

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SÍFILIS EM PARTURIENTES E RECÉM-
NASCIDOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
DOURADOS-MS**

ANNY DANYELLY DA COSTA RIBEIRO

Dourados-MS

2018

ANNY DANYELLY DA COSTA RIBEIRO

**SÍFILIS EM PARTURIENTES E RECÉM-
NASCIDOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
DOURADOS-MS**

Área do CNPq: 40101096

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Simionatto

Co-orientadora: Profa. Dra. Suzana Meira Ribeiro

**Dourados-MS
2018**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por me dar força e me guiar em todos os momentos.

À minha querida Mãe, fonte inesgotável de amor, obrigada pelos seus valiosos ensinamentos, a você dedico o melhor de mim.

À minha família, por toda dedicação, amor incondicional e amparo durante todos os momentos da minha vida em especial à minha vó, mulher sabia e guerreira.

Ao meu marido, Eloy Garcia, por ser o amor da minha vida, companheiro, confidente, me apoiando de todas as formas em toda a minha caminhada. TE AMO!

À Prof.^a Dr.^a Simone Simionatto, meus sinceros agradecimentos por sua excelente orientação, pela oportunidade, confiança, apoio e presteza. Por todos os ensinamentos, essenciais para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Júlio Croda, pelo auxílio em prol deste estudo, e por ensinar diversas ferramentas que facilitaram a construção deste trabalho.

A Elaine Souza, muito obrigada pelo conhecimento e apoio em vários momentos.

Ao Grupo de Pesquisa em Biologia Molecular de Micro-organismos, por todos os momentos de parceria. Em especial a Késia Esther maravilhosa, por dividir comigo tantos ensinamentos, ao meu amigo Júlio Queiroz, por não medir esforços para o desenvolvimento dessa pesquisa e a minha querida amiga Gleyce Hellen por todo auxílio, cooperação e presteza. Aos queridos, Thiago, Michele, Iara, Letícia, Carol, Mariana, Laís e demais alunos que contribuíram cada um com sua parcela, no desenvolvimento e conclusão desse trabalho.

Ao Grupo de Pesquisa da Tuberculose, muito obrigada por todo apoio.

Às minhas amigas maravilhosas Andrea Santos e Dayse Sanches, pela colaboração, incentivo e por facilitarem todo este processo.

Aos queridos amigos que adquiri no mestrado em especial a Viviane Noro. Obrigada pelos momentos de apoio!

Aos colegas de trabalho do HU, em especial a Cristiane de Sá e Érica Cristina pela compreensão e paciência comigo durante essa caminhada.

Ao Grupo de Oração, Maria Santíssima, por renovar as minhas forças quando mais precisei.

A Fundect/Capes, pelo financiamento da pesquisa.

A Universidade Federal da Grande Dourados e ao Programa de Pós-Graduação pela oportunidade de realização desse mestrado.

Aos pacientes, que, voluntariamente, aceitaram participar dessa pesquisa!

À todos que de alguma forma contribuíram para elaboração desse trabalho, meus sinceros agradecimentos!

JAMAIS CONSEGUIRIA SOZINHA...

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho computadorizado do <i>T. pallidum</i>	16
Figura 2. Características da sífilis. SNC: sistema nervoso central	18
Figura 3. Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2016.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxa de incidência de sífilis por 100.000 habitantes distribuída entre sexo...31	31
Tabela 2. Prevalência de sífilis em gestantes.....32	32

LISTAS DE SÍMBOLOS

g	grama
h	hora
kDa	kilodaltons
kg	kilograma
mg/dL	miligramas por decilitro
mg	miligramas
mm ³	milímetro cúbico
pb	pares de base
<	menor que
>	maior que
μm	micrómetro

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
CDC	Centro de Controle de Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>
ECDC	Centro de Controle de Prevenção de Doenças Europeu, do inglês <i>European Centre for Disease Control and Prevention</i>
ELISA	Ensaio Imunoenzimático, do inglês <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EV	Endovenosa
EUA	Estados Unidos da América, do inglês <i>United States of America</i>
FTA-Abs	Teste de Absorção de Anticorpos Treponêmicos Fluorescentes, do inglês <i>Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption</i>
IgG	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IM	Intramuscular
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSH	Homens que fazem sexo com homens
MS	Mato Grosso do Sul
MEC	Microscopia de Campo Escuro
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
ORFs	Fase aberta de leitura, do inglês <i>Open Reading Frames</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa em Tempo Real, do inglês <i>Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
RIT	Teste de infectividade em coelho, do inglês <i>Rabbit Infectivity Test</i>

RN	Recém-nascido
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>ribonucleic acid</i>
RPR	Reagina Plasmática Rápida, do inglês <i>Rapid Plasma Reagin</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TPHA	Hemaglutinação Passiva do <i>Treponema Pallidum</i> , do inglês <i>Treponema pallidum Hemagglutination</i>
<i>TpN</i>	<i>Treponema Pallidum</i> cepa Nichols
TPPA	Ensaio de aglutinação de partículas do <i>T. pallidum</i> , do inglês <i>T. pallidum particle agglutination assay</i>
TRUST	Teste de Soro não Aquecido Vermelho Toluidina, do inglês <i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
USR	Reagina Sérica não Aquecida, do inglês <i>Unheated Serum Reagin</i>
VDRL	Pesquisa Laboratorial de Doenças Venéreas, do inglês <i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>
UFGD	Universidade Federal da Grande Dourados

Sífilis em parturientes e recém-nascidos atendidos em um hospital universitário de Dourados-MS

RESUMO

Introdução. A sífilis continua a ser um importante problema de saúde pública, principalmente em gestantes, devido ao risco de transmissão para o feto e acometimento do sistema nervoso central, causando a neurosífilis. No intuito de auxiliar na implementação de estratégias para o controle desta enfermidade, foi realizado um estudo com o objetivo de analisar os fatores de riscos a casos de neurosífilis em recém-nascidos. **Métodos.** O estudo foi realizado de julho/2017 a dezembro/2017 em um hospital universitário de Dourados, localizado na região Centro-Oeste do Brasil. Foram selecionados recém-nascidos de gestantes com sífilis admitidas para o parto. Nesses recém-nascidos foram realizados os testes treponêmico e não-treponêmico, coleta de líquido cefalorraquidiano e radiografia de ossos longos. Foi definido como caso recém-nascidos com diagnóstico de neurosífilis (líquido cefalorraquidiano alterado) e como controles recém-nascidos com diagnóstico de sífilis congênita. Cada caso foi combinado aleatoriamente com 2 controles pareados. **Resultados.** Foram incluídos no estudo 21 casos de recém-nascidos com neurosífilis e 42 controles de recém-nascidos com sífilis congênita. Das gestantes, 95,2% (60/63) realizaram pré-natal, 60% (36/60) iniciaram no primeiro trimestre, 78,3% (47/60) fizeram o exame de VRDL, 74,6% (47/63) receberam o diagnóstico de sífilis durante o pré-natal e dessas 80,8% (38/47) foram tratadas com penicilina e 53,7% (22/41) tiveram seus parceiros tratados. Dos recém-nascidos, 50,8% (32/63) foram hospitalizados devido a complicações decorrentes da sífilis, como prematuridade e baixo peso ao nascer. Na análise univariada, a neurosífilis esteve associada a comportamentos de riscos da mãe, como uso de álcool, ter tatuagem, não realizar exames sorológicos para sífilis durante o pré-natal e parceiro sexual não tratado. **Conclusões.** Os resultados deste estudo demonstram que a cobertura pré-natal não é suficiente para garantir o controle da neurosífilis. A falha na prestação de serviços durante o pré-natal ocorre devido ao diagnóstico tardio da sífilis na gestante e o acompanhamento inadequado do parceiro sexual. Além disso, o tratamento da sífilis deve ser essencialmente priorizado pelos gestores de saúde, para que medidas de prevenção e controle mais eficazes estejam disponíveis às gestantes.

Palavras Chave: neurosífilis, fatores de risco, recém-nascido, gestante.

Syphilis in parturients and newborns attended at a university hospital in Dourados-MS

ABSTRACT

Introduction. Syphilis continues to be a major public health problem, especially in pregnant women, due to the risk of transmission to the fetus and central nervous system involvement, causing neurosyphilis. In order to assist in the implementation of strategies to control this disease, a study was carried out to analyze the risk factors for neurosyphilis in newborns.

Methods. The study was conducted from July/2017 to December/2017 in a university hospital in Dourados, located in the Center-West region of Brazil. We selected newborns of pregnant women with syphilis admitted for childbirth. In these newborns, treponemal and non-treponemal tests, cerebrospinal fluid collection and long bone radiography were performed. It was defined as a case newborns diagnosed with neurosyphilis (altered cerebrospinal fluid) and control newborns diagnosed with congenital syphilis. Each case was randomly matched with two paired controls.

Results. The study included 21 cases of newborns with neurosyphilis and 42 controls of newborns with congenital syphilis. Of pregnant women, 95.2% (60/63) performed prenatal care, where 60% (36/60) started in the first trimester, with 78.3% (47/60) doing the VDRL test, resulting in 74.6% (47/63) diagnosed with syphilis during prenatal care; 80.8% (38/47) were treated with penicillin, and 53.7% (22/41) had their partners treated. Of the newborns, 50.8% (32/63) were hospitalized due to syphilis complications such as prematurity and low birth weight. In the univariate analysis, neurosyphilis was associated with risk behaviors of the mother, such as alcohol use, having a tattoo, not performing serological tests for syphilis during the prenatal and untreated sexual partner.

Conclusions. The results of this study demonstrated that prenatal coverage is not sufficient to guarantee the control of neurosyphilis. The failure to provide services during prenatal care occurs due to the late diagnosis of syphilis in pregnant woman and inadequate follow-up of sexual partner. Further, syphilis treatment should be primarily prioritized by health managers so that more effective prevention and control measures are available to pregnant women.

Keywords: neurosyphilis, risk factors, newborn, pregnant.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1. Histórico	14
2.2. Agente etiológico.	15
2.3. Definição de caso de sífilis	16
2.4. Sífilis	17
2.5. Sífilis congênita	21
2.6. Neurosífilis.....	23
2.7. Métodos de diagnóstico.....	24
2.8. Diagnóstico molecular de <i>Treponema pallidum</i>	26
2.9. Tratamento e acompanhamento clínico.....	28
2.10. Epidemiologia da infecção causada pelo <i>Treponema pallidum</i> no mundo	30
2.11. Epidemiologia da infecção causada pelo <i>Treponema pallidum</i> no Brasil.....	33
3 OBJETIVOS.....	35
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
5 APÊNDICES	43
5.1. Artigo 1.....	44
6 ANEXOS.....	64
6.1. Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	65
6.2. Autorização da Comissão de Ética em Pesquisa e Extensão do HU	69
6.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
6.4. Questionário	72

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sistêmica causada pelo *Treponema pallidum*, que pode se disseminar para qualquer órgão logo após a infecção (TIPPLE et al., 2015). Apesar de existir testes sorológicos e tratamento efetivo de baixo custo, a doença ainda é considerada um importante problema de saúde pública mundial não só pelo aumento crescente dos casos na população geral, mas também em gestantes, uma vez que em mulheres grávidas a infecção pode ser transmitida ao feto e causar a sífilis congênita (SAITO et al. 2001; WHO, 2015).

A incidência da sífilis aumentou em todo o mundo, especialmente em populações vulneráveis, com estimativa de 11 milhões de casos novos por ano (GAYET-AGERON et al., 2015a; TIPPLE et al., 2015). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 1,5 milhões de gestantes são infectadas com sífilis a cada ano no mundo, e cerca da metade das gestantes não tratadas apresentam resultados adversos (WHO, 2015). Uma das metas da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e do Fundo das Nações Unidas para Infância (UNICEF) era a redução da incidência da sífilis congênita para cifras inferiores a 0,5 por 1.000 nascidos vivos até 2015.

O Brasil é signatário à OPAS e OMS e lançou diversas estratégias como o Plano Operacional para a Redução da Transmissão Vertical do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e da sífilis, o Pacto pela Vida e a Rede Cegonha (BRASIL, 2014). No entanto, apesar de vários esforços, o Brasil ainda está longe de alcançar a meta de eliminação da sífilis congênita, a dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde revelam que o número de notificação de casos de sífilis congênita aumenta a cada ano no Brasil, em 2013 foram notificados 13.705 casos de sífilis congênita e em 2016 foram 20.474 casos (BRASIL, 2017).

Diante da alta incidência da sífilis congênita, da dificuldade de realizar prevenção e controle no cenário da atenção básica de saúde e das propostas atuais da OMS e OPAS de eliminar a sífilis congênita, o presente estudo teve como objetivo analisar as variáveis associadas à sífilis congênita em recém-nascidos (RNs) atendidos em um hospital universitário de Dourados-MS, no intuito de auxiliar na implementação de estratégias de saúde pública para o controle desta enfermidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico

A sífilis ficou conhecida na Europa na última década do século XV e por falta de medidas de controle a doença se alastrou rapidamente por todo o continente (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Mesmo com todo desenvolvimento e evolução da humanidade a sífilis representa um grave problema de saúde pública em praticamente todos os países do mundo até os dias atuais (GARCIA, 2009).

O *T. pallidum* é o agente etiológico da sífilis e foi descrito pela primeira vez em Berlim no ano de 1905 por Fritz Richard Schaudin e Paul Erich Hoffman, que observaram ao microscópio Zeiss com objetivas apocramáticas vários micro-organismos espirados, muito claros e delgados de uma amostra coletada da vulva de uma mulher com sífilis. Inicialmente foi denominado como *Cytorrhyses lues* e posteriormente como *Spirochaeta pallida*. No mesmo ano a pedido de Schaudinm, o termo *Spirochaeta pallida* foi incluído em um novo gênero com a denominação *Treponema pallidum* (SOUZA, 2005).

No ano seguinte, em 1906, o bacteriologista August Paul Von Wassermann desenvolveu a primeira sorologia para sífilis denominado Teste de Wassermann, a partir disso os primeiros testes sorológicos para diagnóstico começaram a ser desenvolvidos (FERNANDES et al., 2015). Em 1928, a penicilina foi descoberta por Alexander Fleming, e no ano de 1941 foi evidenciada a ação terapêutica da penicilina na cura da sífilis, e desde então é a droga de primeira escolha no tratamento da sífilis (SOUZA, 2005).

Frente a esse cenário endêmico da sífilis, vários países, como os Estados Unidos da América (EUA) conduziram pesquisas utilizando seres humanos, entre 1948 a 1949, sem obedecer nenhum aspecto ético atual. Em alguns estudos foram utilizadas prostitutas infectadas para que, através de relações sexuais, pudessem infectar presidiários, doentes mentais e soldados, em alguns casos o agente era inoculado por meio de ferimentos provocados no pênis desses indivíduos. Após a contaminação, amostras sanguíneas eram coletadas para fins de acompanhamento da evolução da doença (CUERDA-GALINDO et al., 2014).

Durante o período de 1932 a 1972, em Tuskegee no Alabama, vários homens negros contaminados foram observados enquanto acontecia à progressão natural da sífilis sem o uso de medicamentos, na ocasião, os doentes envolvidos não foram informados sobre seu diagnóstico e não deram seu consentimento para participar da experiência. Este estudo ocasionou várias mortes inclusive de crianças através da infecção congênita, mesmo após a

comprovação da penicilina na cura da sífilis. Após esse estudo vir à tona, vários questionamentos éticos foram transformando o rumo das pesquisas, impedindo que danos dessa magnitude fossem gerados aos sujeitos envolvidos nos estudos (LAFOND; LUKEHART, 2006; CUERDA-GALINDO et al., 2014).

Desde a descoberta da penicilina, a sífilis apresentou significativa redução em todo o mundo, ressurgindo na década de 60 devido a diversas mudanças ocorridas em relação ao comportamento sexual, com o advento da pílula anticoncepcional, e o aparecimento dos primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) na década de 80. Com isso houve novamente uma preocupação com o papel da sífilis devido a sua relação como facilitador na transmissão sexual do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; PETROLA et al., 2011).

2.2 Agente etiológico

O *T. pallidum* subsp. *pallidum* é uma espiroqueta anaeróbica com cerca de 5-20µm de comprimento e apenas 0,1 a 0,2µm de espessura, não apresenta membrana externa, sendo protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina (proteoglicanas), sendo classificada, portanto como Gram-negativa (BELDA; SHIRATSU; PINTO, 2009; ŠMAJS; NORRIS; WEINSTOCK, 2012). O *T. pallidum* apresenta filamentos axiais (endoflagelos) que são feixes de fibrilas que se originam nas extremidades da célula, sob uma bainha externa. A rotação desses filamentos axiais produz um movimento na bainha externa que impulsiona a espiroqueta em um movimento em volta de seu próprio eixo flagelar (ŠMAJS; NORRIS; WEINSTOCK, 2012; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; DRAGO; JAVOR; PARODI, 2017).

O genoma do *T. pallidum* subsp. *pallidum* foi sequenciado em 1998 e caracterizado geneticamente a primeira cepa de TPA (Nichols). A mesma apresenta um genoma relativamente pequeno comparado com outros genomas procariotos, composto por um cromossoma circular de 1.138.006 pb (pares de bases) com uma porcentagem de CG de 52,8% e com um total de 1041 ORFs (janela de abertura de leitura/open reading frame) com tamanho de 1023 pb, representando 92,9% do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico total (FRASER, 1998; PĚTROŠOVÁ et al., 2013).

Diferente de outras espécies de bactérias, o *T. pallidum* não é cultivável *in vitro* e é um patógeno exclusivo do ser humano dividindo-se transversalmente a cada 30 horas, possui baixa resistência ao meio ambiente (26 horas), sendo também muito sensível à ação do sabão. A sua capacidade de biossíntese é limitada, e por isso, prefere locais com baixo teor de

oxigênio. No entanto, modelos experimentais são realizados com o inócuo desse micro-organismo em testículos de coelho (SINGH; ROMANOWSKI, 1999b; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; BELDA; SHIRATSU; PINTO, 2009; ŠMAJS; NORRIS; WEINSTOCK, 2012). A Figura 1 ilustra o *T. pallidum*.

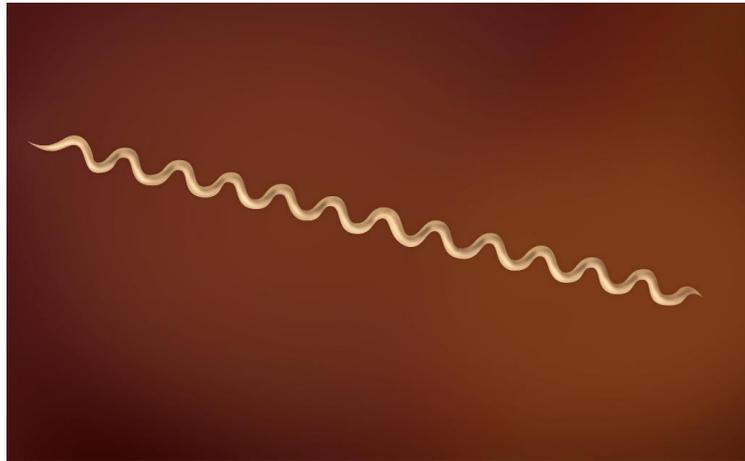


Figura 1. Desenho computadorizado do *T. pallidum*.

Fonte: Brasil, 2010a.

2.3 Definição de caso de sífilis

A doença pode ser classificada em sífilis adquirida, sífilis em gestante ou sífilis congênita de acordo com o modo de aquisição da infecção (BRASIL, 2010b). O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) considera obrigatória a notificação de algumas doenças transmissíveis, como sífilis congênita desde de 1986, sífilis em gestante desde 2005, no entanto a sífilis adquirida tornou-se uma doença de notificação compulsória somente em 2010. A subnotificação e ausência de notificação de agravos como à sífilis pode dificultar a identificação de tendências, grupos e fatores de risco associados a esta doença (BRASIL, 2010a; PENNA et al., 2011; BRASIL, 2017).

Segue abaixo a definição de caso de sífilis adquirida, sífilis em gestante e sífilis congênita conforme o boletim epidemiológico de sífilis do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). Definição de caso sífilis adquirida: todo indivíduo assintomático, com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, sem registro de tratamento prévio ou todo indivíduo sintomático para sífilis, com pelo menos um teste reagente, treponêmico ou não treponêmico com qualquer titulação.

Definição de caso sífilis em gestantes: situação 1: Mulher assintomática para sífilis, que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério apresente pelo menos um teste reagente -

treponêmico e/ou não treponêmico com qualquer titulação e sem registro de tratamento prévio. Situação 2: Mulher sintomática para sífilis, que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério, apresente pelo menos um teste reagente - treponêmico e/ou não treponêmico com qualquer titulação. Situação 3: Mulher que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, independente de sintomatologia da sífilis e de tratamento prévio.

Definição de caso de sífilis congênita: situação 1: todo RN, natimorto ou aborto de mulher com sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada. Considera-se tratamento adequado: tratamento completo para estágio clínico da sífilis com penicilina benzatina, e iniciado até 30 dias antes do parto. Gestantes que não se enquadrarem nesses critérios serão consideradas como tratadas de forma não adequada. Situação 2: toda criança com menos de 13 anos de idade com pelo menos uma das seguintes situações: manifestação clínica; alteração líquórica ou radiológica de sífilis congênita e teste não treponêmico reagente; títulos de teste não treponêmicos do lactente maiores do que os da mãe, em pelo menos duas diluições de amostras de sangue periférico, coletadas simultaneamente no momento do parto; títulos de testes não treponêmicos ascendentes em pelo menos duas diluições no seguimento da criança exposta; títulos de testes não treponêmicos ainda reagentes após 6 meses de idade, em crianças adequadamente tratadas no período neonatal; testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade sem diagnóstico prévio de sífilis congênita, nesta situação, deve ser sempre afastada a possibilidade de sífilis adquirida em situação de violência sexual. Situação 3: Evidência microbiológica de infecção pelo *T. pallidum* em amostra de secreção nasal ou lesão cutânea, biópsia ou necrópsia de criança, aborto ou natimorto.

2.4 Sífilis

A sífilis é um problema de saúde pública, pois mantém altas taxas de incidência e prevalência, sendo uma doença sistêmica, exclusiva do ser humano, altamente infecciosa nos estágios recentes da infecção, transmitida principalmente por via sexual, seguida da vertical (BRASIL, 2010b). O risco de infecção pelo HIV por um indivíduo portador de sífilis, é 4 vezes maior (KARP et al., 2009; ARORA et al., 2012).

A transmissão da sífilis adquirida acontece durante a relação sexual vaginal, anal ou oral desprotegida com uma pessoa infectada pelo *T. pallidum*. O contato com as lesões infectantes pelos órgãos genitais é responsável por 95% dos casos (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Outra forma de transmissão é por meio da transfusão sanguínea, no entanto essa via é muito rara nos dias atuais devido ao maior controle de qualidade dos bancos de sangue

(BRASIL, 2010b). A evolução da doença é classificada em estágios: primário, secundário, latente recente, latente tardio e terciário. Essa divisão orienta o tratamento e acompanhamento dos indivíduos infectados, conforme ilustrado na figura 2.

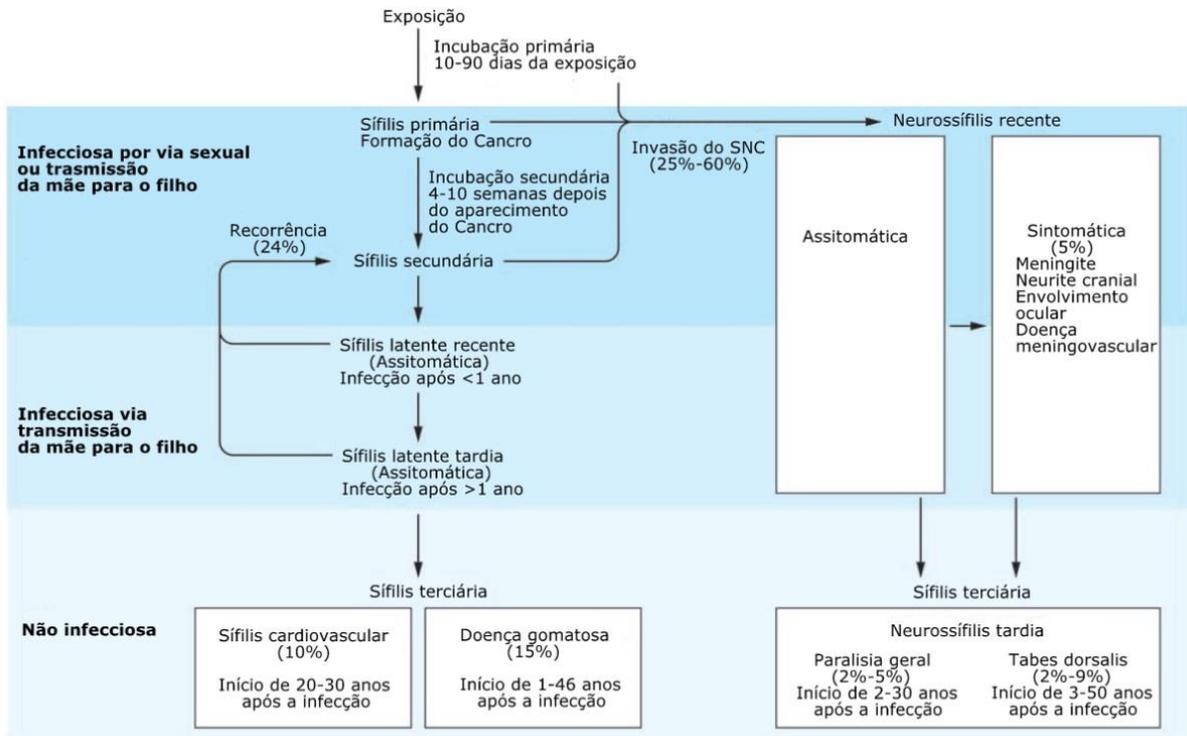


Figura 2. Características da sífilis. SNC: sistema nervoso central.

Fonte adaptada: HO EL E LUKEHART AS, 2011.

A sífilis primária é a fase inicial da doença, após a contaminação, ocorre um período de incubação de aproximadamente 21 dias, podendo variar entre 10 e 90 dias (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006; BRASIL, 2010b; BENZAKEN et al., 2011), onde o treponema atinge o sistema linfático regional e, por disseminação hematogênica, outras partes do corpo (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Durante a relação sexual ocorrem pequenas fissuras, e por meio do contato com as lesões infectadas acontece à penetração do treponema (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006). O organismo em resposta a exposição, inicia o processo de defesa local. No ponto de inoculação ocorre uma ulceração, enquanto a disseminação sistêmica resulta na produção de complexos imunes circulantes podendo acometer qualquer órgão do corpo. O *T. pallidum* consegue se multiplicar e sobreviver por longo período, pois, a imunidade humoral não tem capacidade de proteção e a imunidade celular é mais tardia (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; DRAGO; JAVOR; PARODI, 2017).

A lesão ulcerada é denominada de cancro duro ou protossifiloma, medindo em torno de 0,3 a 3,0 cm, geralmente é única, indolor, com base lisa, borda endurecida e brilhante com presença de secreção serosa escassa (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006; BRASIL, 2010b). Os indivíduos na fase primária, com o cancro, têm maior probabilidade de infectar outra pessoa, pois essa lesão está repleta de espiroquetas (HO; LUKEHART, 2011).

Na grande maioria dos casos a lesão é localizada na região genitoanal, porém cerca de 2 a 7% podem aparecer na mucosa oral ou em outras partes do corpo (CARLSON et al., 2011; MATTEI et al., 2012). Na mulher as lesões comumente aparecem nos pequenos lábios, parede vaginal e colo uterino. Nos homens acomete principalmente a região do sulco balanoprepucial, prepúcio, meato uretral ou mais raramente intrauretral (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; BRASIL, 2010a). A lesão, usualmente, desaparece em 4 semanas, sem deixar cicatrizes, proporcionando assim uma sensação de cura ao indivíduo infectado (BRASIL, 2010b). No início da fase primária os testes sorológicos são não-reagentes, pois na corrente sanguínea os anticorpos começam a surgir cerca de 7 a 10 dias após o surgimento do cancro duro. O *Fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-abs) é um teste treponêmico que se torna reagente em torno de 10 dias após a evolução do cancro duro (BRASIL, 2010a).

Caso o indivíduo infectado não seja tratado durante a fase primária, a doença segue sua evolução para a fase secundária, período em que o treponema invade os órgãos e líquidos do corpo (BRASIL, 2010b). No entanto não existe nenhuma delimitação temporal bem estabelecida entre a sífilis primária e secundária. O cancro inicial pode estar presente em um terço dos pacientes com sífilis secundária. Do mesmo modo, a lesão inicial pode ter cicatrizado oito semanas antes que os sinais cutâneos apareçam. Em média, após um período de latência de seis a oito semanas a infecção entrará novamente em atividade (SINGH; ROMANOWSKI, 1999a; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A sífilis secundária na grande maioria dos casos é sutil, as lesões de pele podem ser facilmente negligenciadas, podendo ser confundida com outras doenças dermatológicas. Os sintomas mais característicos são o aparecimento de lesões cutâneas, essas tendem a ser simétricas, ocorrer em surtos, geralmente sob a forma de máculas ou pápulas eritematosas e pouco pruriginosas, localizadas comumente nas palmas das mãos e solas dos pés, observada em 50-70% dos pacientes. As lesões cutâneas tendem a desaparecer após algumas semanas, na maioria das vezes sem deixar cicatrizes (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; FRENCH, 2007; NYATSANZA; TIPPLE, 2016).

Pode ocorrer perda de pelo facial e corporal, resultando em alopecia de *scalp* (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006). Na face, as pápulas tendem a agrupar-se em volta do nariz e da boca, simulando dermatite seborreica. Em pessoas negras, as lesões faciais fazem configurações anelares e circinações, sendo conhecida por sífilides elegantes (LAFOND; LUKEHART, 2006). A sífilis secundária pode ocasionar manifestações clínicas variadas como febre, dores de garganta, mialgia e perda de peso (SINGH; ROMANOWSKI, 1999a; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006).

Na fase secundária, todos os testes sorológicos são reagentes e os testes não treponêmicos tendem a apresentar titulação elevada. Nesta, mesmo após o tratamento, os testes treponêmicos permanecem reagentes por toda a vida do indivíduo (cicatriz sorológica), enquanto os testes não treponêmicos podem apresentar comportamento variável (BRASIL, 2010a). A sífilis na fase secundária evolui nos dois primeiros anos com novos surtos que regridem espontaneamente, intercalando períodos de latência cada vez mais duradouros, evoluindo para remissão prolongada desses sintomas, iniciando uma longa fase de latência (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Se não for tratada, a sífilis entrará no período de latência, definido pelo desaparecimento dos sintomas clínicos da fase secundária, onde o paciente permanece infectado, porém assintomático. Nesse período é pouco provável que ocorra a transmissão sexual. O período de latência é dividido em recente no primeiro ano e tardio após esse período (SINGH; ROMANOWSKI, 1999b; LAFOND; LUKEHART, 2006; BRASIL, 2010a). Na fase latente tardia, todos os testes que detectam anticorpos permanecem reagentes, e observa-se uma diminuição dos títulos nos testes não treponêmicos. O diagnóstico da sífilis latente é baseado na história do indivíduo e na combinação de resultados dos testes (BRASIL, 2010a). Aproximadamente um terço dos pacientes não tratados evoluem para a fase terciária (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A sífilis terciária compreende as formas graves da doença, podendo acometer ossos, sistema cardiovascular e sistema nervoso (BRASIL, 2010a). Os sintomas da fase terciária podem ocorrer de 10 a 20 anos após a infecção inicial em indivíduos normais e em pacientes imunodeprimidos de 3 a 7 anos (CARLSON et al., 2011). A fase terciária caracteriza-se pelo aparecimento de granulomas destrutivos (gomas), formando segmentos em círculos, lesões solitárias, endurecidas com pouca inflamação, bordas delimitadas, assimétricas, com tendência à cura central com extensão periférica, formando cicatrizes, com hiperpigmentação

periférica e localização variável podendo ulcerar, com ausência quase total de treponemas (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

As lesões ósseas são marcadas por periostite envolvendo os ossos do crânio, tíbia, e clavícula, com as características principais de dor noturna e inchaço local (SINGH; ROMANOWSKI, 1999a). No sistema vascular, as gomas sífilicas podem ocasionar aneurisma da aorta, oclusão coronária e insuficiência valvular (SINGH; ROMANOWSKI, 1999a; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006). A neurosífilis acontece quando há invasão do SNC pelo *T. pallidum*, podendo acontecer em qualquer fase da sífilis e evoluir para paralisia geral progressiva, demência, ataxia sensorial, disfunção do intestino ou da bexiga. Na fase terciária os testes sorológicos treponêmicos habitualmente são reagentes e os títulos dos testes não treponêmicos tendem a ser baixos, não reagentes (LEE et al., 2000; BRASIL, 2015; WORKOWSKI; BOLAN, 2014).

2.5 Sífilis Congênita

A sífilis congênita é o resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada, não tratada ou inadequadamente tratada, para o conceito, por via transplacentária. A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer momento da gestação ou estágio da doença materna. No entanto, quanto mais recente a infecção materna, maior é o risco de comprometimento fetal. A taxa de transmissão é de 70-100% nas fases primária e secundária, 40% na fase latente recente e 10% na latente tardia (BRASIL, 2006; BRASIL, 2012).

Pode ocorrer a transmissão por meio do contato com *T. pallidum*, durante o parto vaginal, se houver lesões genitais maternas. No aleitamento materno, a transmissão ocorre apenas se houver lesão mamária por sífilis. Mais de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, com surgimento dos primeiros sintomas, geralmente, nos primeiros 3 meses de vida. A sífilis congênita possui, para efeito de classificação, dois estágios: precoce, diagnosticada até dois anos de vida e tardia, após esse período (BRASIL, 2006).

A sífilis congênita precoce surge até o segundo ano de vida da criança exposta e deve ser diagnosticada por meio de uma avaliação epidemiológica criteriosa da situação materna, avaliação clínico-laboratorial e estudos de imagem na criança. Além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais manifestações clínicas são hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, rash, condiloma plano, pênfigo palmo-plantar, obstrução nasal e rinite sero-sanguinolenta, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, icterícia, pseudoparalisias,

edema. Outras características clínicas incluem petéquias, púrpura, fissura peribucal, hidropsia, hipertensão pulmonar, pan-hipopituitarismo transitório, convulsão e meningite (BRASIL, 2017b).

Já a sífilis congênita tardia pode apresentar os estigmas clássicos: ceratite intersticial, periostite, osteíte ou osteo-condrite (com alterações características ao estudo radiológico), surdez neurológica, anormalidades dentárias (dentes incisivos medianos superiores deformados - dentes de Hutchinson, molares em “amora”), desenvolvimento pobre da maxila, palato em ogiva, nariz em sela, “fronte olímpica”. São sinais menos frequentes: tibia em sabre, rágades (fissuras periorais e perinasais), retardo mental, hidrocefalia, escápula em clarão e articulações de Clutton (efusão dos joelhos) (BRASIL, 2017b).

Gestações com desfechos negativos podem ser evitados caso a gestante faça um pré-natal adequado. O Ministério da Saúde preconiza no mínimo seis consultas de pré-natal, sendo, preferencialmente a primeira consulta no primeiro trimestre, devendo nesse momento ser realizada a triagem sorológica para infecção sexualmente transmissível (IST), de modo que facilite o diagnóstico precoce e a realização do tratamento. O tratamento da gestante com sífilis, finalizado pelo menos 30 dias antes do parto, pode contribuir para uma redução de 82% de natimortos e 80% de mortalidade neonatal (BRASIL, 2006; BRASIL, 2012; NURSE-FINDLAY et al., 2017).

Nos RNs de mães não tratadas adequadamente, recomenda realizar testes sorológicos para sífilis, hemograma, radiografia de ossos longos e punção líquórica para afastar o diagnóstico de neurosífilis. Recomenda-se realizar o VDRL no líquido, bem como avaliar a contagem de células brancas (alterado se $> 25/mm^3$) e proteínas (alterado se $> 150\text{ mg/dL}$). No hemograma completo, avaliar o hematócrito (alterado se $< 35\%$) e contagem de plaquetas (alterado se $< 150.000/mm^3$). E, por fim, avaliar a presença de osteocondrite, periostite e a metafisite na radiografia de ossos longos (BRASIL, 2006; CDC, 2015).

2.6 Neurosífilis

Durante a gestação o *T. pallidum* infecta o feto via transplacentária, podendo acometer o SNC, o que determina quadros clínicos variados, desde alterações líquóricas em RNs assintomáticos, até quadros mais graves, como a paralisia geral progressiva, designando por diversas formas de comprometimento do SNC à neurosífilis. Uma das maiores preocupações na sífilis congênita é identificar a possibilidade do envolvimento, ainda que assintomático, do SNC (SAITO et al. 2001).

A neurosífilis pode ser classificada em duas categorias gerais: meningite aguda sífilítica e sífilis meningovascular crônica. Meningite aguda sífilítica acontece no início do primeiro ano da vida e sua apresentação é semelhante à meningite causada por outras bactérias. Os sinais clínicos frequentemente são vômito, abaulamento da fontanela anterior, e aumento da circunferência da cabeça. Na sífilis meningovascular crônica, que pode também estar presente no primeiro ano de vida, se caracteriza por apresentar hidrocefalia progressiva, paralisias do nervo craniano, papiledema, atrofia óptica, regressão do neurodesenvolvimento, e/ou convulsões. Se não tratada pode comprometer o desenvolvimento neuropsicomotor da criança (NOLT et al., 2002).

Anormalidades no LCR estão presentes em aproximadamente 23% dos RNs de mães com sífilis (WOODS, 2005). Um estudo realizado nos EUA em 2009, com 139 bebês diagnosticados com sífilis congênita, 23% apresentaram neurosífilis. No estado de Pernambuco em 2003, foi conduzida uma pesquisa com 32.246 crianças, sendo que 1.036 (3,21%) RNs foram diagnosticadas com sífilis congênita e destas, 282 (27,2%) apresentaram neurosífilis. No ano de 2014 em Botucatu São Paulo, foi realizado um estudo que acompanhou 164 RNs nascidos de mãe com sífilis, o percentual de neurosífilis foi de 30% e todos os casos foram assintomáticos (MENEZES; MARQUES; LEAL, 2006; WOODS, 2009; SILVEIRA, 2017). Apesar do crescente número de casos novos de sífilis, são escassos os estudos que visam determinar os fatores de risco para neurosífilis.

A avaliação pelo exame de RX de ossos longos em RNs assintomáticos apresentam baixa sensibilidade, aparecendo algumas evidências radiológicas apenas em alguns casos geralmente após 5 a 16 semanas de vida, existindo assim a recomendação de tratar todos os RNs diagnosticados com o protocolo adequado para erradicar a neurosífilis, exceto quando for descartada a infecção pelo exame de LCR (MENEZES et al, 2007; LAGO, 2000).

Na prática clínica percebe-se ainda a dificuldade na realização de exames de rotinas preconizado pelo MS para investigação da neurosífilis por algumas instituições, que poderiam evitar desfechos desfavoráveis como elevada morbimortalidade neonatal, óbito infantil (CARDOSO et al, 2018) e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (NOLT et al., 2002).

2.7 Métodos de diagnóstico

O diagnóstico da sífilis fundamenta-se na avaliação clínica e laboratorial. A identificação direta do *T. pallidum* é por meio da técnica de microscopia de campo escuro (MCE), no entanto essa pesquisa direta se aplica somente ao material retirado das lesões. Na

ausência de lesões a confirmação da doença se baseia no diagnóstico sorológico, utilizando exames de reações treponêmicas e não treponêmicas (BRASIL, 2010b). Os exames de rotina para a identificação da infecção pelo *T. pallidum* devem ser realizados em todas as mulheres grávidas, doadores de sangue e os grupos de maior risco para esta infecção como, pacientes recém-diagnosticados com ISTs (HIV, hepatite B ou C), com comportamentos sexuais de risco como homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas em situação de rua e indivíduos privados de liberdade (BRASIL, 2010b; CDC, 2015; TANIMOTO et al., 2018).

Os testes de detecção direta do *T. pallidum* aplicados na sífilis primária ou secundária, devem ser realizados com exsudato de lesão, como a técnica de coloração por prata, coloração Giemsa, a MCE ou por imunofluorescência. Para as lesões decorrentes de sífilis, o teste de diagnóstico indicado é o de infectividade em coelho (RIT), embora muito sensível deixou de ser empregado pela maioria dos laboratórios, devido as questões éticas relacionadas com a necessidade de inoculação *in vivo*. Sendo assim, o método vigente considerado padrão ouro para o diagnóstico é o MEC, porém as amostras devem ser coletadas de lesões úmidas e necessitam ser executados por profissionais experientes, inviabilizando o uso rotineiro na prática clínica (GAYET-AGERON et al., 2015b; TSANG et al., 2015).

Diante dessas dificuldades em empregar o MEC na prática clínica o diagnóstico se baseia em análises sorológicas. Os testes treponêmicos pesquisam anticorpos específicos (IgM e IgG) contra o *T. pallidum*, como o Ensaio de Aglutinação em Partícula *T. pallidum* (*T. pallidum particle agglutination assay*- TPPA), o Teste de Hemaglutinação Passiva para pesquisa de anticorpos de *T. Pallidum* (*T. pallidum hemagglutination*- TPHA), Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* - ELISA), Teste de Imunofluorescência Indireta para a Determinação de Anticorpos contra *T. pallidum* (*Fluorescent treponemal antibody absorption*- FTA-Abs) (GRANGE et al., 2012). Os testes TPHA, TPPA e FTA-abs apresentam sensibilidade limitada para detecção da infecção pelo *T. pallidum* nos primeiros dias da infecção ou durante a sífilis primária (RATNAM, 2005; SMITH et al., 2013).

Os testes treponêmicos são feitos apenas qualitativamente e detectam anticorpos antitreponêmicos. São os primeiros a se tornarem positivos (cerca de duas semanas após a infecção) e geralmente permanecem positivos por toda a vida do indivíduo (BRASIL, 2010a). Os testes não-treponêmicos são métodos indiretos, baseados na detecção de anticorpos inespecíficos (reaginas) produzidos em repostas a materiais lipóides liberados de células hospedeiras danificadas ou de lipídeos de superfície da célula do *T. pallidum*, como o

antígeno de 47 kDa (LEE et al., 2000; HOOVER; RADOLF, 2011). O *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) muito usado no Brasil, é um teste não treponêmico que têm como princípio uma reação de floculação entre uma mistura antigênica (cardiolipina, lecitina e colesterol) com reaginas presentes no soro do paciente. A prova do VDRL positiva-se entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; JANIER et al., 2014). Há outros testes não treponêmicos como o Reagina Plasmática Rápida (*Rapid Plasma Reagin- RPR*), *Unheated Serum Reagin* (USR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) (GERBASE et al., 1998; KATZ et al., 2016).

Testes não treponêmicos fornecem uma indicação da fase da doença, uma vez que os títulos mais altos estão associados a uma infecção ativa, característica dos estágios iniciais da doença e, títulos mais baixos indicam infecção tardia (latente) ou previamente tratada. A vantagem para a utilização de testes não treponêmicos como triagem, é a facilidade de execução e o baixo custo. Sendo usado também para monitorar a resposta ao tratamento, por ser um método quantitativo. Sua desvantagem é a baixa especificidade, podendo ocorrer reações falso-positivas em diversas situações (gravidez, vacinação recente, doenças autoimunes) e falso-negativos devido ao fenômeno de prozona, que é a ausência de reatividade em uma amostra que, embora contenha anticorpos não treponêmicos, quando testada sem diluir, ou mesmo em baixas diluições, apresenta resultado não reagente. É importante destacar que os testes não treponêmicos podem não ser reativos na sífilis primária (BRASIL, 2010b; NYATSANZA; TIPPLE, 2016).

Por muitos anos, a infecção pelo *T. pallidum*, era diagnosticada com um teste não treponêmico e a confirmação das amostras reativas eram realizadas através de testes sorológicos treponêmicos, associados às manifestações clínicas da doença. Recentemente, com a introdução dos testes rápidos para sífilis a triagem é feita com testes treponêmicos, na presença de resultados reagente é feito um teste não treponêmico, denominado triagem de sequência reversa (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; CASTRO et al., 2010; SARA et al., 2012).

A necessidade de melhorias das técnicas de diagnósticos impulsionou o desenvolvimento de testes rápidos para sífilis, principalmente, em países em desenvolvimento e com alta prevalência da doença. A maioria dos testes rápidos detectam anticorpos, às imunoglobulinas IgM, IgG e IgA presentes no soro, em que um ou vários antígenos recombinantes do *T. pallidum* são aplicados em tiras de nitrocelulose, como reagentes de captura (CASTRO et al., 2010). Esses testes são práticos e de fácil execução, podendo ser

utilizados em locais de difícil acesso, sem estrutura laboratorial adequada. Pode ser utilizada amostra de sangue total colhido por punção digital ou venosa, com visualização a olho nu e com obtenção de resultados em até 30 minutos (BRASIL, 2010a). A desvantagem do teste rápido é de não conseguir distinguir a sífilis adquirida recente da cicatriz sorológica. Além disso, a interpretação dos testes de flocculação é subjetiva e, por conseguinte, depende da experiência profissional, havendo uma pequena margem de erro associada com estes tipos de ensaios (LEVETT et al., 2015).

2.8 Diagnóstico molecular do *Treponema pallidum*

Novas estratégias de detecção do patógeno da sífilis foram desenvolvidas durante os últimos 15 anos, baseados em avanços no conhecimento da sequência do genoma do *T. pallidum*. A PCR foi utilizada na detecção de *T. pallidum*, realizando a amplificação de vários genes, como *bmp*, *tpp47* e *tmpA*, que codificam proteínas de membrana e o *polA* que codifica uma DNA polimerase do tipo I que está envolvida no sistema de reparo durante a replicação do DNA (GRANGE et al., 2012). A PCR é um método sensível, com elevada especificidade, que possibilita a realização de um diagnóstico rápido. A técnica necessita de poucos profissionais, o que pode tornar os resultados mais reprodutíveis e menos dispendiosos se for realizado sobre uma base de rotina. As últimas diretrizes do CDC consideram que a PCR é um método de diagnóstico válido junto com a MCE para casos de sífilis primária e secundária (LEWIS; LUKEHART, 2011; CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014; TSAI et al., 2014).

A PCR tem sido utilizada para detectar o *T. pallidum* em várias amostras biológicas, como de osso, sangue total, soro, plasma, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, placenta, exsudato da lesão, tecidos fixados, lesões gástricas, urina e fluido intraocular (BUFFET et al., 2007; GRANGE et al., 2012; TROUTBECK; CHHABRA; JONES, 2013).

A sífilis é mais infecciosa em suas fases iniciais, portanto a detecção precoce ajuda a prevenir a sua transmissão. E o método da PCR tem o potencial de fornecer um diagnóstico precoce e confiável nas fases iniciais da doença, especificamente, em locais nos quais não é possível realizar a detecção direta do *T. pallidum* (HEYMANS et al., 2010; SHIELDS et al., 2012). Além disso, estudos recentes demonstram que a PCR para *T. pallidum* é melhor na sensibilidade e especificidade que o MCE. Portanto, a PCR pode ser utilizada como teste de referência nas fases iniciais da sífilis, pois é mais precisa e apresenta melhor reprodutibilidade (GAYET-AGERON et al., 2015b; TIPPLE et al., 2015). Além de ser um teste objetivo e sensível para a detecção direta do DNA de *T. pallidum* nas lesões de mucosa e de pele (TSANG et al., 2015).

Em uma metanálise foi descrito que a sensibilidade do PCR é maior em *swab* de cancos genitais presentes na sífilis primária (78,4%) e no sangue de neonatos com sífilis congênita (83%). Em amostras de sangue de pacientes que estão na fase primária, secundária, latente recente e latente tardia, a sensibilidade descrita foi de 37,7%, 52,2%, 41,6% e 31,2% respectivamente. A especificidade em *swab* de cancro é de 96,6% e em amostras de sangue na fase primária é 95,7%, secundária (83,3%), latente recente (94,8%) e latente tardia (83,5%) (GAYET-AGERON et al., 2013).

A PCR em tempo real foi utilizada para a quantificação do gene *tp047* e o 16S ácido ribonucléico (RNA) ribossomal durante o acompanhamento de três pacientes com sífilis tratados com Penicilina G benzatina, sendo possível observar a ausência de DNA do *T. pallidum* nas amostras de sangue após 56 horas do tratamento (TIPPLE et al., 2015). Portanto, a utilização da técnica de PCR tem se mostrado eficaz no diagnóstico da sífilis, de forma que pode ser aplicado tanto em amostras de lesões ou de sangue, facilitando assim o início rápido do tratamento e o controle da cadeia de transmissão.

A tipagem molecular é uma ferramenta poderosa para determinar a diversidade e epidemiologia das infecções, especialmente para o *T. pallidum*, um patógeno que não pode ser cultivado *in vitro* (PENG et al., 2011). O primeiro método de tipagem molecular foi desenvolvido pelo Pillay et al. (1998) e basearam-se na variabilidade inter-estirpes do gene da proteína ácida de repetição (*arp*) e dos genes *tpr* (*Treponema pallidum repeat*) da subfamília II (*tprE* [*tp0313*], *tprG* [*tp0317*] e *tprJ* [*tp0621*]). Os subtipos foram descritos de acordo com o número de repetições de 60 pb contidas no gene *arp* (Variando de 2 a 21 repetições) e da análise dos polimorfismos por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) dos genes *tpr* da subfamília II (7 padrões diferentes de RFLP, designados por a-g). Para o desenvolvimento de um método de tipagem molecular com maior poder discriminatório, Marra et al. (2010) examinaram três alvos genéticos adicionais e encontram na análise de uma região curta do gene *tp0548*, um alvo rentável e confiável. O uso desse último alvo em conjunto com os dois alvos já utilizados melhorou, significativamente, a discriminação entre as cepas *T. pallidum*, e permitiu dividir 14 subtipos encontrados pelo método do Pillay et al. (1998) em 24 subtipos.

2.9 Tratamento e acompanhamento clínico

A droga de primeira escolha para o tratamento em todas as fases da sífilis é a penicilina, que pode ser usada na forma cristalina, procaína ou benzatina. Durante a gestação a penicilina é a primeira escolha, por ser capaz de atravessar a barreira transplacentária (BRASIL, 2017).

A penicilina passou a ser o antimicrobiano de escolha para o tratamento (WORKOWSKI; BOLAN, 2015; KATZ et al., 2016), visto que o *T. pallidum* é extremamente sensível a esta droga, não havendo relatos de resistência bacteriana em mais de 60 anos de estudos (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

É recomendado uma única dose de penicilina benzatina (2,4 milhões de unidades), por via intramuscular (IM), como terapia para a maioria dos pacientes com sífilis primária, secundária e latente precoce. Para pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia ou terciária, recomenda-se penicilina benzatina (2,4 milhões de unidades) por semana, em regime repetido por 3 semanas (GOLDEN; MARRA; HOLMES, 2003; CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014; GHANEM, 2015). Este esquema demonstrou maior eficácia de tratamento nestas fases, podendo estar atribuído à manutenção por um tempo maior da penicilina circulante, tendo em vista a suspeição de uma divisão mais lenta dos treponemas nas fases mais tardias da infecção, apesar deste conceito não ter sido criteriosamente avaliado (WORKOWSKI; BOLAN, 2015). Após o início do tratamento específico pode ocorrer a reação de Jarisch-Herxheimer (destruição maciça de treponemas e absorção de proteínas) que se manifesta por exacerbação das lesões, febre, cefaleia, náuseas e vômitos. O tratamento é sintomático, e discutido o uso de corticosteroides sistêmicos na prevenção deste quadro. A reação de Jarisch - Herxheimer é pouco encontrada na fase neonatal (JANIER et al., 2012; TSAI et al., 2014).

Os pacientes com história comprovada de alergia à penicilina (evento raro no caso da penicilina benzatina) podem ser dessensibilizados ou então receber tratamento com tetraciclina, eritromicina na forma de estearato ou estolato, doxiciclina, porém esses medicamentos, com exceção da eritromicina (estearato), são contraindicados em gestantes e nutrizes. Todas essas drogas exigem estreita vigilância, por apresentarem menor eficácia. Embora haja publicações sugerindo que a azitromicina seja eficaz no tratamento da sífilis, já foi mostrada resistência do *Treponema* a este antimicrobiano macrolídeo e seu uso não foi estudado na prevenção de sífilis congênita. Dessa forma, os RNs de mães que não foram tratadas durante a gestação com penicilina devem receber tratamento logo após o parto (BRASIL, 2005; WHO, 2016).

Segundo recomendações do CDC, crianças com sífilis comprovadas ou que possuem altas chances de possuir sífilis congênita serão consideradas quando apresentar anormalidades no exame físico, ou título quatro vezes maior que o da mãe ou exame positivo no campo escuro ou PCR. Desse modo, recomenda realizar tratamento com penicilina G cristalina ou penicilina G procaína. Em RNs com exame físico normal, títulos igual ou quatro vezes menor

que a titulação materna e cujas mães não foram tratadas, ou foram inadequadamente tratadas, ou não havia registro do tratamento, ou realizaram tratamento com antibiótico que não é a penicilina ou, ainda, foi tratada adequadamente em um período menor que quatro semanas antes do parto, o CDC recomenda realizar o tratamento com penicilina G cristalina, penicilina G procaína ou penicilina G benzatina (CDC, 2015).

Após o tratamento da sífilis, recomenda-se o seguimento sorológico por teste não treponêmico quantitativo a cada 3 meses, durante o primeiro ano e, se ainda houver reatividade em titulações decrescentes, deve-se manter o acompanhamento a cada 6 meses até estabilizar. A incapacidade dos títulos de diminuir quatro vezes aos 6 e 12 meses após o tratamento para a sífilis primária e secundária pode indicar falha no tratamento. Se os sinais e sintomas persistirem ou apresentarem um aumento em pelo menos quatro vezes do título persistindo por mais do que duas semanas, provavelmente houve uma falha no tratamento ou reinfecção. A infecção pelo HIV e a presença de *T. pallidum* no líquido deve ser investigado nessas situações, uma vez que a falha no tratamento pode estar relacionada com uma infecção da sífilis no sistema nervoso central (BRASIL, 2005; CDC, 2015).

O acompanhamento da resposta ao tratamento em gestantes é mensal por meio do VDRL. A elevação dos títulos em quatro ou mais vezes em comparação com o último exame, a possibilidade de reinfecção ou reativação da infecção deve ser considerado e um novo tratamento instituído. O tratamento para sífilis materna é considerado inadequado na ausência de queda ou no aumento dos títulos do VDRL após tratamento adequado. A ocorrência de redução dos títulos em duas diluições em três meses e três diluições em seis meses após o término do tratamento é indicação de tratamento bem sucedido (BRASIL, 2007; BRASIL, 2015).

O tratamento do parceiro deve ser verificado. As orientações sobre o risco de transmissão sexual do *T. pallidum* devem ser reforçadas para que as gestantes com sífilis mantenham relações sexuais seguras com os parceiros, utilizando preservativos durante o período de tratamento (BRASIL, 2015).

2.10 Epidemiologia da infecção causada pelo *Treponema pallidum* no mundo

A infecção por *T. pallidum* têm um impacto direto sobre a saúde materno-infantil, contribui ainda como facilitador na transmissão do HIV, bem como traz consequências psicossociais ao portador e custos financeiros aos sistemas de saúde. Conforme dados da OMS cerca de 357 milhões de casos novos de ISTs ocorreram em pessoas com idades entre 15 a 49 anos no ano de 2012 em todo mundo, destes 5,6 milhões foram casos novos de sífilis,

com uma prevalência de 18 milhões de casos de sífilis, sendo que 90% dos casos são concentrados em países em desenvolvimento. Desta forma, pesquisas epidemiológicas para determinação da infecção pelo *T. pallidum* são fundamentais para subsidiar a criação de políticas públicas eficazes para o controle da doença (FENTON et al., 2008; WHO, 2015).

Na Inglaterra em 2011, foram notificados 2.915 casos, o que equivale a uma taxa de 5,6 por 100.000 habitantes, demonstrando um aumento de 10% dos casos em relação ao ano anterior (SAVAGE et al., 2012). A Alemanha vivencia a ascensão do número de casos de sífilis, em 2010 foram notificados 3.033 casos de sífilis, apresentando uma taxa de 3,7 por 100.000 habitantes, em 2014 esse número saltou para 5.718 casos, com uma taxa de 7,1 por 100.000 habitantes (BREMER; MARCUS; HAMOUDA, 2012). Em 2014, 30 países da Europa notificaram 24.541 casos de sífilis, apresentando uma taxa de 5,1 por 100.000 habitantes. Conforme o *European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC) desde 2010 os casos de sífilis estão aumentando. Entre 2010 e 2014, muitos países, particularmente na Europa Ocidental, apresentaram um elevado número de casos de sífilis, com aumentos de mais de 50% na Bélgica, França, Alemanha, Islândia, Irlanda, Luxemburgo, Malta, Noruega, Portugal e o Reino Unido (EU/EEA, 2016).

Na Rússia a sífilis é um grave problema de saúde, estudos sugerem que os altos índices estejam relacionados ao grande número de profissionais do sexo atuante no país. Foi realizada uma pesquisa com 1.473 mulheres profissionais do sexo em três cidades da Federação Russa (Moscou, Volgogrado e Barnaul) a prevalência foi de 11% e os fatores de riscos descritos foram o uso de drogas injetáveis e relação sexual em troca de dinheiro (RHODES et al., 2006).

Nas últimas duas décadas a infecção pelo *T. pallidum* aumentou na China, e tornou-se a terceira doença infecciosa notificável mais prevalente no país. Esse aumento foi principalmente observado entre grupos vulneráveis. Os dados indicam que a prevalência de sífilis aumentou de 0,17 casos por 100.000 habitantes em 1993 para 20 casos por 100.000 habitantes em 2010 (LIU et al., 2014).

Na Africana Subsaariana, a infecção pelo *T. pallidum* é um grave problema de saúde pública. Esse continente segundo a OMS apresenta uma das maiores taxas de prevalência e incidência da sífilis, além disso, a prevalência de HIV é alta nessa região, contribuindo para o aumento de casos de coinfeção. A prevalência de sífilis em populações rurais foi de 7,5% em homens e 9,1% em mulheres (TODD et al., 2001; NEWMAN et al., 2015).

Nos Estados Unidos entre 2000 e 2001, a taxa de incidência de sífilis era de 2,1 casos por 100.000 habitantes, a menor desde que o relatório começou em 1941. Porém, a partir de

2001, a incidência de sífilis começou a aumentar e manteve o aumento em quase todos os anos. Em 2016, um total de 27.814 casos novos de sífilis foram relatados, significando um aumento de 17,6%, com uma taxa de 8,7 casos por 100.000 habitantes, a mais alta relatada desde 1993. Durante 2000-2016, o aumento dos casos de sífilis foi principalmente entre homens e, especificamente, entre HSH. A incidência alta da infecção entre HSH pode estar relacionado a múltiplos fatores, incluindo comportamentos sexuais de risco como o elevado número de parceiros e, a alta frequência de relações sexuais sem proteção (CDC, 2015).

A infecção causada pelo *T. pallidum* é mais comum entre grupos vulneráveis, devido a comportamentos de risco como a troca de sexo por dinheiro, múltiplos parceiros, alta frequência de relações sexuais sem proteção e o uso de drogas ilícitas. Na tabela 1 são apresentadas as taxas de casos de sífilis por 100.000 habitantes no mundo distribuída entre sexos.

Tabela 1. Taxa de incidência de sífilis por 100.000 habitantes distribuída entre sexos.

Localização	Masculino	Feminino
América	34,2	17,7
África	22,5	43,1
Europa	10,1	6,6
Região Leste do Mediterrâneo	2,6	8,1
Região do Ocidente Pacífico	54,6	81
Sudeste da Ásia	6,7	5,1

Fonte: WHO, 2015.

Nos últimos dois anos nos EUA, os casos de sífilis foram mais prevalentes na população feminina, entre 2015 a 2016, a taxa aumentou 14,7% entre homens e 35,7% entre mulheres. Estes aumentos entre as mulheres são particularmente preocupantes porque os casos de sífilis congênita tendem aumentar, e geralmente a infecção é devastadora para o feto (CDC, 2016).

Segundo estimativas da OMS, aproximadamente 1,5 milhões de gestantes são infectadas com sífilis a cada ano no mundo, e aproximadamente 50% das mulheres que não forem tratadas transmitem ao feto. Em 2012 foi estimado que 350.000 gestantes apresentaram complicações em todo o mundo atribuída à sífilis, evoluindo para 143.000 mortes fetal, 62.000 mortes neonatal, 44.000 bebês pré-termo ou baixo peso e 102.000 bebês com sífilis

congênita. Na América Latina e Caribe, estima-se que entre 166.000 e 344.000 crianças nascam com sífilis congênita anualmente. (WHO, 2015; CDC, 2015).

Frente a todas essas complicações na saúde materna-infantil causadas pela sífilis, a OMS em 2007 lançou uma iniciativa para a eliminação mundial da sífilis congênita. A estratégia visava aumentar o acesso global à testagem e ao tratamento de sífilis para mulheres grávidas. Deste modo, a meta global de eliminação da sífilis congênita é através da redução da prevalência da sífilis em gestantes. Em 2014, mais de 40 países reportaram realizar testes de sífilis em 95% ou mais das gestantes durante o pré-natal. Mas apesar do progresso, muitos países ainda precisam tratar como prioridade a prevenção, tratamento e transmissão da sífilis. Pois até o momento poucos países conseguiram controlar a transmissão da sífilis, que é o caso de Cuba, que conforme a Organização das Nações Unidas (ONU) em 2015 eliminou a transmissão de sífilis e HIV de mãe para filho (NEWMAN et al., 2015; ONU, 2015). A Tabela 2 apresenta a prevalência de sífilis em gestantes por região no mundo.

Tabela 2 - Prevalência de sífilis em gestantes.

Região	Prevalência (%)
África	2,13
América	0,84
Ásia	0,62
Pacífico	0,33
Europa	0,16
Mediterrâneo	0,06

Fonte: Newman L., et al., 2013.

2.11 Epidemiologia da infecção causada pelo *Treponema pallidum* no Brasil

O *T. pallidum* é um dos patógenos mais frequentes associados a úlceras genitais no Brasil (GOMES NAVECA et al., 2013), sendo o país com maior incidência de casos de sífilis adquirida da América Latina, com uma prevalência na população adulta de 2,6% variando entre 1,0 a 4,4% (BRASIL, 2008). Durante o período de 2010 a junho/2017 foram notificados 342.531 casos de sífilis adquirida. Nos últimos cinco anos, foi observado um aumento constante no número de casos de sífilis, que pode ser atribuído, em parte, pelo aumento da cobertura de testagem, com a ampliação do uso de testes rápidos, redução do uso de preservativo, resistência dos profissionais de saúde à administração da penicilina nas

unidades de atenção básica e o desabastecimento mundial de penicilina. Além disso, o aprimoramento do sistema de vigilância pode se refletir no aumento de casos notificados (BRASIL, 2016).

O Brasil apresenta dados alarmantes com aumento de casos de sífilis, estudos demonstram que a prevalência da sífilis em populações vulneráveis mantém altas taxas. A prevalência de sífilis em gestantes varia entre 0,89% a 1,6%, profissionais do sexo 19,7%, população privada de liberdade 10,5%, HSH 34,7%, transexuais 17,5% e moradores de rua 7%. (SCHUELTER-TREVISOL et al., 2013; DE LIMA et al., 2014; FERNANDES, et al., 2015).

Na Figura 3, é possível observar a evolução das taxas de detecção dos agravos notificados de sífilis. Em comparação com o ano de 2015, observou-se um aumento de 14,7% na taxa de detecção em gestantes, acompanhado do aumento de 4,7% na incidência de sífilis congênita e do aumento de 26,8% na incidência de sífilis adquirida (BRASIL, 2017).

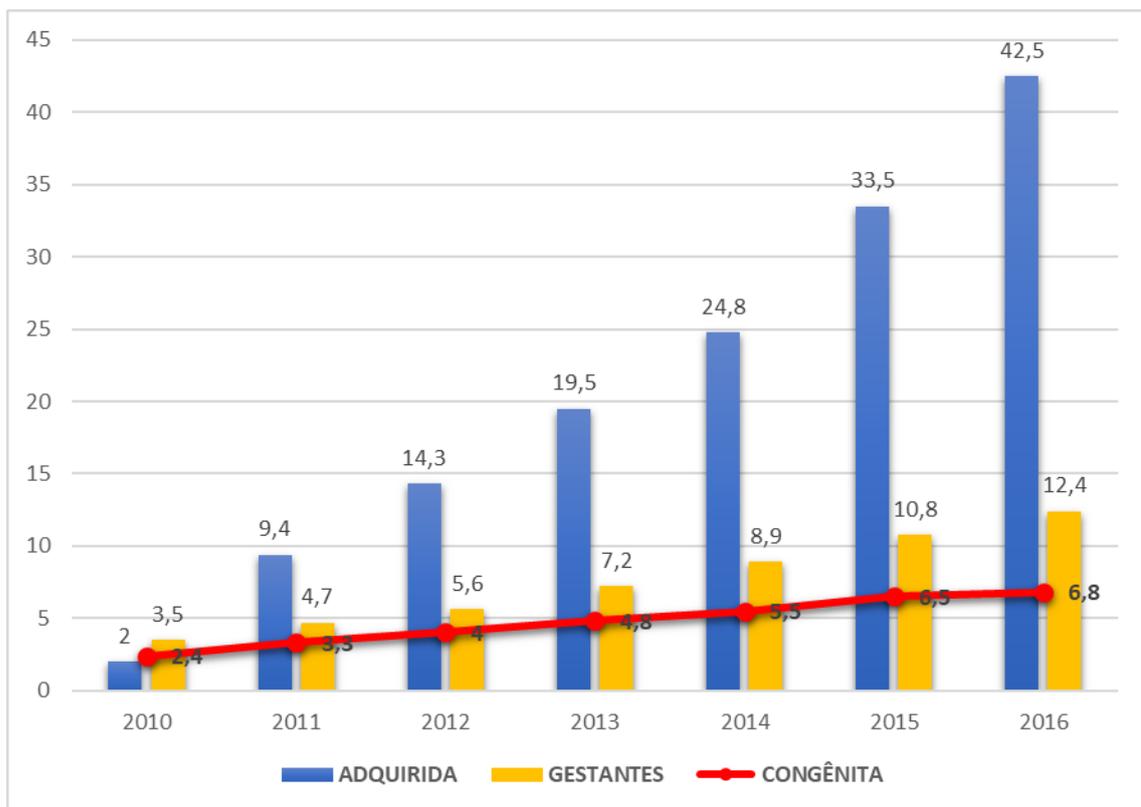


Figura 3. Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico.

Brasil, 2010 a 2016.

Fonte: SINAN, 2017.

Quando observadas as taxas, individualmente para cada estado, destacam-se as elevadas taxas de sífilis em gestantes encontradas no Espírito Santo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Mato Grosso do Sul. No ano de 2016 o estado de Mato Grosso do Sul notificou 1.392 casos de sífilis adquirida, 1.048 casos de sífilis em gestantes e 368 casos de sífilis congênita (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo desse estudo foi analisar os fatores de riscos à neurosífilis em recém-nascidos atendidos em um hospital universitário de Dourados-MS.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar o diagnóstico da infecção causada pelo *T. pallidum* em parturientes e recém-nascidos;
- Descrever as características sociais, demográficas, econômicas e de comportamento de risco associadas à neurosífilis;
- Descrever a ocorrência de morbimortalidade nos recém-nascidos com diagnóstico de neurosífilis;
- Avaliar as complicações ocasionadas em decorrência da infecção causada pelo *T. pallidum* em parturientes e recém-nascidos;
- Avaliar a assistência ao pré-natal de parturientes com sífilis.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARORA, P.; NAGELKERKE, N. J. D.; JHA, P.; MEHTA, S.; VASUDEVAN, C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Risk Factors for Sexual Transmission of HIV in India. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. e44094, 28 ago. 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0044094>>. Acesso em: 30 ago. 2017.
- AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Syphilis : diagnosis , treatment and control. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 81, n. 2, p. 111–126, 2006.
- BELDA, W.; SHIRATSU, R.; PINTO, V. Abordagem nas doen??as sexualmente transmiss??veis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 2, p. 151–159, 2009.
- BENZAKEN, A. S.; SABIDÓ, M.; GALBAN, E.; PEDROZA, V.; ARAÚJO, A. J. G.; PEELING, R. W.; MABEY, D. Field performance of a rapid point-of-care diagnostic test for antenatal syphilis screening in the Amazon region, Brazil. **International Journal of STD & AIDS**, v. 22, n. 1, p. 15–18, jan. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364061>>. Acesso em: 31 ago. 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico-Sífilis**, v. 48, n. 36, p. 44, 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico-Sífilis**, v. 47, n. 35, p. 29, 2016.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Caderno de atenção básica n. 32. Brasília, 2012.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº3242/GM/MS**, de 30 de dezembro de 2011.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil**. Brasília, 2010a.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**, 8. ed. Brasília, 2010b.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras**. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. **Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso**, 2. ed. Brasília, 2006.
- BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS**, 1 ed. Brasília, 2017b.
- BREMER, V.; MARCUS, U.; HAMOUDA, O. Syphilis on the rise again in Germany--results from surveillance data for 2011. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 17, n. 29, 19 jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835467>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- BUFFET, M.; GRANGE, P. a; GERHARDT, P.; CARLOTTI, A.; CALVEZ, V.; BIANCHI, A.; DUPIN, N. Diagnosing Treponema pallidum in secondary syphilis by PCR and

immunohistochemistry. **The Journal of investigative dermatology**, v. 127, n. 10, p. 2345–2350, 2007.

CARLSON, J. A.; DABIRI, G.; CRIBIER, B.; SELL, S. The Immunopathobiology of Syphilis: The Manifestations and Course of Syphilis Are Determined by the Level of Delayed-Type Hypersensitivity. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 33, n. 5, p. 433–460, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694502>>. Acesso em: 25 set. 2017.

CASTRO, A. R.; ESFANDIARI, J.; KUMAR, S.; ASHTON, M.; KIKKERT, S. E.; PARK, M. M.; BALLARD, R. C. Novel Point-of-Care Test for Simultaneous Detection of Nontreponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 12, p. 4615–4619, dez. 2010. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00624-10>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015. 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/stats15/default.htm>>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 64, n. RR-03, p. 1–137, 5 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

CLEMENT, M. E.; OKEKE, N. L.; HICKS, C. B. Treatment of Syphilis. **JAMA**, v. 312, n. 18, p. 1905, 12 nov. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387188>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

CUERDA-GALINDO, E.; SIERRA-VALENTÍ, X.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, E.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. Experimentación en sífilis hasta la Segunda Guerra Mundial: historia y reflexiones éticas. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 8, p. 762–767, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268559>>. Acesso em: 28 ago. 2017.

EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2016. Stockholm: ECDC; 2014. n. November 2015, p. 2016, 2016.

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, abr. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353265>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

FERNANDES, F. R. P.; ZANINI, P. B.; REZENDE, G. R.; CASTRO, L. S.; BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A.; TANAKA, T. S. O.; CASTRO, L. S.; BERTOLACCI-ROCHA, L. G.; TELES, S. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-sectional study. **Sexually transmitted infections**, v. 91, n. 2, p. 142–9, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301711>>.

FRASER, C. M. Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. **Science**, v. 281, n. 5375, p. 375–388, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.281.5375.375>>.

FRENCH, P. Syphilis. **BMJ**, v. 334, n. 7585, p. 143–147, 20 jan. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235095>>. Acesso em: 25 set. 2017.

GARCIA, F. L. B. Prevalência De Sífilis Em Adolescentes E Jovens Do Sexo Feminino No Estado De Goiás. p. 78, 2009.

- GAYET-AGERON, A.; LAURENT, F.; SCHRENZEL, J.; CHARTON, B.; JIMENEZ-GETAZ, G.; TANGOMO, M.; FERRY, T.; SEDNAOUI, P.; LAUTENSCHLAGER, S.; TOUTOUS-TRELLU, L.; MARTINEZ DE TEJADA, B.; CAVASSINI, M.; EMONET, S.; PERNEGER, T.; SALORD, H. Performance of the 47-Kilodalton Membrane Protein versus DNA Polymerase I Genes for Detection of *Treponema pallidum* by PCR in Ulcers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 3, p. 976–980, 2015a.
- GAYET-AGERON, A.; LAUTENSCHLAGER, S.; NINET, B.; PERNEGER, T. V.; COMBESCURE, C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. **Sexually transmitted infections**, v. 89, n. 3, p. 251–6, 2013.
- GAYET-AGERON, A.; SEDNAOUI, P.; LAUTENSCHLAGER, S.; FERRY, T.; TOUTOUS-TRELLU, L.; CAVASSINI, M.; EMONET, S.; COMBESCURE, C.; SCHRENZEL, J.; PERNEGER, T. Use of *Treponema pallidum* PCR in Testing of Ulcers for Diagnosis of Primary Syphilis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 2013–2015, 2015b.
- GERBASE, A. C.; ROWLEY, J. T.; HEYMANN, D. H.; BERKLEY, S. F.; PIOT, P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. **Sexually transmitted infections**, v. 74 Suppl 1, p. S12-6, jun. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023347>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- GHANEM, K. G. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Table 1. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. suppl 8, p. S818–S836, 15 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602620>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- GOLDEN, M. R.; MARRA, C. M.; HOLMES, K. K. Update on Syphilis. **JAMA**, v. 290, n. 11, p. 1510, 17 set. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129993>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- GOMES NAVECA, F.; SABIDÓ, M.; AMARAL PIRES DE ALMEIDA, T.; ARAÚJO VERAS, E.; CONTRERAS MEJÍA, M. del C.; GALBAN, E.; BENZAKEN, A. S. Etiology of Genital Ulcer Disease in a Sexually Transmitted Infection Reference Center in Manaus, Brazilian Amazon. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63953, 21 maio 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0063953>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- GRANGE, P. A.; GRESSIER, L.; DION, P. L.; FARHI, D.; BENHADDOU, N.; GERHARDT, P.; MORINI, J. P.; DELEUZE, J.; PANTOJA, C.; BIANCHI, A.; LASSAU, F.; AVRIL, M. F.; JANIER, M.; DUPIN, N. Evaluation of a PCR Test for Detection of *Treponema pallidum* in Swabs and Blood. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 3, p. 546–552, 2012.
- GUIDELINES, W. H. O.; THE, F. O. R. Treatment of. 2016.
- HEYMANS, R.; VAN DER HELM, J. J.; DE VRIES, H. J. C.; FENNEMA, H. S. A.; COUTINHO, R. A.; BRUISTEN, S. M. Clinical Value of *Treponema pallidum* Real-Time PCR for Diagnosis of Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 2, p. 497–502, fev. 2010.
- HO, E. L.; LUKEHART, S. A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 12, p. 4584–4592, 1 dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133883>>. Acesso em: 25 set. 2017.
- HOOVER, K. W.; RADOLF, J. D. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era: reversal

of fortune. **The Journal of infectious diseases**, v. 204, n. 9, p. 1295–6, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921204>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

IMPrensa, C. D. E. COMUNICADO DE IMPrensa OMS valida eliminação da transmissão de mãe para filho do HIV e da sífilis em Cuba. 2015. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/cuba-e-o-primeiro-pais-a-erradicar-a-transmissao-de-mae-para-filho-do-hiv-e-sifilis-anuncia-a-oms/>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

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. 1581–1593, dez. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348878>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

JANIER, M.; LIBAR, E.; BONNET, A.; MEUNIER, P.; TABET, M.; MATHOURAIS, M.; PATEROUR, C.; PORCHER, R. Treatment of Late Syphilis With 2.4 Million Units Benzathine Penicillin G (BPG). **Sexually Transmitted Diseases**, v. 39, n. 5, p. 359–360, maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504599>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

KARP, G.; SCHLAEFFER, F.; JOTKOWITZ, A.; RIESENBERG, K. Syphilis and HIV co-infection. **European Journal of Internal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 9–13, jan. 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620508001301>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

KATZ, D. A.; DOMBROWSKI, J. C.; BELL, T. R.; KERANI, R. P.; GOLDEN, M. R. HIV Incidence Among Men Who Have Sex With Men After Diagnosis With Sexually Transmitted Infections. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 43, n. 4, p. 249–254, abr. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967302>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

LAFOND, R. E.; LUKEHART, S. A. Biological Basis for Syphilis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 29–49, 1 jan. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418521>>. Acesso em: 28 ago. 2017.

LEE, K. H.; CHOI, H. J.; LEE, M. G.; LEE, J. B. Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. **Yonsei Medical Journal**, v. 41, n. 5, p. 623, out. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079623>>. Acesso em: 15 out. 2017.

LEVETT, P. N.; FONSECA, K.; TSANG, R. S.; KADKHODA, K.; SERHIR, B.; RADONS, S. M.; MORSHED, M. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale**, v. 26 Suppl A, p. 6A–12A, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798165>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

LEWIS, D. A.; LUKEHART, S. A. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. **Sexually Transmitted Infections**, v. 87, n. Suppl 2, p. ii39–ii43, 1 dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110154>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

LIU, X.-Y.; HAO, C.; JIANG, H.; SUN, L.; ZHOU, J.-B.; YIN, Y.-P.; TANG, W.; JIANG, N.; MAHAPATRA, T.; MAHAPATRA, S.; CHEN, X.-S.; YANG, H.-T.; FU, G.-F.; HUAN, X.-P. Syphilis and Its Correlates among Heterosexual Males Attending Sexually Transmitted

Infection Clinics – Observation from a Multicity Cohort in Jiangsu Province, China. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e95289, 17 abr. 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0095289>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

PETROLA, L.M.; TORRES, RAM; SILVA, LMS. MALE PRISONERS AND SEXUAL PRACTICES : FOCUS ON VULNERABILITY TO SEXUALLY TRANSMITTED. v. 3, n. 4, p. 2473–2480, 2011.

MATTEI, P. L.; BEACHKOFISKY, T. M.; GILSON, R. T.; WISCO, O. J. Syphilis: a reemerging infection. **American family physician**, v. 86, n. 5, p. 433–40, 1 set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963062>>. Acesso em: 25 set. 2017.

MENEZES, M. L. B.; MARQUES, C. A. S.; LEAL, T. M. A. N EUROSSÍFILIS CONGÊNITA: A INDA UM GRANDE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA CONGÊNITA N EUROSYPHILIS: Y ET A S EVERE PROBLEM OF PUBLIC HEALTH. p. 1–5, 2006.

NEWMAN, L.; ROWLEY, J.; HOORN, S. Vander; WIJESOORIYA, N. S.; UNEMO, M.; LOW, N.; STEVENS, G.; GOTTLIEB, S.; KIARIE, J.; TEMMERMAN, M. 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. 1–17, 2015.

NOLT, D.; SAAD, R.; KOUATLI, A.; MORITZ, M. L.; MENON, R. K.; MICHAELS, M. G. Survival With Hypopituitarism From Congenital Syphilis. v. 109, n. 4, 2002.

NYATSANZA, F.; TIPPLE, C. Syphilis: presentations in general medicine. **Clinical medicine (London, England)**, v. 16, n. 2, p. 184–8, 1 abr. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037391>>. Acesso em: 20 out. 2017.

PARVEZ, F.; KATYAL, M.; ALPER, H.; LEIBOWITZ, R.; VENTERS, H. Female sex workers incarcerated in New York City jails: prevalence of sexually transmitted infections and associated risk behaviors. **Sexually transmitted infections**, v. 89, n. 4, p. 280–4, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687128>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

PATTON ME, SU JR, NELSON R, W. H. **Primary and secondary syphilis--United States, 2003-2004.** - **Semantic Scholar.** Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Primary-and-secondary-syphilis-United-States-2003-Patton-Su/ecf1624ed4d9ea8a13c0fd28bc304e92e56a96ad>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

PENNA, G. O.; DOMINGUES, C. M. A. S.; SIQUEIRA JR, J. B.; ELKHOURY, A. N. S. M.; CECHINEL, M. P.; GROSSI, M. A. de F.; GOMES, M. de L. S.; SENA, J. M.; PEREIRA, G. F. M.; LIMA JÚNIOR, F. E. F.; SEGATTO, T. C. V.; MELO, F. C. de; ROSA, F. M.; SILVA, M. M.; NICOLAU, R. A. Doenças dermatológicas de notificação compulsória no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 865–877, out. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500002&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 31 ago. 2017.

PĚTROŠOVÁ, H.; POSPÍŠILOVÁ, P.; STROUHAL, M.; ČEJKOVÁ, D.; ZOBANÍKOVÁ, M.; MIKALOVÁ, L.; SODERGREN, E.; WEINSTOCK, G. M.; ŠMAJS, D. Resequencing of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* Strains Nichols and SS14: Correction of Sequencing Errors Resulted in Increased Separation of Syphilis *Treponeme* Subclusters. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e74319, 10 set. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058545>>. Acesso em: 26 set. 2017.

- RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale**, v. 16, n. 1, p. 45–51, jan. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159528>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- RHODES, T.; PLATT, L.; MAXIMOVA, S.; KOSHKINA, E.; LATISHEVSKAYA, N.; HICKMAN, M.; RENTON, A.; BOBROVA, N.; MCDONALD, T.; PARRY, J. V. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study. **Addiction**, v. 101, n. 2, p. 252–266, fev. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445554>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- SAITO, S.T.; DAMASCENO, C.A.; MARQUES, M.C.P.; SILVA, C.E.A.P.; ARAÚJO, B.M.; FRANCO, G.M. Neurosífilis atualização e relato de caso, *Neuro On Line* 2001.
- SAVAGE, E. J.; MARSH, K.; DUFFELL, S.; ISON, C. A.; ZAMAN, A.; HUGHES, G. Rapid increase in gonorrhoea and syphilis diagnoses in England in 2011. **Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 17, n. 29, 19 jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835469>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- SCHUELTER-TREVISOL, F.; CUSTODIO, G.; SILVA, A. C. B. da; OLIVEIRA, M. B. de; WOLFART, A.; TREVISOL, D. J. HIV, hepatitis B and C, and syphilis prevalence and coinfection among sex workers in Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 4, p. 493–497, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681430>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- SHIELDS, M.; GUY, R. J.; JEOFFREYS, N. J.; FINLAYSON, R. J.; DONOVAN, B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. **BMC infectious diseases**, v. 12, p. 353, 2012.
- SILVEIRA, S. L. A. **Estudo epidemiológico da sífilis congênita: a realidade de um hospital universitário terciário**. 2017. 2017.
- SINGH, A. E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical , Epidemiologic , and Some Biologic Features. **Clin Microbiol Rev**, v. 12, n. 2, p. 187–209, 1999a.
- SINGH, A. E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. **Clinical microbiology reviews**, v. 12, n. 2, p. 187–209, abr. 1999b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194456>>. Acesso em: 26 set. 2017.
- ŠMAJS, D.; NORRIS, S. J.; WEINSTOCK, G. M. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: Implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, n. 2, p. 191–202, mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198325>>. Acesso em: 28 ago. 2017.
- SMITH, B. C.; SIMPSON, Y.; MORSHED, M. G.; COWEN, L. L. E.; HOF, R.; WETHERELL, C.; CAMERON, C. E. New Proteins for a New Perspective on Syphilis Diagnosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 105–111, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100335>>. Acesso em: 9 dez. 2017.
- SOUZA, E. M. De. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 5, p. 547–548, 2005.

SUMIKAWA, E. S.; INOCÊNCIO, L. R. da M. L. A.; UEDA, L. A. P. F. M. L. B. M. F. M. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. **Ministério da Saúde**, v. 1º, n. 1º, p. 100, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50768/manual_sifilis_miolo_pdf_53444.pdf>.

TIPPLE, C.; JONES, R.; MCCLURE, M.; TAYLOR, G. Rapid *Treponema pallidum* Clearance from Blood and Ulcer Samples following Single Dose Benzathine Penicillin Treatment of Early Syphilis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 2, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003492>>.

TODD, J.; MUNGUTI, K.; GROSSKURTH, H.; MNGARA, J.; CHANGALUCHA, J.; MAYAUD, P.; MOSHA, F.; GAVYOLE, A.; MABEY, D.; HAYES, R. Risk factors for active syphilis and TPHA seroconversion in a rural African population. **Sexually transmitted infections**, v. 77, n. 1, p. 37–45, fev. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158690>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. [s.l: s.n.]

TROUTBECK, R.; CHHABRA, R.; JONES, N. P. Polymerase Chain Reaction Testing of Vitreous in Atypical Ocular Syphilis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 21, n. 3, p. 227–230, 2013.

TSAI, M.-S.; YANG, C.-J.; LEE, N.-Y.; HSIEH, S.-M.; LIN, Y.-H.; SUN, H.-Y.; SHENG, W.-H.; LEE, K.-Y.; YANG, S.-P.; LIU, W.-C.; WU, P.-Y.; KO, W.-C.; HUNG, C.-C. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, p. 18993, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174641>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

TSANG, R. S. W.; SCCM, M. M.; CHERNESKY, M. A.; FAAM, F.; MPH, G. C. J.; FCCM, K. K. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of direct tests to detect syphilis in Canada. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 26, n. February, p. 13–17, 2015.

VIGILÂNCIA, S. D. E.; SAÚDE, E. M. Portaria Nº 2.472 de 31/08/2010. v. 2010, n. Rsi 2005, 2010.

WOODS, C. R. Syphilis in Children : Congenital and Acquired. 2005.

WOODS, C. R. OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES ® Congenital Syphilis – Persisting Pestilence. v. 28, n. 6, p. 536–537, 2009.

WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014. **CDC Publication**, p. 1–270, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis), 2015.

5 APÊNDICES

1 **5.1 Artigo 1**

2

3 **Revista de Saúde Pública** (ISSN 1518-8787) Fator de Impacto 1,91

4 Link com as normas da revista: <http://www.scielo.br/revistas/rsp/iinstruc.htm>

5

6 **Neurossífilis em recém-nascidos: um estudo caso-controle**

7

8 Anny Danyelly da Costa Ribeiro^{1,2}, Cristiane de Sá Dan^{1,2}, Andrea da Silva Santos¹, Julio

9 Croda^{3,4}, Simone Simionatto¹.

10

11 ¹Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande
12 Dourados, Dourados, MS, Brasil.

13 ²Hospital Universitário de Dourados, Universidade Federal da Grande Dourados,
14 Dourados, MS, Brasil.

15 ³Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

16 ⁴Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,
17 Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

18

19 Corresponding author: Simone Simionatto; Rodovia Dourados / Itahum, Km 12 - Unidade II,

20 Caixa Postal: 364; Cep: 79.804-970; simonesimionatto@ufgd.edu.br; telephone

21 number: +5567 99585355

22

23

24 RESUMO

25

26 **Introdução.** A sífilis continua a ser um importante problema de saúde pública, principalmente
27 em gestantes, devido ao risco de transmissão para o feto e acometimento do sistema nervoso
28 central, causando a neurosífilis. No intuito de auxiliar na implementação de estratégias para o
29 controle desta enfermidade, foi realizado um estudo com o objetivo de analisar os fatores de
30 risco a casos de neurosífilis em recém-nascidos. **Métodos.** O estudo foi realizado de
31 julho/2017 a dezembro/2017 em um hospital universitário de Dourados, localizado na região
32 Centro-Oeste do Brasil. Foram selecionados recém-nascidos de gestantes com sífilis admitidas
33 para o parto. Nesses recém-nascidos foram realizados os testes treponêmico e não-treponêmico,
34 coleta de líquido cefalorraquidiano e radiografia de ossos longos. Foi definido como caso
35 recém-nascidos com diagnóstico de neurosífilis (líquido cefalorraquidiano alterado) e como
36 controles recém-nascidos com diagnóstico de sífilis congênita. Cada caso foi combinado
37 aleatoriamente com 2 controles pareados. **Resultados.** Foram incluídos no estudo 21 casos de
38 recém-nascidos com neurosífilis e 42 controles de recém-nascidos com sífilis congênita. Das
39 gestantes, 95,2% (60/63) realizaram pré-natal, 60% (36/60) iniciaram no primeiro trimestre,
40 78,3% (47/60) fizeram o exame de VRDL, 74,6% (47/63) receberam o diagnóstico de sífilis
41 durante o pré-natal e dessas 80,8% (38/47) foram tratadas com penicilina e 53,7% (22/41)
42 tiveram seus parceiros tratados. Dos recém-nascidos, 50,8% (32/63) foram hospitalizados
43 devido a complicações decorrentes da sífilis, como prematuridade e baixo peso ao nascer. Na
44 análise univariada, a neurosífilis esteve associada a comportamentos de riscos da mãe, como
45 uso de álcool, ter tatuagem, não realizar exames sorológicos para sífilis durante o pré-natal e
46 parceiro sexual não tratado. **Conclusões.** Os resultados deste estudo demonstram que a
47 cobertura pré-natal não é suficiente para garantir o controle da neurosífilis. A falha na
48 prestação de serviços durante o pré-natal ocorre devido ao diagnóstico tardio da sífilis na

49 gestante e o acompanhamento inadequado do parceiro sexual. Além disso, o tratamento da
50 sífilis deve ser essencialmente priorizado pelos gestores de saúde, para que medidas de
51 prevenção e controle mais eficazes estejam disponíveis às gestantes.

52

53 **Palavras Chave:** neurosífilis, fatores de risco, recém-nascido, gestante.

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74 INTRODUÇÃO

75 A sífilis permanece como um grave problema de saúde pública no mundo. A
76 Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam mais de 11 milhões de novos casos
77 a cada ano e que mais de 90% ocorram em países em desenvolvimento como o Brasil (1–3).
78 Trata-se de uma doença infecciosa, sexualmente transmissível, que cursa com diversas
79 manifestações clínicas causada pelo *Treponema pallidum* (1). Em gestantes há o risco de
80 transmissão vertical (4).

81 A sífilis gestacional acomete aproximadamente 1,5 milhões de gestantes por ano no
82 mundo e aproximadamente metade das gestantes não tratadas apresentam resultados adversos
83 (2). Uma meta-análise demonstrou que 25,6% das gestantes infectadas pelo *T. pallidum*
84 apresentaram abortos ou natimortos, 15,5% evidência clínica da sífilis, 12,3% morte neonatal
85 e 12,1% prematuridade ou baixo peso ao nascer (5).

86 No Brasil, estudos estimam uma prevalência de 1,6% da infecção em gestantes (6). Em
87 2016 foram notificados 20.474 casos de sífilis congênita com um aumento de 4,7% em relação
88 ao ano anterior. Nesse período a taxa de óbitos por sífilis congênita em menores de 1 ano de
89 idade foi de 6,1 por 100 mil nascidos vivos, demonstrando ainda um insuficiente controle do
90 agravo em todo o território nacional (7).

91 Durante a gestação o *T. pallidum* é transmitido ao feto pela via transplacentária, podendo
92 acometer o sistema nervoso central (SNC) causando a neurosífilis, que pode evoluir com
93 quadros clínicos variados, desde alterações liquóricas em recém-nascidos (RNs)
94 assintomáticos, até quadros mais graves, como a paralisia geral progressiva. Mais de 50% das
95 crianças infectadas pelo *T. pallidum* são assintomáticas ao nascimento (6), uma das
96 preocupações da doença congênita é a possibilidade do envolvimento, ainda que assintomático,
97 do SNC, uma vez que 23% dos RNs de mães com sífilis apresentam neurosífilis (8,9). O
98 diagnóstico da neurosífilis se baseia na avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR), o teste

99 *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) aplicado com amostras de LCR é normalmente
100 considerado o padrão ouro para especificidade, mas é reconhecido por ter sensibilidade limitada
101 (10,11).

102 Para o controle da doença, recomenda-se intervenções voltadas para a prevenção e
103 diagnóstico oportuno durante o pré-natal (12), uma vez que fatores comportamentais,
104 sociodemográficos e de cuidado com a saúde são considerados facilitadores da sífilis em
105 gestantes (13). Apesar do crescente número de novos casos de sífilis, são escassos os estudos
106 que visam determinar os fatores de risco para neurosífilis. Buscando contribuir neste sentido,
107 este estudo teve como objetivo analisar os fatores de risco à neurosífilis em RNs atendidos em
108 um hospital universitário de Dourados/Centro-Oeste do Brasil, no intuito de auxiliar na
109 implementação de estratégias de saúde pública para o controle desta enfermidade.

110

111 **MATERIAL E MÉTODOS**

112 **Configuração de estudo**

113 O Mato Grosso do Sul (MS) é um estado no Centro-Oeste do Brasil que faz fronteira
114 com o Paraguai e a Bolívia, com uma população de 2,5 milhões de pessoas. Um estudo foi
115 conduzido de julho/2017 a dezembro/2017, com parturientes admitidas na maternidade do
116 Hospital Universitário (HU), do município de Dourados do Centro-Oeste do Brasil. O HU é um
117 hospital público com 237 leitos, que presta assistência de média e alta complexidade em várias
118 especialidades. Este é o único hospital referência para o cuidado de gestação de alto risco para
119 34 municípios (com aproximadamente 900.000 habitantes), com uma média de 1.000
120 atendimentos e 300 partos por mês. No ano de 2017 foram registrados 5.470 nascimentos em
121 Dourados, desses 3.486 no HU, notificados 199 casos de sífilis em gestantes e 167 casos de
122 sífilis congênita.

123

124 **População de estudo recém-nascido e parturiente**

125 Fizeram parte deste estudo RNs de parturientes com sífilis admitidas na maternidade do
126 HU, que tinham idade igual ou superior que 18 anos e aptidão mental para entender a pesquisa.
127 As parturientes foram triadas com testes sorológicos treponêmico e não treponêmico as que
128 apresentaram resultados positivos sob qualquer titulação tiveram seus RNs encaminhados para
129 triagem seguindo o protocolo do Ministério da Saúde, que contempla testes sorológicos
130 treponêmico e não treponêmico, punção liquórica e radiografia de ossos longos. Foi
131 considerado como caso o RN com diagnóstico de neurosífilis que apresentou o resultado da
132 análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) alterado. Como controles foram utilizados RN com
133 diagnóstico de sífilis congênita, sem alterações no LCR. Cada caso foi combinado
134 aleatoriamente com 2 controles pareados.

135

136 **Coleta de dados**

137 A coleta de dados foi realizada na admissão para o parto em duas etapas: 1) cada
138 parturiente foi submetida a uma entrevista utilizando um questionário padronizado. As
139 variáveis obtidas durante a entrevista incluíram idade, sexo, estado civil, escolaridade, uso de
140 drogas, história sexual, diagnóstico de infecção sexualmente transmissível (IST), obstetrícia,
141 pré-natal, diagnóstico e tratamento. A raça/cor da participante (branca e não branca) foi auto-
142 relatada; 2) análise dos prontuários e do cartão pré-natal das participantes. Os dados dos RNs
143 foram obtidos pelos registros no prontuário. A entrevista e a coleta de dados foram realizadas
144 por uma equipe de profissionais de saúde previamente treinados. A equipe realizou a coleta de
145 dados todos os dias da semana e em todos os períodos.

146

147 **Coleta de amostra biológica**

148 Na gestante foram coletados 10 mL de amostra de sangue venoso periférico e do RN foi
149 obtido 2-3 mL de amostra de sangue venoso periférico. As amostras foram testado no
150 laboratório do HU. A coleta de sangue foi realizada por uma equipe de profissionais de saúde
151 previamente treinados.

152

153 **Punção liquórica**

154 O RN foi colocado em posição fetal, feito anti-sepsia no sítio da punção com solução
155 de iodo (tintura de iodo 1% a 2 % ou PVPI 10%), a amostra de LCR foi obtida através de punção
156 lombar utilizando agulha hipodérmica e seringa estéril, volume mínimo de LCR devia ser 1ml,
157 o LCR coletado foi armazenado em frasco estéril e encaminhado para o laboratório do HU,
158 onde foram realizados os testes. A coleta foi realizada por um médico pediatra empregando
159 técnica asséptica.

160

161 **Testes sorológicos**

162 As gestantes foram triadas na admissão utilizando o teste rápido treponêmico (ABON
163 Biopharm, Hangzhou, China) e o ensaio imunoenzimático (ELISA) (ICE * Syphilis, DiaSorin,
164 Saluggia, Itália) para a detecção de IgG e IgM anti-*Treponema pallidum*, seguindo as instruções
165 do fabricante. As amostras reagentes no teste rápido treponêmico e no ELISA foram diluídas
166 em série e tituladas nos anticorpos anti-cardiolipina pelo teste do *Veneral Disease Research*
167 *Laboratory* (VDRL) (Abbott Murex, Dartford, Reino Unido). Os títulos de VDRL foram
168 utilizados para determinar a insuficiência do tratamento ou a memória imunológica das
169 gestantes. Os RNs de mães com resultados sorológicos reagentes, tiveram as suas amostras de
170 sangue testadas utilizando o teste treponêmico e o VDRL.

171

172 **Leitura liquórica**

173 A amostra de LCR dos RNs foram testadas utilizando o VDRL. Considerou como caso de
174 neurosífilis o RN que apresentou uma ou mais das seguintes alterações, *Veneral Disease*
175 *Research Laboratory* (VDRL) sob qualquer título, e/ou, proteína elevada (>150 mg/dL) e/ou
176 contagem de leucócitos (>25 glóbulos brancos/mm³ LCR) (6,14).

177

178 **Análise de dados**

179 Os resultados da entrevista e os testes sorológicos foram registrados no programa
180 Electronic Data Capture (REDCap) e analisados pelo software estatístico SAS versão 9.2 (SAS
181 Institute, Cary, NC, EUA). As variáveis foram analisadas quanto ao seu padrão de distribuição,
182 sendo a escolha do método estatístico com base em seu padrão de distribuição. As variáveis
183 que apresentaram distribuição assimétrica foram analisadas por testes não paramétricos e
184 aqueles que apresentaram distribuição normal foram por testes paramétricos. Os dados
185 dicotômicos ou categóricos foram analisados usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato
186 de Fisher. Para variáveis contínuas, utilizou-se o teste t. A análise univariada foi utilizada para
187 verificar a associação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes.

188

189 **Consideração ética**

190 Este estudo foi realizado com a aprovação do comitê de ética em pesquisa na
191 Universidade Federal da Grande Dourados (nº 1.402.529). Para todas as participantes elegíveis
192 foram fornecidos o Termo de Consentimento informado por escrito antes de participar,
193 conforme observado na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de
194 Saúde, protegendo a identidade das mulheres e usando apenas as variáveis necessárias para o
195 estudo.

196

197 **RESULTADOS**

<20 anos	11	17.5	4	7	1		
20-25 anos	18	28.6	4	14	0.50	0.09-2.62	
25-30 anos	13	20.6	2	11	0.31	0.04-2.22	
>30 anos	21	33.3	11	10	1.92	0.43-8.60	
Escolaridade					1.10	0.37-3.27	0.8544
Analfabeto ou fundamental	40	63.5	13	27			
Médio ou superior	23	36.5	8	15			
Raça					0.85	0.21-3.30	0.8159
Branca	11	17.5	4	7			
Não branca	52	82.5	17	35			
Situação conjugal					1.00	0.32-3.03	1.00
Casada	42	66.7	14	28			
Solteira	21	33.3	7	14			
Ocupação					0.65	0.20-2.01	0.4584
Do lar	41	65	15	26			
Outra ocupação	22	35	6	16			
Cidade					3.33	0.84-13.19	0.0863
Dourados	45	71.4	18	27			
Outra	18	28.6	3	15			
Renda					1.12	0.34-3.63	0.8422
<1 Salário mínimo	46	73	15	31			
≥ 1 Salário mínimo	17	27	6	11			
Idade da primeira relação sexual					1.10	0.38-3.16	0.8588
≤ 14 anos	28	44.4	9	19			
≥ 15 anos	35	55.6	12	23			
Preservativo					1.00	0.16-5.95	1.0000
Sim	6	9.5	2	4			
Não	57	90.5	19	38			
Número de parceiros nos últimos 2 anos					1.00	0.32-3.03	1.0000

1	42	66.7	14	28			
≥2	21	33.3	7	14			
Atividade sexual com presidiário					1.41	0.33-5.98	0.6415
Sim	11	17.5	3	8			
Não	52	82.5	18	34			
Tem tatuagem					5.14	1.47-17.90	0.0101
Sim	27	42.9	4	23			
Não	36	57.1	17	19			
Piercing					2.12	0.60-7.52	0.2405
Sim	18	28.6	4	14			
Não	45	71.4	17	28			
Fuma					2.12	0.52-8.65	0.2878
Sim	14	22.2	3	11			
Não	49	77.8	18	31			
Usa álcool					2.50	0.74-8.44	0.1401
Sim	49	77.8	14	35			
Não	14	22.2	7	7			
Usa droga ilícita					5.02	0.25-97.86	0.9744
Sim	4	6.4	0	4			
Não	59	93.6	21	38			

220

221 **Tabela 2. Antecedentes obstétricos, de assistência à saúde no pré-natal e na maternidade**
 222 **para sífilis em mulheres admitidas para o parto no Hospital Universitário de Dourados,**
 223 **Mato Grosso do Sul (n = 63).**

Variáveis	Total		Caso	Controle	OR	IC 95%	p
	n = 63	%	n = 21	n = 42			
Realizou pré-natal					0.26	0.01-5.32	0.2131
Sim	60	95.2	21	39			
Não	3	4.8	0	3			
Local que realizou pré-natal					1.55	0.06-39.79	0.4795

Público	59	98.3	21	41			
Privado	1	1.7	0	1			
Início do pré-natal					1.20	0.40-3.52	0.7424
1º trimestre	36	60	12	24			
2º ou 3º trimestre	24	40	9	15			
Número de consultas					0.88	0.28-2.76	0.8400
≤ 5	41	68.3	14	27			
≥ 6	19	31.7	7	12			
História de aborto < 22 semanas					0.70	0.22-2.21	0.5573
Sim	18	28.6	7	11			
Não	45	71.4	14	31			
História de natimorto > 22 semanas					2.10	0.22-20.11	0.5132
Sim	5	8	1	4			
Não	58	92	20	38			
História de parto prematuro < 37 semanas					0.89	0.29-2.74	0.8494
Sim	20	31.8	7	13			
Não	43	68.2	14	29			
História de neomorto					1.53	0.15-15.75	0.7170
Sim	4	6.4	1	3			
Não	59	93.6	20	39			
História de IST no último ano					0.61	0.21-1.78	0.3768
Sim	31	49.2	12	19			
Não	32	50.8	9	23			
Já teve lesão genital					1.14	0.32-3.98	0.8317
Sim	14	22.2	5	9			
Não	49	77.8	16	33			
Já teve Corrimento vaginal					1.47	0.51-4.25	0.4727

Sim	37	58.7	11	26			
Não	26	41.3	10	16			
Realizou VDRL durante o pré-natal					2.28	0.67-7.75	0.1827
Sim	47	78.3	14	33			
Não	13	21.7	7	6			
Titulação do VDRL					0.58	0.19-1.79	0.3521
≤1:4	27	57.4	10	17			
≥1:8	20	42.6	9	11			
Fez o teste rápido durante o pré-natal					0.50	0.15-1.64	0.2548
Sim	40	66.7	16	24			
Não	20	33.3	5	15			
Realizou exame de HIV durante o pré-natal					0.34	0.03-3.12	0.3250
Sim	54	90	20	34			
Não	6	10	1	5			
Resultado do teste do HIV					1.18	0.10-13.99	0.8923
Reagente	3	5.6	1	2			
Não reagente	51	94.4	19	32			
Realizou teste treponêmico durante o pré-natal					5.05	0.97-26.17	0.0534
Sim	15	31.9	2	13			
Não	32	68.1	14	18			
Número de partos (considerar atual)					1.62	0.55-4.73	0.3753
≤2	29	46	8	21			
≥3	34	54	13	21			
Tipo do parto atual					2.64	0.89-7.76	0.0777
PN	34	54	8	26			
PC	29	46	13	16			

Recebeu diagnóstico de sífilis durante a gestação					0.88	0.26-2.97	0.8391
Sim	47	74.6	16	31			
Não	16	25.4	5	11			
Foi tratada com penicilina					0.96	0.20-4.48	0.9606
Sim	38	80.8	13	25			
Não	9	19.2	3	6			
Realizou VDRL mensal							0.3309
Sim	4	8.6	0	4			
Não	43	91.4	17	26			
O parceiro sexual foi convocado para o tratamento					4.83	0.77-30.00	0.0908
Sim	41	87.2	12	29			
Não	6	12.8	4	2			
O parceiro sexual foi tratado					0.76	0.19-2.97	0.7029
Sim	22	53.7	7	15			
Não	19	46.3	5	14			

224 Nota: PC: parto cesárea; PN: parto normal.

225 Nenhum RN apresentou alteração na radiografia de ossos longos, 95,2% (20/21) dos
 226 casos e 28,5% (12/42) dos controles precisaram ficar internados, as complicações que se
 227 destacaram foram baixo peso ao nascer em 12,7% (8/63) e prematuridade 34,9% (22/63). No
 228 LCR, dos 21 casos de neurosífilis as alterações mais frequentes foram proteína elevada (> 150
 229 mg/dL), seguidos de leucócitos elevados (>25 glóbulos brancos/mm³ LCR) e VDRL reagente,
 230 conforme a tabela 3.

231

232 **Tabela 3. Complicações dos recém-nascidos de mães com sífilis atendidos no Hospital**
 233 **Universitário de Dourados, Mato Grosso do Sul (n = 63).**

234

Variáveis	Total		Caso	Controle	OR	IC 95%	p
	n = 63	%	n = 21	n = 42			
Titulação VDRL RN					0.58	0.20-1.71	0.3309
≤1:4	33	52.4	13	20			
≥1:8	30	47.6	9	22			
RN precisou ficar internado					49.9	6.02-	0.0003
					9	415.29	
Sim	32	50.8	20	12			
Não	31	49.2	1	30			
RN apresentou sífilis sintomática					1.36	0.21-8.89	0.7437
Sim	5	7.9	2	3			
Não	58	92.1	19	39			
RN apresentou baixo peso ao nascer					4.06	0.86-19.04	0.0754
Sim	8	12.7	5	3			
Não	55	87.3	16	39			
RN apresentou prematuridade					2.27	0.76-6.73	0.1388
Sim	22	34.9	10	12			
Não	41	65.1	11	30			
Alteração no LCR							
Proteína (> 150 mg/dL)	9	14.2	9	0			
Leucócitos (> 25 glóbulos brancos/mm ³ LCR)	6	9.5	6	0			
VDRL reagente	6	9.5	6	0			
Alteração no RX de ossos longos							
Sim	0						

235

236

237 **DISCUSSÃO**

238 O aumento alarmante dos casos de sífilis no Brasil tornou-se um problema de saúde
239 pública, devido às graves complicações que resultam na transmissão desta infecção ao feto.
240 Embora seja possível a subnotificação de sífilis congênita, em 2016 Mato Grosso do Sul teve
241 uma taxa de incidência de sífilis congênita alta (8,3%), maior que a média nacional que foi de
242 6,8% (7). Nos últimos 10 anos (2008-2018), a taxa de incidência de sífilis congênita no Brasil
243 aumentou, provavelmente devido ao fortalecimento do sistema de notificação de casos e
244 aumento da cobertura de métodos de diagnóstico durante o pré-natal (7). Apesar do aumento
245 no acesso à assistência pré-natal no Brasil, ainda existem desafios para melhorar a qualidade
246 desses serviços de forma que possa interromper a transmissão vertical da sífilis (15). Assim,
247 estudar fatores de risco à sífilis, principalmente durante a gestação é importante para o
248 desenvolvimento e implementação de medidas preventivas para essa doença.

249 Os resultados deste estudo demonstraram que fatores socioeconômicos como baixa
250 renda, baixo grau de escolaridade e raça foram frequentes nesta população estudada, os quais
251 possivelmente refletem desigualdades no autocuidado, acesso e continuidade dos serviços de
252 saúde. Embora os serviços de saúde adotem medidas de controle da doença voltadas a grupos
253 vulneráveis, nosso estudo demonstrou que os mesmos não são suficientes para reduzir os casos
254 de neurosífilis (12,13).

255 Dentre os 21 casos de neurosífilis relatados, apenas 13 gestantes e 7 parceiros sexuais
256 foram tratados com penicilina. O tempo de exposição do feto ao *T. pallidum* pode ter sido
257 responsável por resultados adversos nos RNs avaliados em nosso estudo, uma vez que a saúde
258 no pré-natal e a vulnerabilidade materna impactam significativamente na transmissão
259 transplacentária do *T. pallidum* para o feto. A OMS enfatiza a importância de realizar o
260 tratamento da gestante com penicilina, uma vez que o atraso no início do tratamento aumenta a
261 exposição do feto ao *T. pallidum* e a duração da exposição são um dos fatores críticos que

262 determinam a gravidade das complicações (16). No entanto, nossos resultados indicam que o
263 controle da transmissão deste agente permanece como um desafio não resolvido, mesmo sendo
264 uma doença de diagnóstico e tratamento simples (12).

265 O parceiro sexual não tratado demonstrou ser uma variável associada. Das gestantes
266 diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal, 87,2% (41/47) tiveram seus parceiros
267 convocados e desses apenas 53,7% (22/47) foram tratados. Esse dado reflete uma falha no
268 acompanhamento, uma vez que o tratamento exclusivamente das mulheres grávidas é
269 insuficiente para diminuir a incidência de sífilis congênita. Um dos pontos fortes para a
270 interrupção da cadeia de transmissão e evitar a reinfeção das gestantes é o tratamento dos
271 parceiros sexuais, uma vez que o uso de preservativos durante a relação sexual foi relatado
272 como sendo pouco frequente pelas gestantes (17). Sendo assim, o tratamento dos parceiros não
273 pode ser negligenciado durante esse processo de acompanhamento das gestantes para que
274 medidas de controle e redução de novos casos de neurosífilis sejam efetivos. Além disso, a
275 adesão ao uso do preservativo deve ser trabalhada durante o pré-natal pelos serviços de saúde,
276 a fim de identificar estratégias de negociação com os companheiros, evitando assim a reinfeção
277 permanente (18).

278 A maior parte dos casos precisaram ficar hospitalizados no mínimo 10 dias para o
279 tratamento da neurosífilis, aumentando os riscos dos RNs a exposição de infecção hospitalar.
280 Esta hospitalização traz oneração para o sistema de saúde, segundo o setor de faturamento do
281 HU, o valor gasto é de R\$ 258,77 para todo o tratamento de neurosífilis para cada RN,
282 adicionando a diária de Unidade de Cuidados Intermediários (UCI) de R\$ 180,00/dia ou a diária
283 de UTI-Neonatal de R\$ 478,72/dia por RN em tratamento.

284 Apenas 7,9% (5/63) dos RNs apresentaram evolução sífilis sintomática, dezenove casos
285 (19/21) foram assintomáticos e a alteração mais frequente no exame de LCR foi proteína
286 elevada. A grande maioria dos casos de neurosífilis em RN é assintomática, sendo que os

287 sintomas surgem mais tarde com comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor,
288 podendo deixar sequelas irreversíveis. Devido as graves complicações da neurosífilis, a
289 triagem materna durante o pré-natal e na hora do parto são extremamente importantes para que
290 ocorra o diagnóstico no RN ainda que assintomático (14).

291 Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a cobertura pré-natal não é
292 suficiente para garantir o controle da neurosífilis. Possivelmente a falha na prestação de
293 serviços de cuidados pré-natais ocorre devido ao diagnóstico tardio da sífilis materna e o
294 acompanhamento inadequado do parceiro sexual. O tratamento da sífilis deve ser
295 essencialmente priorizado pelos gestores e profissionais de saúde, e medidas de prevenção e
296 controle mais eficazes precisam estar disponíveis as gestantes. Apesar do tratamento para sífilis
297 ser barato, existem desafios que precisam ser superados na implementação das diretrizes do
298 Ministério da Saúde e da OMS no que diz respeito ao fornecimento do tratamento adequado as
299 gestantes e seus parceiros. Além disso, mais estudos são necessários para identificar possíveis
300 obstáculos enfrentados por trabalhadores do serviço público no manejo e controle ineficiente
301 da sífilis em gestantes.

302

303 **REFERÊNCIAS**

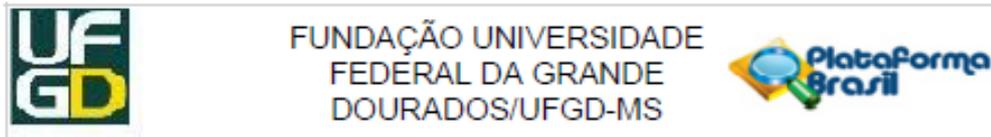
- 304 1. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. An Bras Dermatol
305 [Internet]. 2006 Mar [cited 2017 Aug 28];81(2):111–26. Available from:
306 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000200002&lng=pt&tlng=pt)
307 [05962006000200002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000200002&lng=pt&tlng=pt)
- 308 2. World Health Organization C for DC and P. Investment case for eliminating mother-to-
309 child transmission of syphilis. 2012;
- 310 3. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable
311 sexually transmitted infections-2008. Who [Internet]. 2012;1–28. Available from:

- 312 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf
- 313 4. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation:
314 elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. 2014;
- 315 5. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Hawkes SJ. Systematic reviews
316 Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy : a systematic review
317 and meta-analysis Maternal syphilis and adverse pregnancy outcomes.
318 2013;(November 2012):217–26.
- 319 6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para
320 controle da sífilis congênita: Manual de bolso. Coleção DST. AIDS - Série Manuais.
321 2006. 72 p.
- 322 7. Brasil. Ministério Da Saúde. Boletim Epidemiológico da Sífilis. Secr Vigilância em
323 Saúde. 2017;
- 324 8. Menezes MLB, Marques CAS, Leal TMA. N EUROSSÍFILIS C ONGÊNITA : A
325 INDA UM G RAVE P ROBLEMA DE S AÚDE P ÚBLICA C ONGENITAL N
326 EUROSYPHILIS : Y ET A S EVERE P ROBLEM OF P UBLIC H EALTH. 2006;1–5.
- 327 9. Woods CR. Syphilis in Children : Congenital and Acquired. 2005;
- 328 10. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK
329 national guidelines on the management of syphilis 2015. Int J STD AIDS. 2016
330 May;27(6):421–46.
- 331 11. Ghanem KG, Workowski KA. Management of Adult Syphilis. Clin Infect Dis
332 [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2019 Jan 16];53(suppl_3):S110–28. Available from:
333 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080265>
- 334 12. Macêdo VC de, Lira PIC de, Frias PG de, Romaguera LMD, Caires S de FF, Ximenes
335 RA de A. Risk factors for syphilis in women: case-control study. Rev Saude Publica
336 [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2018 Jan 5];51:78. Available from:

- 337 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832758>
- 338 13. Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM SA. Congenital Syphilis Identification of Two
339 Distinct Profiles of Maternal Characteristics Associated With Risk. 2004;31(1):33–7.
- 340 14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment
341 guidelines, 2015. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports
342 [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2017 Aug 30];64(RR-03):1–137. Available from:
343 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>
- 344 15. Viellas EF, Augusto M, Dias B, Viana J, Bastos MH. Prenatal care in Brazil. 2014;1–
345 15.
- 346 16. Berman SM. Maternal syphilis : pathophysiology and treatment. 2004;30306(03):433–
347 8.
- 348 17. Baumgarten VZ, Ramos MC, Jimenez MF, Acosta L, Bumaguin DB. Maternal syphilis
349 and accomplishing sexual partner treatment : still a huge gap. 2016;0(0):1–5.
- 350 18. Dias JS. Use of condoms during sexual intercourse : a population-. 2006;40(4).
351

6 ANEXOS

6.1 Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados-MS

Pesquisador: Simone Simionatto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50965715.3.0000.5160

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

Patrocinador Principal: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.402.529

Apresentação do Projeto:

O projeto em questão pretende estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados. Para tanto, destaca que será coletada amostra do sangue total da gestante para possibilitar a identificação do status sorológico para infecção causada pelo *T. pallidum* no momento da admissão para o parto. Também será aplicado um questionário para as gestantes com a finalidade de coletar dados para identificar as variáveis socioeconômicas e demográficas associadas à infecção. Trata-se de um estudo transversal que será realizado com uma amostra de 864 gestantes admitidas para o parto na maternidade do Hospital Universitário (HU) de Dourados. Os dados serão compilados no programa RedCap e analisados com a utilização de estatística descritiva. Para a associação das variáveis deste estudo será utilizado o programa estatístico SAS (9.2).

Objetivo da Pesquisa:

A proponente divide o objetivo em primário e secundário a saber:

Objetivo Primário - 1. Estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados/MS, buscando contribuir na implementação de estratégias direcionadas à prevenção e diminuição da incidência desta enfermidade.

Objetivos Secundários - 1. Estimar a soroprevalência da infecção causada pelo *T. pallidum* em

Endereço: Rua Melvin Jones, 940
Bairro: Jardim América **CEP:** 79.803-010
UF: MS **Município:** DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853 **E-mail:** cep@ufgd.edu.br



Continuação do Parecer: 1.402.529

gestantes admitidas para o parto na maternidade do Hospital Universitário de Dourados; 2. Descrever as características sociais, demográficas, econômicas e de comportamento de risco associadas à sífilis gestacional; 3. Analisar o resultado do exame VDRL nos recém-nascidos para a identificação da sífilis congênita; 4. Descrever a associação da sífilis gestacional com a ocorrência de eventos adversos da sífilis nos recém-nascidos; 5. Avaliar o início do tratamento da sífilis nas gestantes durante o pré-natal através da quantificação do tempo entre a coleta de exames, diagnóstico e tratamento; 6. Avaliar a adesão ao tratamento das gestantes e de seus parceiros; 7. Comparar a eficiência dos métodos diagnósticos sorológicos e molecular para sífilis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No quesito riscos e benefícios verifica-se que a proponente atende ao protocolo.

O projeto descreve que os riscos desta pesquisa poderá ser o de constrangimento da participante ao ser questionada sobre algumas perguntas, que será minimizado com a realização da entrevista em um espaço reservado e será esclarecido sobre a relevância da pesquisa, informada que todos os dados colhidos serão sigilosos, anônimos e confidenciais, respeitando todos os aspectos éticos. Poderá ocorrer também algum desconforto no local da coleta do sangue como dor, assim como o surgimento de hematoma no local da punção. Ambos serão minimizados com utilização de técnicas e orientações corretas por profissionais treinados. Assegura-se que esta pesquisa não trará outros riscos diretos ou indiretos a integridade física, psíquica ou moral da participante.

Quanto aos benefícios, o projeto enfatiza que, espera-se com esta pesquisa: I - Fornecer informações quanto as variáveis socioeconômicas e demográficas associadas às gestantes com sífilis, contribuindo para o desenvolvimento de ações direcionadas; II - Colaborar para o desenvolvimento de ações voltadas para os profissionais da atenção básica de saúde com o objetivo de fortalecer as práticas assistenciais contribuindo, dessa forma, para a prevenção da transmissão da sífilis da gestante para o feto; III - Auxiliar na definição de estratégias por equipe multidisciplinar para o desenvolvimento de ações de promoção e prevenção da infecção causada pelo agente causador da sífilis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa proposta refere-se a um estudo transversal, de alta relevância científica, uma vez que no Brasil a sífilis possui as maiores taxas de transmissão comparando com as várias doenças que podem ser transmitidas durante o ciclo gravídico puerperal. Vale ressaltar, que as pesquisas

Endereço: Rua Melvin Jones, 940	CEP: 79.803-010
Bairro: Jardim América	
UF: MS	Município: DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853	E-mail: cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



Continuação do Parecer: 1.402.529

recentes (2011) mostram que com relação aos demais Estados da federação as maiores taxas foram observadas no Estado de Mato Grosso do Sul. E, resultados de um estudo realizado no estado do Mato Grosso do Sul que objetivou estimar a prevalência de sífilis em gestantes de 2007 a 2010, verificou-se que a maior parte das gestantes com sífilis pertenciam à região compreendida pela faixa de fronteira do Estado, representando 58,9% dos casos notificados, sendo o município de Dourados pertencente a essa região de maior prevalência.

Nota-se que a intencionalidade do Estudo é o de: I -fornecer informações quanto as variáveis socioeconômicas e demográficas associadas às gestantes com sífilis; II - Contribuir para o desenvolvimento de ações voltadas para a população que possuam variáveis associadas à infecção da sífilis em gestantes; III - Contribuir com ações voltadas para os profissionais da atenção básica de saúde para o fortalecimento das práticas assistenciais colaborando, dessa forma, para a prevenção da transmissão vertical da sífilis; IV - Contribuir com o desenvolvimento de inovações de práticas educativas em saúde para a realização de ações direcionadas as gestantes; V - Colaborar para a implementação de ações de promoção e prevenção da transmissão vertical da sífilis; VI - Auxiliar na definição de estratégias por equipe multidisciplinar para o desenvolvimento de ações de promoção e prevenção da infecção causada pelo T. pallidum.

Portanto, com base nestes fatores justifica-se e recomenda-se a pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Após análise detalhada verifica-se constar no protocolo todos os termos de apresentação obrigatória a saber: folha de rosto devidamente preenchida; resolução da Faculdade de lotação da proponente aprovando o projeto de pesquisa; declaração da proponente se compromissando em enviar para Plataforma Brasil os resultados obtidos com a pesquisa, garantindo o sigilo relativo às propriedades intelectuais; Questionário para identificar as variáveis socioeconômicas e demográficas associadas à infecção de Sífilis em gestantes; as informações básicas do Projeto de Pesquisa, assim como, o Projeto de Pesquisa detalhado com boa redação e clareza nos critérios de inclusão e exclusão da amostra alvo; a autorização com parecer favorável pela pesquisa da instituição coparticipante da pesquisa (Hospital Universitário UFGD) e por fim, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com descrições adequadas em conformidade com o projeto e exigências legais cabíveis. Verifica-se ainda, que o protocolo está devidamente em conformidade com as disposições da Resolução 466/2012.

Recomendações:

Não se aplica

Endereço: Rua Melvin Jones, 340	CEP: 79.803-010
Bairro: Jardim América	
UF: MS	Município: DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853	E-mail: cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



Continuação do Parecer: 1.402.529

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após criteriosa análise circunstanciada emito parecer favorável pela aprovação do Projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_572030.pdf	11/11/2015 00:01:47		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	11/11/2015 00:01:27	Simone Simionatto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/11/2015 16:24:06	Simone Simionatto	Aceito
Outros	Resolucao_FCBA.pdf	10/11/2015 15:56:32	Simone Simionatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	10/11/2015 15:42:41	Simone Simionatto	Aceito
Outros	Questionario_entrevista.pdf	02/11/2015 21:05:17	Simone Simionatto	Aceito
Outros	Autorizacao_HU.pdf	02/11/2015 21:04:44	Simone Simionatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.pdf	02/11/2015 20:53:46	Simone Simionatto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DOURADOS, 03 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Paulo Roberto dos Santos Ferreira
(Coordenador)

Endereço: Rua Melvin Jones, 340
Bairro: Jardim América CEP: 79.803-010
UF: MS Município: DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853 E-mail: cep@ufgd.edu.br

6.2 Autorização da Comissão de Ética em Pesquisa e Extensão do HU



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados



COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA E EXTENSÃO DO HUGD/EBSERH

Dourados, 24 de setembro de 2015.

Projeto: “Soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados-MS”.

Instituição: UFGD.

Pesquisador (a): Simone Simionatto.

Caráter da pesquisa: Projeto de Pesquisa.

Conclusão: Parecer favorável.


José Roberto Barcos Martinez
Presidente
CEPE - HUGD/EBSERH

6.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O presente projeto de pesquisa intitulado “Soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados-MS”, tem como objetivo estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas no Hospital Universitário de Dourados/MS.

As doenças sexualmente transmissíveis têm se tornado alvo das ações de saúde pública por seu papel importante nas condições de saúde, presença de sequelas e morte. O município de Dourados-MS carece de estudos sobre a prevalência destas doenças e apresenta condições favoráveis à disseminação das mesmas, por estar localizado em região fronteiriça, apresentar grande contingente de população indígena e, crescente população jovem, devido à presença das Universidades. Baseando-se neste fato, esta pesquisa objetiva determinar a prevalência e a relação epidemiológica da sífilis em gestantes, permitindo assim, propor futuras intervenções em saúde pública.

Sua Participação se fará através de uma entrevista presencial com o pesquisador, onde será aplicado um questionário padronizado por pessoas devidamente treinadas com duração de alguns minutos, contendo perguntas sobre questões sociais, demográficas, obstétricas, assistência no pré-natal, uso de drogas e saúde sexual. O questionário ficará arquivado e disponível para consultas por 10 anos. Todos os dados obtidos serão mantidos em sigilo e utilizados apenas para este estudo. Não será divulgado o nome ou qualquer outro dado que identifique a participante.

Após responder o questionário, serão coletados 2 a 5mL de sangue, com agulhas e seringas descartáveis. O procedimento de coleta de sangue pode provocar uma pequena sensação de desconforto no local da picada da agulha. Se houver algum mal-estar, a equipe que estará atendendo fornecerá todos os cuidados necessários. Esta amostra será analisada utilizando testes para diagnóstico da sífilis no Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde da UFGD e utilizada somente para esta finalidade. Após a realização dos testes específicos as amostras serão devidamente descartadas.

Como benefício espera-se fornecer informações quanto as variáveis socioeconômicas e demográficas associadas à sífilis, contribuindo para o desenvolvimento de ações direcionadas; contribuir com ações voltadas para os profissionais da atenção básica de saúde para o fortalecimento das práticas assistenciais colaborando, dessa forma, para a prevenção da transmissão da sífilis; auxiliar na definição de estratégias por equipe multidisciplinar para o

desenvolvimento de ações de promoção e prevenção da infecção causada pelo agente causador da sífilis.

Os riscos desta pesquisa são o constrangimento na realização da entrevista que será minimizado com esclarecimentos da importância da pesquisa; dor e hematoma (roxo) no local da picada da agulha que serão minimizados com utilização de técnicas corretas por profissionais treinados. Assegura-se que sua participação não trará outros riscos diretos ou indiretos a integridade física, psíquica ou moral sua ou de seu bebê.

A sua participação neste estudo é voluntária e espontânea durante o período de realização da pesquisa, podendo sem prejuízo algum se recusar a responder qualquer pergunta do questionário, ou ainda desistir a qualquer momento da sua participação mesmo que assinado este termo.

Não haverá nenhuma forma de pagamento pela participação do estudo e caso a Sra/Sta se recusar, sua vontade será respeitada. Caso ocorra algum dano relacionado à sua participação na pesquisa, está garantido seu direito legal a indenização. Sempre que julgar necessário você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo estudo. Este termo será feito em duas vias, e uma delas ficará com a senhora.

Contato Pesquisador Responsável: Telefones: (67) 9119-5205. Prof^a. Dra, Simone Siomionatto. Endereço: FCBA - Universidade Federal da Grande Dourados: Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados/MS. Telefone (67) 8132-2374. **Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD:** Endereço: Universidade Federal da Grande Dourados: Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados/MS. Telefone: (67) 3410-2328. **Dados Pessoais da Participante:**

Eu, _____, RG nº _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito.

Endereço: _____

Telefone: _____

() Eu quero receber o resultado dos exames para sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.

() Eu **NÃO** quero receber o resultado do exame sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.

() Permito o armazenamento do material coletado para pesquisas futuras.

Dourados, ____ de _____ de _____

Assinatura da Participante Voluntária

Assinatura do Pesquisador Responsável

6.4 Questionário

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE		
ESTUDO DA SOROPREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES ADMITIDAS NA MATERNIDADE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE DOURADOS-MS		
BLOCO A – INFORMAÇÕES GERAIS		
1. Número do questionário: _____ 2. Data da coleta de dados: ____/____/____ 3. Responsável pela coleta de dados: _____ 4. Data da digitação: ____/____/____ 5. Digitador: _____		
<u>Dados Pessoais (perguntar para a participante)</u> 6. Nome completo: _____ 7. Data de Nascimento: ____/____/____ 8. Telefone: _____/_____/_____		
BLOCO B – INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS E ECONÔMICA (perguntar para a participante)		
9. Idade: _____ anos 10. Escolaridade: () Analfabeto () Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Educação superior incompleta () Educação superior completa () Ignorado 11. Ocupação: _____ 12. Renda familiar: () < 1 salário mínimo () 1 a 3 salários mínimos () 4 a 6 salários mínimos () > 7 salários mínimos () Ignorado 13. Raça/cor: () Branca () Preta () Amarela () Parda () Ignorado 14. Situação conjugal/Estado civil: () Solteira () Casada/união consensual () Viúva () Separada () Ignorado 15. Endereço: _____ 16. Qual posto de saúde (UBS/ESF) de onde mora? _____ 17. Cidade: _____		
BLOCO C – INFORMAÇÕES OBSTÉTRICAS (perguntar para a participante)		

18. Números de partos (considerar o atual): _____
19. Quantos partos normais e cesáreas você já teve? () PN () PC
20. O parto atual foi normal ou cesáreo? () Normal () Cesário
21. Teve algum aborto anterior (perda gestacional < 22 semanas)? () Sim () Não
22. Se sim, quantos? _____
23. Teve algum natimorto (bebê que nasceu morto > 22 semanas de gestação)? () Sim () Não
24. Se sim, quantos? _____
25. Teve algum parto prematuro (< 37s)? () Sim () Não
26. Se sim, quantos? _____
27. Teve algum neomorto (bebê que morreu após o nascimento até o 28º dia de vida)? () Sim () Não
28. Se sim, quantos? _____

BLOCO D – HISTÓRICO DE DROGAS E ÁLCOOL (perguntar para a participante)

29. Você fuma cigarro? () Sim () Não. **Se não, vá para a questão 32.**
30. Sem sim, quantos cigarros você fuma por dia? _____
31. Com quantos anos de idade você começou a fumar? _____
32. Você fez/faz compartilhamento de seringas/agulhas? () Sim () Não () Ignorado

	Você já usou as seguintes drogas?	Usou durante a gravidez?
33. Álcool	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
34. Maconha	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
35. Cocaína	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
36. Crack (pedra)	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
37. Fumou heroína	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
38. Cheirou cola/ outros solventes	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
39. Pasta base	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado

40. Haxixe	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado
41. Injetou alguma droga	() Sim () Não () Ignorado	() Sim () Não () Ignorado

BLOCO E – DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (perguntar para a participante)

42. Com que idade você teve a primeira relação sexual: _____anos
43. Utilizava algum método contraceptivo antes de engravidar desta gestação: () Sim () Não
44. Se sim, qual: _____
45. Tem parceiro sexual fixo? () sim () Não () Ignorado
46. Se sim, há quantos tempo? _____
47. Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos dois anos? _____ () Ignorado
48. Você usa preservativo nas relações sexuais? () Sempre () Às vezes () Nunca ()
Ignorado
49. Você tem ou teve alguma infecção sexualmente transmissível no último ano? () Sim () Não
() Não sabe
- Se não, vá para a questão 53.**
50. Qual doença?_____
51. Qual o nome da medicação para o tratamento utilizado?_____
52. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento?_____
53. Você tem HIV? () Sim () Não () Não sabe **Se não, vá para a questão 55.**

54. Se sim, realiza tratamento com antirretrovirais? () Sim () Não () Não sabe
55. Você já teve sífilis antes da atual gestação? () Sim () Não () Não sabe **Se não, vá para a questão 60.**
56. Se sim, foi tratada com PB? () Sim () Não () Não sabe
57. Se sim, com quantas doses? () 1 () 2 () 3 () Não sabe
58. O(s) parceiros(s) sexual(is) foi(ram) tratado(s)? () Sim () Não () Não sabe
59. Se não, qual foi o motivo? _____
60. Já teve relação sexual com quem esteve/está preso? () Sim () Não () Não sabe () Ignorado
61. Você já teve corrimento vaginal? () Sim () Não () Não lembra () Ignorado
62. Você já teve ferida genital? () Sim () Não () Não lembra () Ignorado
63. Você já teve verruga genital? () Sim () Não () Não lembra () Ignorado
64. Você já teve vesícula genital? () Sim () Não () Não lembra () Ignorado
65. Você teve alguma mancha na região palmar ou plantar? () Sim () Não () Não lembra () Ignorado
66. Você já recebeu transfusão sanguínea? () Sim () Não
67. Se sim, em que mês/ano? _____/_____
68. Você fez alguma tatuagem? () Sim () Não **Se não, vá para a questão 71.**
69. Se sim, em quando? _____/_____ (mês/ano).
70. Tipo da tatuagem: () caseira () profissional
71. Você fez piercing? () Sim () Não
72. Se sim, quantos? _____
73. Você tem ou teve relação sexual com parceiro usuário de droga ilícita não injetável? () Sim () Não () Não sabe () Ignorado
74. Você tem ou teve relação sexual com usuário de droga injetável? () Sim () Não () Não sabe () Ignorado
75. Você tem ou teve relação sexual com parceiro com HIV? () Sim () Não () Não sabe () Ignorado
76. Você tem ou teve relação sexual com parceiro com sífilis? () Sim () Não () Não sabe () Ignorado

BLOCO F – PRÉ-NATAL (coletar no cartão da gestante)

<p>77. Realizou pré-natal? () Sim () Não Se não, vá para a questão 84.</p> <p>78. Se sim, em qual posto de saúde (ESF/UBS) (confirmar com a participante): _____</p> <p>79. Município: _____</p> <p>80. UF: _____</p> <p>81. Início do pré-natal (em semanas): _____</p> <p>82. Número de consultas de pré-natal: _____</p> <p>83. Qual profissional que realizou o seu pré-natal (confirmar com a participante)? () Médico () Enfermeiro</p>	
BLOCO G – EXAMES REALIZADOS NO PRÉ-NATAL (coletar no cartão da gestante)	
<p>84. Realizou VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>85. Se sim, em qual trimestre? () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Informação indisponível</p> <p>86. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível</p> <p>87. Se reagente, realizou titulação do VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>88. Se sim, qual foi a titulação? () 1:1 () 1:2 () 1:4 () 1:8 () 1:16 () > ou igual a 1:32 () Informação indisponível</p> <p>89. Realizou teste rápido para sífilis? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>90. Se sim, em qual trimestre? () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Informação indisponível</p> <p>91. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível</p> <p><u>HIV</u></p> <p>92. Realizou exame para HIV durante o pré-natal? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>93. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível</p>	
BLOCO H – SE SÍFILIS REAGENTE DURANTE A GESTAÇÃO (coletar no cartão da gestante)	
<p>94. Qual foi a data da coleta do exame VDRL? ____/____/____ () Informação indisponível</p> <p>95. Qual foi a data do resultado do exame VDRL? ____/____/____ () Informação indisponível</p> <p>96. Realizou teste treponêmico: () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>97. Se sim, qual foi o teste: () ELISA () FTA-Abs () TPPA () Informação indisponível</p> <p>98. Qual foi a data do exame treponêmico? ____/____/____ () Informação indisponível</p> <p>99. Qual foi o resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível</p> <p>100. Qual foi a data da consulta médica que solicitou o tratamento: ____/____/____ () Informação</p>	

<p>indisponível</p> <p>101. Qual foi a data do início do tratamento: ____/____/____ () Informação indisponível</p> <p>102. Foi tratada com penicilina benzatina? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>103. Se sim, número de doses: () 1 () 2 () 3 () Informação indisponível</p> <p>104. Datas das doses: 1º ____/____/____ 2º ____/____/____ 3º ____/____/____ ()</p> <p>Informação indisponível</p> <p>105. Realizou VDRL mensal? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>Tratamento do parceiro</p> <p>106. O parceiro sexual foi convocado para realizar o tratamento? (perguntar para a participante): () Sim () Não</p> <p>107. O parceiro sexual foi tratado? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>108. Se sim, número de doses: () 1 () 2 () 3 () Informação indisponível</p> <p>109. Se não, qual foi o motivo? _____</p>	
BLOCO I – RELACIONADOS À ATENÇÃO NA MATERNIDADE (coletar no prontuário)	
<p>110. Realizou teste rápido para sífilis na admissão no Centro Obstétrico? () Sim () Não ()</p> <p>Informação indisponível</p> <p>111. Se sim, qual foi o resultado? () Reagente () Não reagente () Informação indisponível Se não reagente, vá para a questão 114.</p> <p>112. Se reagente, realizou titulação para VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>113. Se sim, qual foi a titulação?</p> <p>() 1:1 () 1:2 () 1:4 () 1:8 () 1:16 () > ou igual a 1:32 () Informação indisponível</p>	
BLOCO J – RELACIONADO AO RECÉM-NASCIDO (coletar no prontuário)	
<p>114. Realizou teste rápido para sífilis? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>115. Se sim, qual foi o resultado? () Reagente () Não reagente () Informação indisponível Se não reagente, fim do questionário.</p> <p>116. Se reagente, realizou titulação para VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>117. Se sim, qual foi a titulação?</p> <p>() 1:1 () 1:2 () 1:4 () 1:8 () 1:16 () > ou igual a 1:32 () Informação indisponível</p> <p>118. Foi realizado tratamento com penicilina: () Sim () Não () Informação</p>	

<p>indisponível</p> <p>119. O RN teve alguma complicação em decorrência da sífilis materna? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>120. Se sim, qual foi a complicação? () Neomorto () Natimorto () Baixo peso ao nascer () Prematuridade () Evolução clínica da sífilis</p> <p>121. Precisou ficar internado: () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p>122. Se sim, onde? () UCI () UTI Neo</p> <p>123. Qual foi o motivo? _____</p>	
BLOCO K – RESULTADOS SOROLÓGICOS E MOLECULAR	
<p><u>ELISA</u></p> <p>124. Data: ____/____/____</p> <p>125. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgG: () Reagente () Não reagente</p> <p>126. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgM: () Reagente () Não reagente</p> <p><u>VDRL</u></p> <p>127. Data: ____/____/____</p> <p>128. Resultado: () Reagente () Não reagente</p> <p>129. Titulação se reagente: ____/____</p>	