitais maternas ativas no momento do parto^{3,4}.

A doença ainda é um grave problema de saúde pública mundial, apesar de métodos diagnósticos de baixo custo e tratamento eficaz desde a década de 1950 e constitui fator determinante no aumento dos indicadores de morbimortalidade materna e perinatal⁵.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, anualmente, 1,5 a 1,85 milhões de mulheres grávidas estejam infectadas com sífilis no mundo, e metade delas tenham filhos com resultados adversos⁶. No Brasil, a notificação compulsória em gestantes foi instituída em 2005, através da Portaria nº 33⁷. Segundo dados do Datasus, entre 2011 a 2017, houve aumento do número de casos de sífilis gestacional de 13.303 para 40.311. O Ministério da Saúde (MS) atribuiu taxas mais altas de sífilis materna, em parte, devido a melhoria dos métodos de vigilância epidemiológica e à expansão da distribuição de testes rápidos⁸.

Em 2020, foram notificados 61.127 casos de sífilis gestacional no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com taxa de detecção de 20,8 casos por 1.000 nascidos vivos (NV)⁸. A taxa de incidência de SC foi de 8,2 por 1.000 NV, enquanto que a taxa de mortalidade por SC foi de 5,9 óbitos por 1.000 NV⁸. Em Minas Gerais, a taxa de incidência de SC foi superior à nacional (8,7 casos por 1.000 NV)⁸.

Devido a elevada probabilidade de transmissão vertical, com desfechos negativos no feto e no RN, o MS recomenda testagem precoce e frequente para sífilis na gestação, tratamento imediato e acompanhamento sorológico rigoroso após tratamento.

O tratamento materno na gestação reduz drasticamente a ocorrência da infecção fetal, sendo utilizado como critério para classificação do RN em exposto a sífilis ou SC.

Diante desse contexto, há necessidade de melhor compreensão do perfil epidemiológico da sífilis gestacional e da SC e, portanto, o presente estudo apresentou como objetivo descrever o cenário sociodemográfico de parturientes com sífilis

gestacional atendidas em um hospital universitário, avaliar o tratamento materno, a evolução clínica e o seguimento ambulatorial das crianças expostas a essa infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada e considerações éticas

Foi realizada uma coorte retrospectiva, através da análise de dados de prontuários médicos de crianças nascidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), expostas à sífilis, no período de 2015 a 2018.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFU (protocolo número 4.653.551). Por se tratar de estudo retrospectivo, com dados obtidos através de prontuários, em período anterior à pesquisa, não foi necessário Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para o estudo crianças nascidas no HC-UFU, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2018, cujas mães apresentaram sífilis na gestação.

Foram excluídas crianças cujas mães apresentaram diagnóstico de cicatriz sorológica para sífilis, aquelas com registros incompletos dos dados em prontuários e crianças cujas mães apresentaram diagnóstico inconclusivo para sífilis (Figura 1).

Coleta de dados

Para a coleta de dados, um questionário estruturado foi utilizado. Foram coletados: variáveis sociodemográficas maternas (idade, escolaridade, estado civil), hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas), realização de pré-natal, além de dados sobre o diagnóstico de sífilis materna (época do diagnóstico, medicamento utilizado para tratamento, resposta imunológica, reinfeção). Também foram coletados dados sobre o momento parto, idade gestacional, boletim de Apgar, peso ao nascer, perímetro cefálico, avaliação clínica inicial, tratamento do RN e seguimento ambulatorial.

Para o diagnóstico de sífilis gestacional, foi utilizado a combinação de um teste não treponêmico com um teste treponêmico positivos, conforme recomendação do MS.

Em caso de testes divergentes, um terceiro teste treponêmico, com metodologia diferente, foi realizado, para definição do diagnóstico materno.

Foi considerado prematuro todo RN com idade gestacional compreendida entre 22 semanas completas e 36 semanas e 6 dias.

A definição de microcefalia foi baseada na curva Intergrowth 21st, sendo considerada como a medida do perímetro cefálico abaixo de 2 desvios padrões da curva (abaixo de Z score - 2).

Baixo peso ao nascer foi caracterizado como peso de nascimento abaixo de 2500g.

Divisão dos grupos

As mães foram divididas em 2 grupos de acordo com o tratamento: adequado (realizaram tratamento adequado para sífilis na gestação) e inadequado ou ausente (realizaram tratamento para sífilis de forma inadequada ou não o fizeram).

O tratamento materno para sífilis foi considerado adequado quando realizado com penicilina benzatina, iniciado até 30 dias antes do parto, com esquema terapêutico de acordo com o estágio da doença, respeitado o intervalo entre as doses de até 14 dias e avaliado o risco de reinfecção, caracterizado como aumento de duas diluições no teste não treponêmico (VDRL), após realização de tratamento. Além disso, foi necessário apresentar resposta imunológica adequada, considerada como queda nos valores de VDRL em pelo menos duas diluições em seis meses (sífilis recente) ou em doze meses (sífilis tardia)⁹.

Os RN também foram divididos em 2 grupos de acordo com o diagnóstico: exposto à sífilis e SC.

Foi considerado exposto a sífilis todo RN de mulher diagnosticada com sífilis durante o pré-natal e adequadamente tratada, que apresentou VDRL sérico menor ou igual ao materno, na ausência de sintomas sugestivos da doença. Foi considerado SC todo RN de mulher diagnosticada com sífilis no pré-natal, parto ou puerpério, não tratada ou tratada de forma inadequada, independentemente da propedêutica complementar ao nascimento.

Análise estatística

O cálculo do n da amostra foi realizado no software G power, utilizando o teste X^2 (Goodness-of-fit tests: contingency tables), sendo o tamanho amostral calculado de 220 indivíduos. Considerou-se um tamanho de efeito médio (0,30), α err prob de 0,05 e power ($1-\beta$ err prob) de 0,95.

As análises estatísticas foram realizadas usando o *software* SPSS versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). A normalidade dos dados foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foi usado para amostras independentes para comparar os grupos de acordo com o tratamento materno e a exposição da criança. O teste de Qui-quadro de Pearson foi usado para comparar variáveis de proporção. Modelos de regressão logística foram usados para prever a razão de chances para categorias de variáveis sociodemográficas, gestacionais e do parto de acordo com o tratamento materno e a exposição da criança. Os resultados foram expressos como Odds Ratio com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Foram avaliados 221 prontuários de crianças nascidas entre 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2018, cujas mães tiveram sífilis gestacional. Conforme apresentado na figura 2, houve um aumento da prevalência de sífilis gestacional no período analisado, sendo mais importante no grupo de mulheres com tratamento inadequado ou ausente.

As características das mulheres com sífilis gestacional de acordo com o tratamento realizado estão descritas na tabela 1. Foi encontrada maior ocorrência de tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas, além de menor escolaridade no grupo de mães com tratamento inadequado ou ausente. No grupo de mães com tratamento adequado, o diagnóstico de sífilis gestacional foi mais precoce e a penicilina benzatina foi a droga utilizada com maior frequência. Ainda neste grupo e seguindo as recomendações do MS², houve respeito ao intervalo entre as doses de até 14 dias, o início do tratamento ocorreu até 30 dias antes do parto, a resposta imunológica foi adequada e houve menor ocorrência de reinfecção na gestação em comparação com o grupo de tratamento inadequado ou ausente.

As características dos RN de mães com sífilis gestacional de acordo com o diagnóstico são apresentadas na tabela 2. Dos 221 RN analisados, 146 foram

diagnosticados com SC (66%) e 75 foram expostos a sífilis (34%). Os RN com SC apresentaram menores idades gestacionais ($38,09 \pm 3,89$ x $39,07 \pm 1,55$, $p < 0,001$), menores boletins de Apgar de 1º ($7,55 \pm 1,85$ x $8,04 \pm 1,06$) e 5º minutos ($8,68 \pm 1,46$ x $8,9 \pm 0,58$), menores peso ($2874,32 \pm 846,49$ x $3096,33 \pm 502,25$) e perímetro cefálico ($32,75 \pm 3,15$ x $33,92 \pm 1,51$) ao nascimento, além de maiores tempos de internação (11 x 3) em comparação com os expostos à sífilis. Em relação ao tratamento instituído, a penicilina cristalina foi a droga utilizada com maior frequência no grupo SC (55,5%). Apenas 4 RN foram tratados com ceftriaxone, sendo 3 deles com SC.

Em relação ao tratamento materno e o diagnóstico da criança, a doença foi notificada em 100% dos RN de mães com tratamento inadequado ou ausente ($n=138$), conforme orientação do MS. No grupo de mães com tratamento adequado ($n=83$), a transmissão vertical da doença ocorreu em 8 pacientes (9,6%), sendo verificado presença de sintomas clínicos e VDRL sérico menor ou igual ao materno em 3 RN, VDRL sérico acima do materno em duas ou mais diluições em 2 RN (assintomáticos ao nascer) e VDRL sérico acima de uma diluição do materno em 3 RN (1 criança apresentou coriorretinite). Neste grupo, a infecção materna ocorreu no primeiro trimestre em 62,5% dos casos e houve reinfecção na gestação em 1 caso (12,5%) (dados não apresentados nos gráficos e tabelas).

No que diz respeito às manifestações clínicas, a maioria dos RN com SC foi assintomática ao nascer (80,1%). Foi observada ocorrência de plaquetopenia em 6 RN, hepatoesplenomegalia em 3 RN, colestase em 9 RN, alteração ocular em 2 RN (1 catarata, 1 coriorretinite), pênfigo palmo plantar em 1 RN e 5 RN apresentaram teste não-treponêmico (VDRL) positivo no liquor. Três RN apresentaram mais de uma alteração (dados não apresentados nos gráficos e tabelas).

No presente estudo, 19 RN com SC não realizaram tratamento, sendo 14 deles devido a divergência no diagnóstico pela equipe assistencial e 5 devido a óbito. Dos 14 pacientes não tratados, 7 (50%) realizaram acompanhamento ambulatorial e apresentaram VDRL negativo no seguimento. Essa divergência diagnóstica também ocorreu entre os pacientes expostos à sífilis, de tal forma que 34 RN foram tratados. A divergência ocorreu pela interpretação equivocada da resposta imunológica materna após o tratamento para sífilis. Assim, foram considerados expostos a sífilis, RN cujas mães apresentaram queda de apenas 1 diluição no teste não treponêmico. Da mesma

forma, foram considerados com SC, RN cujas mães apresentaram queda de 2 diluições no teste não treponêmico, com elevação de apenas 1 diluição no pós-parto.

A análise de regressão logística das características sociodemográficas, gestacionais, do parto e do seguimento ambulatorial de acordo com o tratamento materno e o diagnóstico da criança está apresentada na tabela 3. Foi observado que mulheres que não apresentaram vícios (OR: 3,121; IC 95%: 1,718 – 5,671) e aquelas que tiveram diagnóstico precoce da infecção na gestação (1º trimestre) (OR: 2,474; IC 95%: 1,690 – 3,622) tiveram maiores chances de apresentar tratamento adequado e os RN tiveram maiores chances de serem expostos à sífilis. Por fim, RN com diagnóstico de SC tiveram maiores chances de nascerem com baixo peso (OR: 2,287; IC 95%: 1,067 – 4,897).

As características do seguimento ambulatorial de acordo com o diagnóstico da criança são apresentadas na tabela 4. Não foram encontradas diferenças significativas para as variáveis analisadas de acordo com os grupos (exposto à sífilis x SC). Das 115 crianças que iniciaram o seguimento ambulatorial, 33 eram expostas (28,7%) e 82 tinham o diagnóstico de SC (71,3%). Houve perda de seguimento ambulatorial de 65,2%. Com relação ao teste treponêmico aos 18 meses, 26 crianças (22,6%) o realizaram, sendo 08 expostas e 18 com SC. Nenhuma delas apresentou resultado positivo.

Foram registrados 9 óbitos de RN de mães com sífilis gestacional no período estudado, sendo 1 criança excluída do estudo devido ao registro incompleto dos dados em prontuário. Dos 8 prontuários avaliados, todos os RN apresentaram SC. A causa *mortis* atribuída foi relacionada à imaturidade extrema e suas complicações em 6 RN e a sepse e cardiopatia em 2 (dados não apresentados nos gráficos e tabelas).

DISCUSSÃO

No período analisado, foi observado um aumento da prevalência de sífilis gestacional, principalmente de mulheres com tratamento inadequado ou ausente. Paralelamente a isso, houve um aumento da incidência de SC. Esses dados são corroborados por outros trabalhos realizados na mesma região¹⁰, no Brasil¹¹⁻¹³ e no mundo¹⁴, que descreveram um aumento no número de casos de sífilis gestacional e de SC nos últimos anos. Essa análise de tendência temporal é preocupante pelo aumento

progressivo de casos da doença, mas também pode estar relacionado à melhoria dos métodos de vigilância epidemiológica e à ampliação da testagem rápida para sífilis⁸.

No presente estudo, fatores como a presença de vícios e o diagnóstico tardio da infecção na gestação foram associados a maior chance de realização de tratamento inadequado ou ausente e também para o diagnóstico de SC. No grupo de mães com tratamento inadequado ou ausente, foi observado menor nível de escolaridade e menor mediana do número de consultas pré-natais. Mesquita et al.¹⁵ (2019) também demonstraram situações de vulnerabilidade das pacientes com sífilis que influenciaram de alguma forma seu tratamento, como, por exemplo, a utilização de drogas ilícitas e o não entendimento da gravidade da doença pela baixa escolaridade. Da mesma forma, Domingues e Leal¹⁶ (2016) encontraram que, quanto menor a escolaridade da mulher, maior a ocorrência de sífilis e de SC.

É bem documentado que a realização de um tratamento inadequado ou a ausência do mesmo na gestação está associado com elevado risco de transmissão vertical, variando de 49 a 80%¹⁷. Entretanto, Lima et al.¹⁸ (2013) encontraram que 14% dos filhos de mães adequadamente tratadas apresentaram SC. Dados do MS apontaram que a infecção também ocorre em 1 a 2% dos conceptos de mães adequadamente tratadas². O presente estudo mostrou que a doença ocorreu em 9,6% dos RN cujas mães foram adequadamente tratadas. Segundo a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo¹⁹, os principais fatores que determinam a probabilidade de transmissão vertical são o estágio da sífilis materna e a duração da exposição do feto à infecção. Além disso, o tratamento materno realizado antes de 24 a 28 semanas de gestação está associado a melhores resultados, com redução das taxas transmissão vertical¹⁶. Um estudo realizado na China evidenciou que o risco de transmissão vertical da doença é de apenas 1,6% quando o tratamento materno é iniciado entre 13 e 24 semanas de gestação e que a cada semana de atraso no tratamento aumenta o risco de SC em 127%²⁰. Metanálise realizada por Bezerra et al.²¹ (2019) demonstrou que o diagnóstico e o tratamento da sífilis no terceiro trimestre apresentaram desfecho gestacional similar aos das gestantes que não receberam tratamento.

Observou-se que a maior parte dos RN com SC foram assintomáticos ao nascer (80,1%). Entretanto, apresentaram menor idade gestacional, menores notas no boletim de Apgar, menor peso e perímetro cefálico ao nascimento. Feliz et al.²² (2016) também encontraram que a maioria dos RN de mães com sífilis não apresentaram alterações ao

nascimento e outros estudos demonstraram proporções mais elevadas de prematuridade e baixo peso ao nascer nos RN com SC^{19,23,24}. Araújo et al.²⁵ (2020), em um estudo realizado em Fortaleza, cujo desfecho foi a ocorrência de prematuridade em gestantes com sífilis, encontraram taxas de prematuridade superiores às estimadas para gestantes em geral no Brasil (15,3% versus 7,7% a 11,1%).

O tratamento da SC é mais complexo quando comparado à sífilis materna e envolve aumento do tempo de internação, como demonstrado nesse estudo, bem como a realização de exames onerosos, o que pode acarretar danos individuais, familiares e custos adicionais ao sistema de saúde^{8,26}. A penicilina é a droga de escolha para o tratamento, em esquemas padronizados que variam desde a aplicação de dose única de penicilina benzatina até doses diárias de penicilina procaína e/ou cristalina por um período de dez dias, em função dos achados clínicos e laboratoriais²⁶. Com isso, esse estudo observou que o esquema mais utilizado foi a penicilina cristalina, e poucos casos receberam ceftriaxone, pois houve um período de desabastecimento da penicilina, devido à indisponibilidade do insumo farmacêutico ativo para a fabricação do antibiótico⁹. Kawaguchi et al.²⁷ (2014) também observaram, em seu estudo, que 13,6% dos RN receberam tratamento diferente da penicilina. Conforme as recomendações do MS, em situações de indisponibilidade de benzilpenicilina potássica e procaína, poderá ser utilizada como alternativa o ceftriaxone, apesar de não haver evidências científicas da eficácia do uso deste medicamento²⁸.

Como o tratamento da SC é baseado na combinação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, a identificação adequada das crianças expostas à sífilis (mas não infectadas) é tão importante quanto a detecção e tratamento adequados das crianças com SC. Nesse sentido, o MS, estabeleceu um fluxograma para avaliação e manejo das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis gestacional, com o objetivo de evitar eventos adversos relacionados à classificação e manejo inadequados². Apesar de protocolos assistenciais bem definidos, foi verificado neste estudo que 14 RN com SC não foram tratados e 36 RN expostos à sífilis realizaram tratamento. Assim, no grupo não tratado, houve risco de desenvolvimento de manifestações tardias da doença e no grupo de expostos que receberam tratamento, houve aumento do tempo de internação, com realização de propedêutica e tratamento muitas vezes desnecessários e onerosos, levando a custos adicionais ao sistema de saúde.

O seguimento ambulatorial das crianças expostas a sífilis intra útero sempre foi um desafio, conforme observado por Cavalcante et al.²⁹ (2019) em uma coorte realizada em Fortaleza entre os anos de 2013 a 2016, onde foi verificado que 30% das crianças com SC não compareceram nem ao menos a uma consulta ambulatorial. Feliz et al.²² (2016) também encontraram elevadas taxas de abandono de seguimento ambulatorial (63,8%) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e justificam essas taxas, em parte, pela dificuldade de conscientização das mães sobre a necessidade do acompanhamento ambulatorial, visto que a maioria dos RN com sífilis não apresenta manifestações clínicas ao nascer. Em consonância com essas informações, foi verificado no presente estudo elevadas taxas de perda de seguimento ambulatorial (65,2%), apesar da recomendação do MS de que toda criança exposta à sífilis, tratada ou não no período neonatal, deva ser acompanhada ambulatorialmente²⁶. Ainda neste contexto, Thornburg et al.³⁰ (2010), observaram que o acompanhamento de doenças crônicas na infância não apresenta boa aderência e justificam que diversos são os motivos que influenciam na continuidade do seguimento, como a distância entre a residência e o serviço de saúde³¹, retorno da mãe ao trabalho³² e nível socioeconômico muito baixo³³, situações comuns à população estudada. Em contrapartida, Yamakawa et al.³⁴ (2010), em um estudo sobre desenvolvimento cognitivo infantil realizado no Japão, registraram taxa de aderência de acompanhamento ambulatorial até os 18 meses de 92,4%. Para isso utilizaram estratégias como horários de atendimento flexíveis, estacionamento gratuito, presentes para as crianças e cartões de agradecimento pela participação.

Como parte da propedêutica ambulatorial da criança exposta intra útero a sífilis, está a realização do teste treponêmico aos 18 meses, cujo objetivo é a detecção de anticorpos IgG produzidos contra antígenos do *Treponema pallidum*. Apresenta alta especificidade, mas com limitações em RN, uma vez que a IgG de origem materna atravessa a barreira placentária, podendo ser detectada na corrente sanguínea da criança. O MS recomenda a realização do teste aos 18 meses, apesar de não ser obrigatório². No período avaliado, nenhum participante apresentou teste positivo. O resultado não reagente após os 18 meses não exclui SC, especialmente quando a infecção materna ocorreu próximo ao parto ou nos casos em que a criança foi tratada precocemente⁹. Entretanto, um teste reagente após 18 meses, período no qual desaparecem os anticorpos transferidos ao feto, confirma o diagnóstico de SC.

O presente estudo apresentou como limitação a elevada perda de seguimento ambulatorial. No entanto, os resultados encontrados contribuem para o conhecimento do perfil sociodemográfico, das características da doença e do comportamento a longo prazo dos casos atendidos em um hospital universitário, permitindo implementação de estratégias específicas à população atendida, visando melhorias no atendimento hospitalar e ambulatorial destes RN.

Assim, conclui-se que a prevalência de sífilis gestacional apresentou aumento nos últimos anos, sendo mais importante no grupo de mães com tratamento inadequado ou ausente. A doença ocorreu em mulheres jovens, com escolaridade superior a 7 anos e em sua maioria casadas ou amasiadas. Paralelamente a isso, houve aumento da incidência de SC. Fatores como diagnóstico tardio da infecção na gestação e a ocorrência de vícios representaram risco para ocorrência de tratamento materno inadequado ou ausente e para SC. A ausência de tratamento adequado na gestação impactou negativamente nas condições de nascimento do RN e no peso ao nascer. Houve baixa adesão ao seguimento ambulatorial, sem diferença significativa nas variáveis analisadas, em relação ao diagnóstico da criança.

Desta forma, ressalta-se a importância dos sistemas de saúde em implementarem estratégias para que o máximo de mulheres sejam testadas e tratadas. No entanto, mais efetivo que isso, seria evitar o contágio. Assim, ações de prevenção contra a sífilis devem ser mantidas pelo serviço de saúde de forma rotineira e ininterrupta.

AGRADECIMENTOS: Os autores agradecem a CAPES pelo apoio aos programas de pós-graduação.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES: Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

DECLARAÇÃO DOS AUTORES: Todos os autores foram responsáveis pelo desenho da pesquisa, condução da mesma, análise dos dados e redação do manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. 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.* 2013; 91(3):217-226.
<https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623>.
2. 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
3. Avelleira JCR, Bottino G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):111-26. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000200002>.
4. Dorado JS, Arellano ER, Pichardo AR, Ezcurra MM. Treponemal infections. Syphilis. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2014;51:2993–3002. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70729-2](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70729-2).
5. Organización Pan-Americana de la Salud. Análisis de la situación al año 2010: eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en la Región de las Américas. Washington: Organización Pan-Americana de la Salud; 2012. Disponível em: http://www.paho.org/clap/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=273&Itemid=
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Orientaciones mundiales sobre los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis. Ginebra; OMS, 2015.

7. BRASIL. Ordinance MS/SVS no. 33, of July 14, 2005, National list of compulsory notification aggravations. Official Gazette of the Federative Republic of Brazil. 2005.

Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html

8. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde (BR). Sífilis: 2020. Boletim epidemiológico; (n. especial):1-42. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-sifilis-2020>

9. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota informativa conjunta GAB/SVS/MS n. 109/2015. Orienta a respeito da priorização da penicilina G benzatina para sífilis em gestantes e penicilina cristalina para sífilis congênita no país e alternativas para o tratamento da sífilis. Brasília, DF: MS; 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2015/-notas_informativas/nota_informativa_109_assinada_pdf_20349.pdf

10. Balieiro LCT, Peixoto CMF, Silva NS, Rossato LT. Sífilis gestacional na última década em Araguari - Minas Gerais. Revista Master - Ensino, Pesquisa e Extensão. 2020;4(7):8-13. <https://doi.org/10.5935/2447-8539.20190003>.

11. Souza BSO, Rodrigues RM, Gomes RML. Análise epidemiológica de casos notificados de sífilis. Rev Soc Bras Clin Med. 2018; 16(2):94-8.

12. Bottura BR, Matuda L, Rodrigues PSS, Amaral CMCA, Barbosa LG. Perfil epidemiológico da sí-filis gestacional e congênita no Brasil – perí-odo de 2007 a 2016 / Epidemiological profile of gestational and congenital syphilis in Brazil – from 2007 to 2016. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo, São Paulo. 2019;64(2):69-75. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.2.069>.

13. Amorim EKR, Matozinhos FP, Araujo LA, Silva TPR. Tendência dos casos de sífilis gestacional e congênita em Minas Gerais, 2009-2019: um estudo ecológico. Epidemiol. Serv. Saúde. 2021;30(4):2021128. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742021000400006>.

14. Trinh T, Leal AF, Mello MB, Taylor MM, Barrow R, Wi TE, Kamb ML. Syphilis management in pregnancy: a review of guideline recommendations from countries around the world. *Sex Reprod Health Matters*. 2019;27(1):69-82. <http://dx.doi.org/10.1080/26410397.2019.1691897>.
15. Mesquita AL, Silva MA, Sousa AJ, Júnior D, Ferreira VE, Linhares MS. Desafios para a prevenção e controle da sífilis congênita. *Millenium*. 2019;2(10):31-37. <https://doi.org/10.29352/mill0210.03.00233>.
16. Domingues RMSM, Leal MC. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nacer no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2016;32(6):1-12. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00082415>.
17. Mascarenhas LEF, Araújo MSS, Gramacho RCCV. Desafios no tratamento da sífilis gestacional. *Repositório Institucional Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública*. 2016. <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/735>.
18. Lima MG, Santos RFR, Barbosa GJA, Ribeiro GS. Incidência e fatores de risco para sífilis congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001-2008. *Ciênc. saúde coletiva*. 2013;18(2):499-506. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000>.
19. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:768-72. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000400026>
20. Qin JB, Feng TJ, Yang TB, Hong FC, Lan LN, Zhang CL. Maternal and paternal factors associated with congenital syphilis in Shenzhen, China: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(2):221-32. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1948-z>

21. Bezerra MLMB, Fernandes FECV, Nunes JPO, Baltar SLSMA, Randal KP. Congenital syphilis as a measure of maternal and child healthcare, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(8): 1469-1476. <https://doi.org/10.3201/eid2508.180298>.
22. Feliz MC, Medeiros ARP, Rossoni AM, Tahnus T, Pereira AMVB, Rodrigues C. Aderência ao seguimento no cuidado ao recém-nascido exposto à sífilis e características associadas à interrupção do acompanhamento. *Rev. bras. epidemiol.* 2016;19(4):727-739. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600040004>.
23. Machado FM, Cyrino RMF. Planejamento do enfermeiro na inserção social de crianças portadoras de sífilis congênita. Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória. 2011.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para controle da Sífilis Congênita. Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde. Brasília, DF, 2006.
25. Araújo MAL, Esteves ABB, Rocha AFB, Silva Júnior GB, Miranda AE. Fatores associados à prematuridade em casos notificados de sífilis congênita. *Rev de Saúde Pública.* 2021, v. 55, 28. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002400>.
26. Brasil. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
27. Kawaguchi IAL, Magalhães DMS, Calderon IMP, Dias A. Follow-up of congenital syphilis in children treated at birth. *Com. Ciências Saúde.* 2014; 24(3): 221-230.
28. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2018. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/PCDT_Atencao_Integral_IST_22-10-18.pdf.

29. Cavalcante ANM, Araújo MAL, Nobre MA, Almeida RLF. Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita. *Rev. Saúde Pública*. 2019;53:95. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001284>.
30. Thornburg CD, Rogers ZR, Jeng MR, Rana SR, Iyer RV, Faughnan L, Hassen L, Marshall J, McDonald RP, Wang WC, Huang X, Rees RC, BABY HUG Investigators. Adherence to study medication and visits: data from the BABY HUG trial. *Pediatric blood & cancer*. 2010;54(2), 260–264. <https://doi.org/10.1002/pbc.22324>
31. Adelofusi AO, Ogunwale A, Adeponte AB, Abayomi O. Pattern of attendance and predictors of default among Nigerian outpatients with schizophrenia. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2013;16(4): 283-7. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v16i4.38>.
32. Williams PL, Van Dyke R, Eagle M, Smith D, Vincent C, Ciupak G, Oleske J, Seage GR, 3rd & PACTG 219C Team. Association of site-specific and participant-specific factors with retention of children in a long-term pediatric HIV cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(11):1375-86. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn072>.
33. Vázquez M, Iriondo M, Agut T, Poó MP, Ibáñez M, Krauel X. Follow-up programme dropouts in very low weight newborns before two years of age. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(5): 309-16. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.11.020>
34. Yamakawa N, Koike H, Ohtani N, Bonno M, Tanaka S, Ido M, Komada Y, Kawai M, Yamamoto H. Mission in Sukusuku cohort, Mie: focusing on the feasibility and validity of methods for enrolling and retaining participants. *J Epidemiol*. 2010;20(Suppl 2):S407-12. <https://doi.org/10.2188/jea.je20090165>.

Tabela 1. Características sociodemográficas, hábitos de vida, gestacionais e relativos à sífilis de mulheres com sífilis gestacional de acordo com o tratamento materno (n=221).

Variáveis	Tratamento adequado n=83	Tratamento inadequado ou ausente n=138	p-valor
<i>Sociodemográficas</i>			
Idade¹	25,06 ± 6,58	24,72 ± 6,75	0,845
Escolaridade			
≤ 7 anos ²	20 (24,1)	49 (35,5)	0,011
> 7 anos ²	58 (69,9)	70 (50,7)	
Ignorado ²	5 (6,0)	19 (13,8)	
Estado civil			
Solteira/ divorciada ²	33 (39,7)	51 (36,9)	0,734
Casada/ amasiada ²	46 (55,4)	79 (57,2)	
Ignorado ²	4 (4,9)	8 (5,9)	
<i>Hábitos de vida</i>			
Tabagismo ²	17 (20,5)	50 (36,2)	0,015
Etilismo ²	10 (12,0)	34 (24,6)	0,015
Drogas ilícitas ²	7 (8,4)	37 (26,8)	0,003
<i>Gestacionais</i>			
Pré-natal²	83 (100)	124 (89,8)	0,002
Número de consultas³	9,5 [1,00-17,00]	8,00 [1,00-21,00]	0,009
<i>Época do diagnóstico de sífilis</i>			
1º trimestre ²	52 (62,6)	41 (29,7)	<0,001
2º trimestre ²	25 (30,1)	53 (38,4)	
3º trimestre ²	5 (6,0)	23 (16,7)	
Pós-parto ²	0 (0,0)	14 (10,1)	
Ignorado ²	1 (1,3)	7 (5,1)	
<i>Tratamento</i>			
Medicamento			
Penicilina benzatina ²	83 (100,0)	107 (77,5)	<0,001

Outra droga/ desconhece medicamento ²	0 (0,0)	2 (1,4)	
Ausente ²	0 (0,0)	29 (21,1)	
Início do tratamento			
Até 30 dias antes do parto ²	80 (96,4)	79 (57,2)	<0,001
Menos de 30 dias antes do parto ²	0 (0,0)	19 (13,8)	
Ignorado ²	3 (3,6)	40 (29,0)	
Intervalo entre as doses			
Até 14 dias ²	22 (26,5)	14 (10,1)	<0,001
15 dias ou mais ²	0 (0,0)	2 (1,4)	
Ignorado ²	61 (73,5)	122 (88,5)	
Resposta imunológica			
Adequada ²	83 (100,0)	11 (7,9)	<0,001
Inadequada/ ausente ²	0 (0,0)	78 (56,5)	
Ignorado ²	0 (0,0)	49 (35,6)	
Reinfecção na gestação²	5 (6,0)	24 (17,4)	<0,001

Nota: ¹média ± desvio padrão; ²n (%); ³mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 2. Características dos recém-nascidos de acordo com o diagnóstico (n=221).

Variáveis	Exposto à sífilis n=75 (%)	Sífilis congênita n=146 (%)	p-valor
Idade gestacional (semanas) ¹	39,07 ± 1,55	38,09 ± 3,89	<0,001
Prematuridade (< 37 semanas) ²	6 (8,0)	23 (15,7)	0,254
Apgar 1 ¹	8,04 ± 1,06	7,55 ± 1,85	<0,001
Apgar 5 ¹	8,90 ± 0,58	8,68 ± 1,46	0,001
Peso ao nascer (g) ¹	3096,33 ± 502,25	2874,32 ± 846,49	<0,001
Baixo peso (PN < 2500g) ²	11 (14,6)	26 (17,8)	0,094
Perímetro cefálico (cm) ¹	33,92 ± 1,51	32,75 ± 3,15	0,006
Microcefalia (Z score < -2) ²	1 (1,4)	7 (4,8)	0,536
Tratamento			
Penicilina procaína 10 dias ²	4 (5,3)	31 (21,2)	<0,001
Penicilina cristalina 10 dias ²	13 (17,3)	81 (55,5)	
Penicilina benzatina ²	16 (21,3)	12 (8,2)	
Ceftriaxone ²	1 (1,4)	3 (2,0)	
Ausente ²	41 (54,7)	19 (13,7)	
Tempo de internação (dias)³	3,0 [2,00-31,00]	11,00 [0,00-132,00]	<0,001

Nota: ¹média ± desvio padrão; ²n (%); ³mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 3. Regressão logística das características sociodemográficas, gestacionais, do parto e do seguimento ambulatorial de acordo com o tratamento materno e diagnóstico da criança (n=221).

Variável	Tratamento materno			Diagnóstico da criança		
	p-valor	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%
Escolaridade						
>7 anos		1,000			1,000	
< 7 anos	0,701	0,917	0,588-1,428	0,866	1,039	0,661-1,634
Hábitos de vida						
Não uso de álcool, tabaco e/ou drogas		1,000			1,000	
Uso de álcool, tabaco e/ou drogas	0,002	3,121	1,718-5,671	<0,001	3,704	1,971-6,959
Época do diagnóstico						
Diagnóstico no 1º trimestre		1,000			1,000	
Diagnóstico no 2º ou 3º trimestre ou pós parto	<0,001	2,474	1,690-3,622	<0,001	2,347	1,597-3,447
Reinfecção na gestação						
Não		1,000			1,000	
Sim	0,204	1,279	0,874-1,870	0,363	1,196	0,812-1,761
Parto prematuro						
≥ 37 semanas		1,000			1,000	
< 37 semanas	0,452	1,408	0,575-3,443	0,821	1,114	0,434-2,854
Peso ao nascer						
≥ 2500g		1,000			1,000	
< 2500g	0,200	1,572	0,786-3,145	0,033	2,287	1,067-4,897
Perímetro cefálico						
Z escore entre +2 e -2		1,000			1,000	
Z escore abaixo de -2 ou acima de +2	0,911	1,001	0,984-1,017	0,515	1,479	0,454-4,814
Seguimento Ambulatorial						
Sim		1,000			1,000	
Não	0,306	0,751	0,435-1,299	0,087	0,613	0,349-1,074

Nota: IC: Intervalo de confiança; OR: Odds Ratio.

Tabela 4. Características do seguimento ambulatorial de acordo com o diagnóstico da criança (n=115).

Variáveis	Exposto à sífilis n=33	Sífilis congênita n=82	p-valor
Número de consultas no ambulatório ¹	3,00 [1,00-12,00]	4,00 [1,00-9,00]	0,602
Idade VDRL negativo (meses) ¹	3,00 [1,00-12,00]	3,00 [1,00-12,00]	0,404
Teste treponêmico aos 18 meses ²	8 (24,2)	18 (22,0)	0,884
Fundoscopia ambulatorial ²	4 (12,1)	19 (25,0)	0,105
Avaliação auditiva ²	5 (15,1)	23 (30,3)	0,664
Perda de seguimento ²	15 (42,8)	60 (75,0)	0,602
Idade à alta do ambulatório ¹	18,00 [3,00-20,00]	18,00 [3,00-24,00]	0,594

Nota: ¹mediana [intervalo interquartilico]; ²n (%).

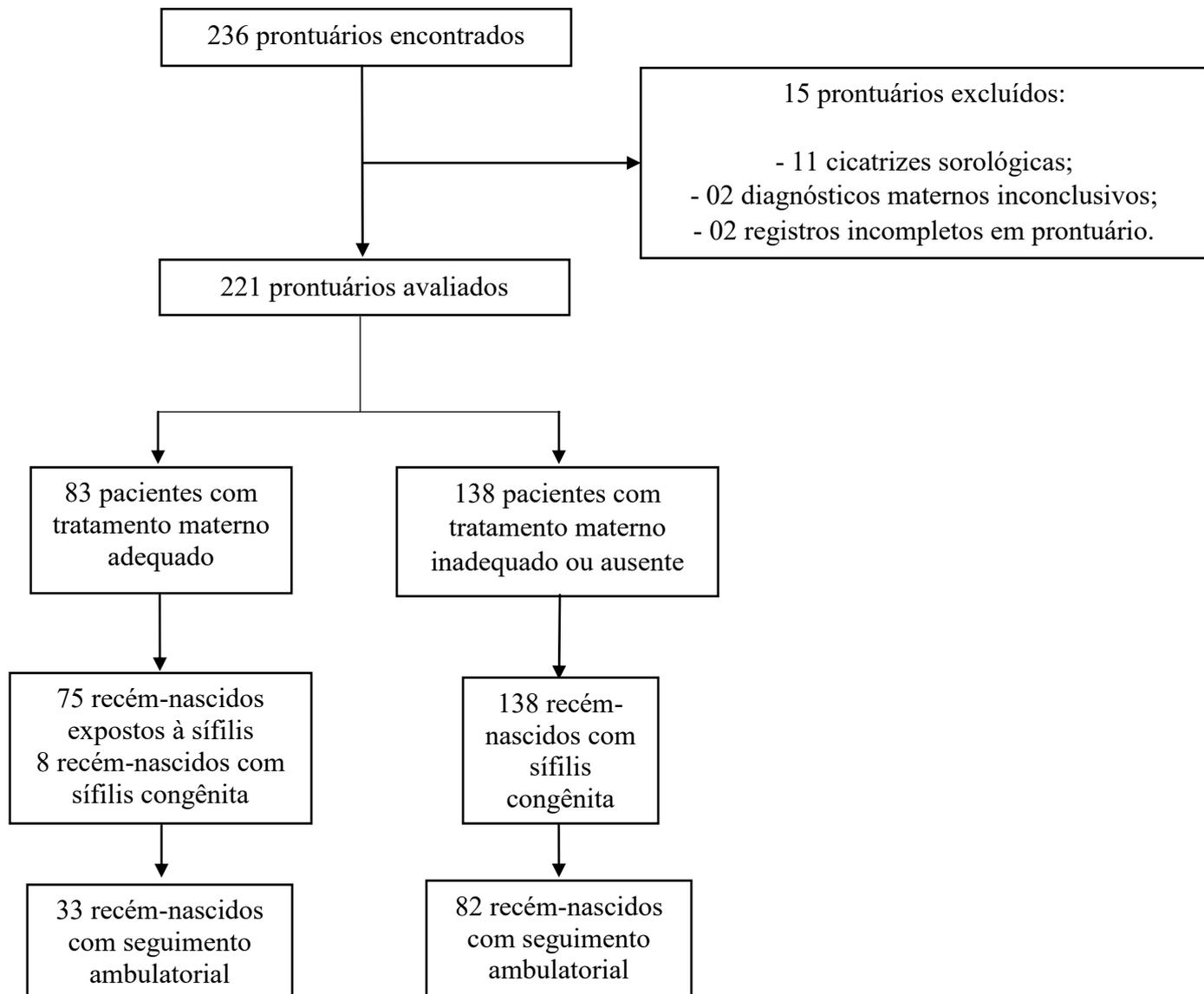


Figura 1. Fluxograma da coleta de dados.

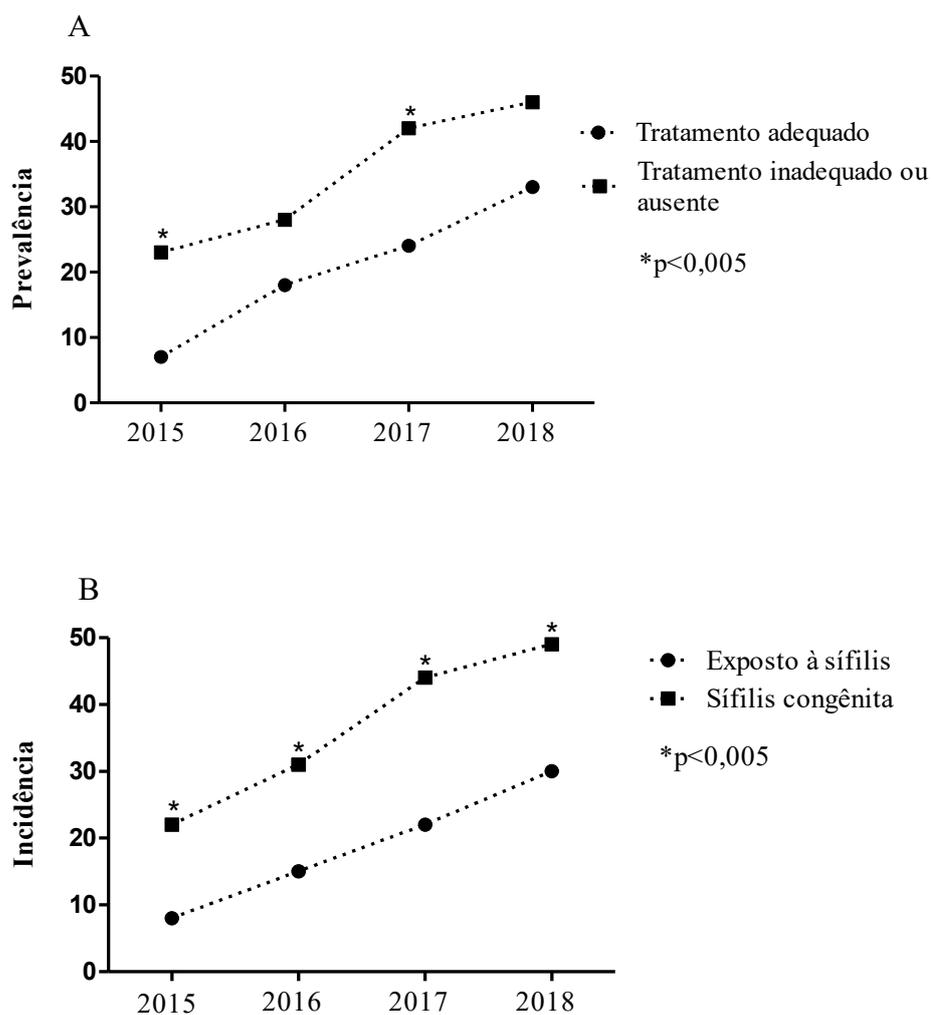


Figura 2. A. Número de casos de mulheres com sífilis gestacional de acordo com o tratamento materno (n=221). B. Incidência de diagnóstico de sífilis de recém-nascidos de mulheres com sífilis gestacional (n=221).

Nota: As comparações foram feitas dentro dos grupos para cada ano.

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos adicionais são necessários para avaliar a relação das alterações anatomopatológicas placentárias de gestantes com sífilis com as alterações clínico-laboratoriais ao nascimento e durante o seguimento ambulatorial da criança exposta intraútero à essa infecção.

Além disso, outros estudos avaliando variáveis maternas que influenciam no seguimento ambulatorial da criança exposta intra-útero a essa infecção também são necessários para identificar precocemente o perfil materno e estabelecer políticas preventivas no sentido de aumentar a adesão ao acompanhamento ambulatorial a médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

ADEGOKE, A. O.; AKANNI, O. E. Survival of *Treponema pallidum* in banked blood for prevention of syphilis transmission. **North American Journal of Medicine and Science**, n. 3, v. 7, p. 329-32. 2011. DOI: <https://doi.org/10.4297/najms.2011.3329>

AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH. **Syphilis (congenital) case definition**. Australian Government Department of Health Website. Disponível em: https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-nndss-casedefs-cd_consyph.htm. Acesso em: 29 mai. 2022.

AVELLEIRA, J.; BOTTINO, G. Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 2, p. 111-126. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000200002>.

BAUMGARTNER, L.; FULTON, J. F. A Bibliography of the Poem Syphilis, Sive Morbus Gallicus by Girolamo Fracastoro, of Verona. Yale University Press, 1935.

BEZERRA; M. L. M. B.; FERNANDES, F. E. C. V.; NUNES, J. P. O.; BALTAR, S. L. S. M. A.; RANDAL, K. P. Congenital syphilis as a measure of maternal and child healthcare, Brazil. **Archive of Emerging Infectious Diseases**, v. 25, p. 1469-676. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2508.180298>

BIALYNICKI-BIRULA, R. The 100' anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 1, p. 79-88. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.020>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html. Acesso em: 15 mar 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. Brasília: MS; 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_prevencao_transmissao_vertical_hiv_vsifilis_manualbolso.pdf. Acesso em: 28 mai 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diagnóstico da Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: MS; 2015a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e>

diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes. Acesso em: 02 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília: MS; 2015b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>. Acesso em 29 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Sífilis: Boletim Epidemiológico. v.48 nº36, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sífilis 2019. Boletim Epidemiológico. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos da sífilis nos municípios brasileiros. Brasília: MS; 2020b. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/>. Acesso em: 29 mai 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial | Out. 2021 Ano V – nº 01 ISSN: 2358-9450.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 224 p. : il.

BROMBERG, K.; RAWSTRON, S.; TANNIS, G. Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum*-specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *T. pallidum*. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 168, n. 1, p. 238–42. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/168.1.238>.

BROOKS, G. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE, A. S.; MIETZNER, T. A. **Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology**. 26^a edition, Editora McGraw Hill. 2013.

CADDY, S. C.; LEE, B. E.; SUTHERLAND, K.; ROBINSON, J. L.; PLITT, S. S.; READ, R.; SINGH, A. E. Pregnancy and neonatal outcomes of women with reactive syphilis serology in Alberta, 2002 to 2006. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**

Canada, v. 33, n. 5, p. 453. 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34878-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34878-2).

CARRET, M. L. V.; FASSA, A. C. G.; SILVEIRA, D. S.; BERTOLDI, A. D.; HALLAL, P. C. Sintomas de doenças sexualmente transmissíveis em adultos: prevalência e fatores de risco. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, p. 76-84. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102004000100011>

CAVALCANTE, A. N.; ARAÚJO, M. A. L.; NOBRE, M. A.; ALMEIDA, R. L. F. Factors Associated with inadequate follow-up of children with congenital syphilis. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 95. 2019. DOI: <http://doi.org/10.11606/51518-8787.2019053001284>

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Congenital syphilis (internet). In: 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta: CDC;2015. Disponível em: <https://www.odc.gov/std/tg2015/congenital.htm>. Acesso em: 30 abr. 2022.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Syphilis (*Treponema pallidum*): 2018 Case definition. Centers of Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/syphilis/case-definition/2018/>. Updated 2018. Acesso em: 30 abr. 2022.

CHAKRABORTY, R.; LUCK, S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. **Archives of Disease in Childhood**, v. 93, p. 105. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.103515>.

CLEMENT, M. E.; OKEKE, N. L.; HICKS, C. B. Treatment of syphilis: a systematic review. **JAMA**, v. 312, n. 18, p. 1905-17. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>.

COOPER, J.; SANCHEZ, P. Congenital syphilis. **Seminars in Perinatology**, v. 42, n. 3, p. 176–84. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.005>.

CORTES, N. J.; AFZALI, B.; MACLEAN, D.; GOLDSMITH, D. J. A.; O'SULLIVAN, H.; BINGHAM, J.; LEWIS, D. A.; MACMAHON, E.; TONG, C. Y. W.; KOFFMAN, G. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 6, p. 2497-2499, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01461.x>.

DOMINGUES, R. M. S. M.; LEAL, M. C. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 32, p. e00082415. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00082415>

DOMINGUES, R. M. S. M.; SARACEN, V.; HARTZ, Z. M. A.; LEAL, M. C. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 147-57. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102013000100019>

EDMONDSON, D. G.; HU, B.; NORRIS, S. J. Long-Term In Vitro Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 9, n. 3, p. 1–18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>

FENTON, K. A.; BREBAN, R.; VARDAVAS, R.; OKANO, J. T.; MARTIN, T.; ARAL, S.; BLOWER, S. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 4, p. 244-253. 2008. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70065-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70065-3)

FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **Archive of British Journal of Experimental Pathology**, v. 10, p. 226-236. 1929.

FRANCO, A.; APREA, L.; DELL'ISOLA, C.; FAELLA, F. S.; FELACO, F. M.; MANZILLO, E.; et al. Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury: why not take a prophylaxis? **InfezMed**, v. 15, n.3, p. 187-190. 2007.

FRASER, C.M.; NORRIS, S. J.; WEINSTOCK, G. M.; WHITE, O.; SUTTON, G. G.; DODSON, R.; et al. Complete genome sequence of *Treponema Pallidum*, the syphilis spirochete. **Science**, v. 281, p. 375-388. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.281.5375.375>

FRITH, J. Syphilis its early history and treatment until penicillin and the debate on its origins. **Journal of Military and Veterans' Health**, v. 20, p. 49-58. 2012.

GALL, G. E.; LAUTENSCHLAGER, S.; BAGHERI, H. C. Quarantine as a public health measure against an emerging infectious disease: syphilis in Zurich at the dawn of the modern era (1496-1585). **GMS Hygiene and Infection Control - German Medical Science**, v. 11. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3205/dgkh000273>

GASPAR, P. C.; BIGOLIN, A.; ALONSO NETO, J. B.; PEREIRA, E. D. S.; BAZZO, M. L. Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: Syphilis diagnostic tests. **Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 30, p. 57-67. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-630-2020>

GIACANI, L.; LUKEHART, S. A. The endemic treponematoses. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p.89-115. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-13>

GRIMPREL, E.; SANCHEZ, P. J.; WENDEL, G. D.; BURSTAIN, J. M.; MCCracken, G. H. JR.; RADOLF, J. D.; NORGARD, M. V. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 29, n. 8, p. 1711-8. 1991. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.29.8.1711-1718.1991>.

GUIMARÃES, T. A.; ALENCAR, L. C. R.; FONSECA, L. M. B.; GONÇALVES, M. M. C.; SILVA, M. P. Sífilis em gestantes e sífilis congênita no Maranhão. **Archives of Health Science**, v. 25, n. 2, p. 24-30. 2018. DOI: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.25.2.2018.1023>.

GUINSBURG, R.; SANTOS, A. M. N. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. Documento Científico – Departamento de Neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2010. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/tratamento_sifilis.pdf. Acesso em 14 mar 2022.

HENAO-MARTÍNEZ, A. F.; JOHNSON, S. C. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. **Neurology: Clinical Practice**, v. 4, n. 2, p. 114–122. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48>.

HOLLIER, L. M.; HARSTAD, T. W.; SANCHEZ, P. J.; TWICKLER, D. M.; WENDEL, G. D. JR. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. **Obstetrics & Gynecology**, v. 97, n.6, p. 947–53. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01367-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01367-9).

HORVATH, A. Biology and natural history of syphilis. In: GROSS, G.; TYRING, S. K. (Ed.). Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Springer, p. 129-141. 2011.

HUSSAIN, S A.; VAIDYA, R. Congenital syphilis. **StatPearls Publishing**. 2022.

JANIER, M.; HEGYI, V.; DUPIN, N.; UNEMO, M.; TIPLICA, G. S; POTOČNIK, M.; FRENCH, P.; PATEL, R. 2014 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 12, p. 1581-93. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>.

JANIER, M.; UNEMO, M.; DUPIN, N.; TIPLICA, G. S.; POTOČNIK, M.; PATEL, R. 2020 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 3, p. 574-588. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>.

KARMODY, C. S.; SCHUKNECHT, H. F. Deafness in congenital syphilis. **Archives of Otolaryngology**, v. 83, n. 1, p. 18-27. 1966. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.1966.00760020020008>.

KELLY, M.; HENDRY, S.; NORTON, R. The utility of the syphilis enzyme immunoassay IgM in the diagnosis of congenital syphilis. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 98, n. 3, p. 115152. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115152>.

KOLLMANN, T. R.; DOBSON, S. Syphilis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th, REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O.; WILSON, C. B.; NIZET, V.; MALDONADO, Y. A. (Eds), **Elsevier Saunders**, p. 524. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-50442-4>

KUBANOVA, A. A.; MELEKHINA, L. E.; KUBANOV, A. A.; BOGDANOVA, E. V. Syphilis incidence in Russian Federation in 2004-2013. **Vestnik Dermatologii i Venerologii**, v. 90, n. 5, p. 24-31. 2014. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-24-31>.

- LAGO, E. G.; VACCARI, A.; FIORI, R. M. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 40, n. 2, p. 85-94. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827bd688>.
- LARSEN, S. A.; STEINER, B. M.; RUDOLPH, A. H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.8, n.1, p.1-21. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1>.
- LAWN, J. E.; BLENCOWE, H.; WAISWA, P.; AMOUZOU, A.; MATHERS, C.; HOGAN, D.; et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. **The Lancet**, v. 87, n. 10018, p. 587-603. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/S0140>.
- LUMBIGANON, P.; PIAGGIO, G.; VILLAR, J.; PINOL, A.; BAKKETEIG, L.; BERGSJO, P.; et al. The epidemiology of syphilis in pregnancy. **International Journal of STD & AIDS**, v. 13, p. 486–494. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1258/09564620260079653>.
- LUO, Y.; XIE, Y.; XIAO, Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 574806, p. 1–12. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806>
- MAGALHÃES, D. M. S.; KAWAGUCHI, I. A. L.; DIAS, A.; CALDERON, I. M. P. A Sífilis na gestação e sua influência na morbimortalidade materno-infantil. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 43-54. 2011.
- MARRA, C. M. Neurosyphilis. Up To Date, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>. Acesso em: 28 mai 2022.
- MCINTOSH, E. D. G. Development of vaccines against the sexually transmitted infections gonorrhoea, syphilis, Chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus and Zika virus. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 8, p. 1–14. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/2515135520923887>
- MILANEZ, H.; AMARAL, E. Por que ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes e recém-nascidos? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 7, p. 325-327. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000700001>.
- MOURA, A. A.; MELLO, M. J. G.; CORREIA, J. B. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 39, p. 10-15. 2015. DOI: http://doi.org/10.1016/_jid.2015.07.022.
- NATHAN, L.; TWICKLER, D. M.; PETERS, M. T.; SÁNCHEZ, P. J.; WENDEL, G. D JR. Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 12, n. 2, p. 97. 1993. DOI: <https://doi.org/10.7863/jum.1993.12.2.97>.

NEWMAN, L.; ROWLEY, J.; VANDER HOORN, S.; WIJESOORIYA, N. S.; UNEMO, M.; LOW, N.; et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0143304. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143304>

ORIEL, J. D. **The scars of venus**. London, England: Springer-Verlag. 1994.

OKSALA, A. Interstitial keratitis after adequate penicillin therapy; a case report. **British Journal of Venereal Diseases**, v. 33, n. 2, p. 113-114. 1957.

PEELING, R.; HTUN, Y. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 6, p. 439–46. 2004.

QIN, J. B.; FENG, T. J.; YANG, T. B.; HONG, F. C.; LAN, L. N.; ZHANG, C. L. Maternal and paternal factors associated with congenital syphilis in Shenzhen, China: a prospective cohort study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 2, p. 221-32. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1948-z>

QURESHI, F.; JACQUES, S. M.; REYES, M. P. Placental histopathology in syphilis. **Human Pathology**, v. 24, n. 7, p. 779. 1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90016-a](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90016-a)

RATNAM, S. Laboratory diagnosis of syphilis. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 45–51. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1155/2005/597580>

RAWSTRON, S. A.; MEHTA, S.; MARCELLINO, L.; REMPEL, J.; CHERY, F.; BROMBERG, K. Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody test reactivity after the age of 1 year. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 7, p. 412. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007435-200107000-00009>

REYES, M. P.; HUNT, N.; OSTREA, E. M. JR.; GEORGE, D. Maternal/congenital syphilis in a large tertiary-care urban hospital. **Clinical Infectious Diseases**, v. 7, n. 6, p. 1041. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/17.6.1041>

ROBINSON, J. L. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. **Paediatr Child Health**, v. 14, n. 5, p. 337. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/14.5.337>

RODIN, P. Clutton's joints. A brief review of the literature, and an unusual case treated with intra-articular hydrocortisone. **British Journal of Venereal Diseases**, v. 37, p. 204-206. 1961. DOI: <https://doi.org/10.1136/sti.37.3.204>

ROMANOWSKI, B.; SUTHERLAND, R.; FICK, G. H.; MOONEY, D.; LOVE, E. J. Serologic response to treatment of infectious syphilis. **Annals of Internal Medicine**, v. 114, p. 1005–1009. 1991. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005>

ROSE, M. Origins of the syphilis. **Archaeology**, v. 50, p. 24-25, 1997.

ROTHSCHILD, B. M. History of Syphilis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, p. 1454–63. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1086/429626>

RADOLF, J. D.; HAZLETT, K. R. O.; LUKEHART, S. A. **Pathogenic Treponema: Cellular and Molecular Biology**. RADOLF, J. D.; LUKEHART, S. A., editors. Caister Academic Press; Norfolk, UK: 2006. p. 197-236.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids. Guia de referências técnicas e programáticas para as ações do plano de eliminação da sífilis congênita. Disponível em: http://www3.crt.saude.sp.gov.br/tvhivsifilis/guia_versao_digital/Guia_Integrado_versao_digital.pdf. Acesso em: 23 mar 2022.

SARTIN, J. S.; PERRY, H. O. From mercury to malaria to penicillin: the history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 32, p. 255-261. 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90136-1](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90136-1)

SENA, A. C.; PILLAY, A.; COX, D. L.; RADOLF, J. D. **Manual of Clinical Microbiology**. JORGENSEN, J. H., et al., editors. ASM Press; Washington, D.C: 2015. p. 1055-1081.

SILVA, S. F.; PREBIANCHI, P. A.; DIAS, C. F.; JÚNIOR, A. N. A.; DALVI, L. G.; FRAUCHES, D. O. Alterações ósseas em lactentes com sífilis congênita. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 21, n. 4, p. 175-178. 2009.

SINGH, A. E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and biological features. **Clinical Microbiology Reviews**, p. 187-209. 1999.

SMOLAK, A.; ROWLEY, J.; NAGELKERKE, N.; KASSEBAUM, N. J.; CHICO, R. M.; KORENROMP, E. L.; et al. Trends and predictors of syphilis prevalence in the general population: Global pooled analyses of 1103 prevalence measures including 136 million syphilis tests. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 8, p. 1184-1191. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix975>

SOARES, L. G.; ZARPELLON, B.; SOARES, L. G.; BARATIERI, T.; LENTSK, M. H.; MAZZA, V. A. Sífilis gestacional e congênita: características maternas, neonatais e desfecho dos casos. **Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil**, v. 17, n. 791-9. 2017. DOI: <http://doi.org/10.1590/1806-93042017000400010>

STAMM, L. V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. **Epidemiology & Infection**, v. 143, n. 8, p. 1567-1574. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268814002830>

STAMM, L. V. Syphilis: Re-emergence of an old foe. **Microbial Cell**, p. 363-370, 17 jun. 2016. Disponível em: <http://microbialcell.com/researcharticles/syphilis-re-emergence-of-an-old-foe/>. Acesso em: 2 mar. 2022.

STAMOS, J. K.; ROWLEY, A. H. Timely diagnosis of congenital infections. **Pediatric Clinics of North America**, v. 41, n. 5, p. 1017-1033, 1994.

TAMPA, M.; SARBU, I.; MATEI, V.; GEORGESCU, S. R. Brief History of Syphilis. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 1, p. 4–10. 2014.

TEIXEIRA, L. O.; BELARMINO, V.; GONÇALVES, C. V.; MENDOZA-SASSI, R. A. Tendência temporal e distribuição especial da sífilis congênita no Estado do Rio Grande do Sul entre 2001 e 2012. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 8, p. 2587-97. 2018. DOI: <http://doi.org/10.1590/1413-81232018238.25422016>

THEEL, E. S.; KATZ, S. S.; PILLAY, A. Molecular and Direct Detection Tests for *Treponema pallidum* Subspecies *pallidum*: A Review of the Literature, 1964-2017. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 1, p. S4–S12. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa176>

TONG, M. L.; LIN, L. R.; LIU, G. L.; ZHANG, H. L.; ZENG, Y. L.; ZHENG, W. H.; LIU, L. L.; YANG, T. C. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e70102. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102>.

WASSERMANN, A.; NEISSER, A.; BRUCK, C. Eine serodiagnostische Reaction bei Syphilis. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v.32, p. 745-746. 1906.

WAUGH, M. The century of *Treponema pallidum*: on the discovery of *Spirochaeta pallida*. **Skimed**, v. 4, n.5, p. 313-315. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000600017>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016.

WOODS, C. R. Syphilis in children: congenital and acquired. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 16, n.4, p. 245-257. 2005.

WOODS, C. R. Congenital syphilis-persisting pestilence. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, p. 536– 537. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ac8a69>

WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, p. 1-137. 2015.

ZHANG, R. L.; WANG, Q. Q.; ZHANG, J. P.; YANG, L. J. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175477. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175477>.

ANEXOS

ANEXO A - Comprovante de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impactos clínicos e terapêuticos do Tratamento inadequado para Sífilis na gestação sobre o nascimento e os primeiros dois anos de vida

Pesquisador: Daniela Marques de Lima Mota Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44743220.2.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.653.551

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 15 de Abril de 2021

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38 408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados.

PRONTUÁRIO PACIENTE: _____

Data de nascimento: _____/_____/_____

Dados maternos:

Idade: _____ (anos completos) **Prontuário:** _____

Estado civil: () solteira () casada () amasiada () viúva () divorciada ()
ignorado

Escolaridade (anos): () 1 a 3 () 4 a 7 () 8 a 11 () 12 ou mais ()
ignorado

Paridade (incluindo gestação atual):

G _____ P _____ (PN _____ PC _____) A _____ **Número de filhos vivos:** _____

Pré Natal: () Sim () Não

Local: () UBS / UBSF () HC-UFU () UBS + HC-UFU () Outra cidade ()
) Ignorado

Número de consultas: () nenhum () 1 a 3 () 4 a 6 () 7 ou mais ()
Ignorado

Intercorrências gestacionais:

Hipertensão () sim () não Se sim: () gestacional () crônica

Pré eclâmpsia () sim () não

Eclâmpsia () sim () não

Diabetes () sim () não Se sim: () gestacional () tipo 1 () tipo 2

Vícios:

Tabagismo () sim → N° de cigarros/dia : _____ () não () ignorado

Etilismo () sim () não () ignorado

Drogas ilícitas: () sim () não () ignorado

() maconha () cocaína () crack () mais de 1 tipo () não informado

Sorologias:

HIV () reagente () não reagente () soroconversão () ignorado

Datas: _____

HbsAg () reagente () não reagente () soroconversão () ignorado

Datas: _____

HCV () reagente () não reagente () soroconversão () ignorado

Datas: _____

Toxoplasmose() susceptível () imune () soroconversão () ignorado

Datas: _____

CMV () susceptível () imune () soroconversão () ignorado

Datas: _____

Rubéola () susceptível () imune () soroconversão () ignorado

Datas: _____

VDRL () reagente () não reagente () ignorado

Resultados e Datas:

Outros:

Resultados e Datas: _____

Diagnóstico de sífilis:

Época do diagnóstico:

() 1ºT () 2ºT () 3ºT () anterior à gestação -> cicatriz () ignorado

Teste treponêmico () sim _____ () não () ignorado

Teste não treponêmico () sim _____ () não () ignorado

Tratamento : () Penicilina benzatina () Penicilina cristalina () *Outra droga

*Motivo: _____

Dose total:

() 2 400UI () 7 200UI () Outro _____ () ignorado

Início do tratamento:

() até 30 dias antes do parto () menos de 30 dias antes do parto () ignorado

Intervalo entre as doses:

() até 14 dias () 15 dias ou mais () ignorado

Resposta imunológica:

() adequada () inadequada () ausente () ignorada

Adequada -> queda de pelo menos 2 diluições em 6 meses (sífilis recente) ou de pelo menos 2 diluições em 12 meses (sífilis tardia)

Tratamento do parceiro: ()sim ()não ()ignorado

Reinfecção na gestação: ()sim ()não ()ignorado

Exames maternos pós parto:

VDRL sérico: ()reagente _____ ()não reagente ()ignorado

Teste treponêmico: () positivo _____ ()negativo ()não realizado

TRATAMENTO MATERNO:

()Adequado ()Inadequado ou ausente ()ignorado

Dados do parto:

()Vaginal ()Cesárea

Aspecto de líquido amniótico: ()claro ()meconiado ()sanguinolento ()ignorado

Placenta: peso (g): _____ Aspecto: ()normal ()grande e pálida ()ignorada

Dados do nascimento:

Reanimação neonatal: () sim () não () ignorado

VPP : ()sim ()não ()ignorado

IOT : ()sim ()não ()ignorado

Massagem cardíaca: ()sim ()não ()ignorado

Drogas: ()sim ()não ()ignorado

APGAR: _____(1°min)/ _____(5°min)/ _____(10°min)

Exame físico completo (1° exame):

Peso ao nascer (em gramas): _____ Percentil: _____

()PN < ou igual a 2500g ()PN acima de 2500g e abaixo de 4000g () PN = 4000g ou mais

Comprimento (cm) : _____ Percentil: _____

Perímetro cefálico (cm): _____ Z escore: _____

() normal Z escore entre -2 a +2 () microcefalia () macrocrania z escore > +2

Avaliação da idade gestacional: _____semanas _____dias

() USG 1 T () Capurro () DUM

RCIU (definido pelo acenescore): <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente

Avaliação clínica inicial: **normal** **alterada:**Palidez cutânea : sim não ignoradoIcterícia: sim não ignoradoPetéquias difusas pelo corpo: sim não ignoradoDescamação de pele : sim não ignoradoPênfigo sífilítico: sim não ignoradoHepatoesplenomegalia: sim não ignoradoPseudoparalasia de membros: presente ausente ignorado**Reflexo vermelho:** **normal** **alterado****Propedêutica nascimento:****HMG:** normal alterado _____ ignorado**Enzimas hepáticas:** normal alterado _____ ignorado**Bilirrubinas:** normal colestase não realizado**VDRL sérico:** _____**Liquor:** sim não**Proteína:** normal acima de 150mg/dl RNT / acima 115mg/dl PT**Celularidade:** normal aumentada: > 25 cels/mm³**VDRL no liquor:** reagente _____ não reagente**USG de crânio:** sim não ignoradoResultado: normal alterado _____**Fundoscopia:** sim não ignoradoCoriorretinite sim não**RX de ossos longos:** normal alterado _____ não realizado**Avaliação auditiva:** sim nãoEOA: normal alterado não realizadaPEATE/BERA: normal alterado não realizada

Tratamento: ()sim ()não ()ignorado

()Penicilina procaína 10 dias ()Penicilina Cristalina 10dias ()Penicilina benzatina

Tempo de internação em dias: _____

Análise:

Sintomático: ()sim ()não ()ignorado

(VDRL sérico: VDRL LCR: VDRL sérico materno:
)

Tratamento do RN : ()sim ()não

Diagnóstico:

()Exposto a sífilis () Sífilis congênita () Neurosífilis () Ignorado

SEGUIMENTO AMBULATORIAL ()sim ()não

VDRL sérico:

1 mês () reagente _____ () não reagente () não realizado

3 meses () reagente _____ () não reagente () não realizado

6 meses () reagente _____ () não reagente () não realizado

12 meses () reagente _____ () não reagente () não realizado

18 meses () reagente _____ () não reagente () não realizado

Idade de negatificação VDRL: _____ meses

Líquor aos 6 meses: () sim () não () ignorado

VDRL no líquor: () não reagente () reagente _____ () não realizado

Pleocitose (> 5 células/mm³): () sim () não () ignorado

Proteinorraquia (> 40mg/dl): () sim () não () ignorado

Teste treponêmico aos 18 meses:

()positivo ()negativo ()não realizado

Fundoscopia:()sim ()não

6 meses: ()sim ()não

Coriorretinite ()sim ()não

12 meses: ()sim ()não

Coriorretinite ()sim ()não

18 meses: ()sim ()não

Coriorretinite ()sim ()não

Avaliação auditiva: ()sim ()não

6 meses:

EOA: ()normal ()alterado ()não realizada

PEATE/BERA: ()normal ()alterado ()não realizada

12 meses:

EOA: ()normal ()alterado ()não realizada

PEATE/BERA: ()normal ()alterado ()não realizada

18 meses:

EOA: ()normal ()alterado ()não realizada

PEATE/BERA: ()normal ()alterado ()não realizada

Anormalidade ao exame clínico: ()sim ()não () ignorado

Qual: _____

Reinternação por sífilis: ()sim ()não () ignorado

Tratamento () Retratamento ()

Idade à Alta do ambulatório (anos completos): _____

Idade à Alta do ambulatório: _____

Outras informações relevantes