

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

**Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do
Hospital Universitário de Dourados/MS**

KELLE CRISTHIANE SORIA VIEIRA BENEDETTI

**Dourados - MS
2017**

KELLE CRISTHIANE SORIA VIEIRA BENEDETTI

**Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do
Hospital Universitário de Dourados/MS**

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

Orientador: Prof.^a Dr.^a Simone Simionatto

**Dourados - MS
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

B462s Benedetti, Kelle Cristhiane Soria Vieira

Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados/MS / Kelle Cristhiane Soria Vieira Benedetti -- Dourados: UFGD, 2018.

88f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Simone Simionatto

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1. Treponema pallidum. 2. gestantes. 3. sífilis congênita. 4. IST. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



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

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR KELLE CRISTHIANE SORIA VIEIRA BENEDETTI, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS", REALIZADA NO DIA 01 DE SETEMBRO DE 2017.

Ao primeiro dia do mês de setembro do ano de dois mil e dezessete (01/09/2017), às 10h, em sessão pública, realizou-se, na Sala de Reuniões, da Biblioteca do Hospital Universitário, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados/MS.**" apresentada pela mestrandia KELLE CRISTHIANE SORIA VIEIRA BENEDETTI, do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores **Dra. Simone Simionatto** (Presidente/orientador), **Dr. Mauricio Antonio Pompilio** (membro titular/externo), **Dr. Júlio Henrique Rosa Croda** (membro titular/interno) e **Dra. Rosangela da Costa Lima** (membro titular/interno). Iniciada sessão, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua Dissertação, no tempo previsto de 20 até 30 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa do candidato, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 01 de setembro de 2017.

Dra. Simone Simionatto

Dr. Mauricio Antonio Pompilio

Dra. Rosangela da Costa Lima

Dr. Júlio Henrique Rosa Croda

ATA HOMOLOGADA EM: __/__/__, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Júlio César e Lídia, pelo apoio e incentivo.

Ao meu marido, Leandro, pelo companheirismo, incentivo e amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo, por estar presente em todos os momentos da minha vida, me protegendo, guiando e fortalecendo.

A Nossa Senhora do Perpétuo Socorro pelo amparo e pela constante intercessão.

Aos meus pais, Júlio César e Lúcia, por serem elementos motivacionais na minha vida e no caminhar desta jornada.

Aos meus irmãos, Thiago e Júnior, pelo apoio e incentivo.

Ao meu marido, Leandro, pela paciência e companheirismo, pelos conselhos nos momentos em que mais necessitei e por todo amor dedicado a mim.

A minha orientadora, Prof^a. Dra. Simone Simionatto, pela excelente orientação. Agradeço também pela oportunidade em poder dividir o seus conhecimentos e experiências contribuindo, dessa forma, para o meu crescimento profissional.

Ao Hospital Universitário, pela importante colaboração para a realização desta pesquisa.

A toda equipe do laboratório do Hospital Universitário. Agradeço pela imensa ajuda nas punções venosas difíceis e por ceder o pequeno espaço disponível para que pudéssemos realizar o processamento e armazenamento das amostras. Reitero que essa acolhida foi fundamental e me fez sentir mais orgulhosa por fazer parte desta instituição e por tê-los como colegas de trabalho.

A amiga que Deus me deu durante o mestrado, Letycia. Agradeço não só pela amizade, pelos conselhos e pelo amparo. Mas também pela grande contribuição durante as coletas de dados e pelo auxílio durante todo o desenvolvimento do mestrado.

Aos alunos de medicina, Amanda, Bruno, Flavia e Roque. Agradeço por toda dedicação despendida nas coletas de dados. Formamos uma linda equipe de trabalho, na qual todos desempenharam as atividades de forma magnífica. Com toda certeza, foram essenciais para o desenvolvimento desse processo.

A minha colega de trabalho e colega de mestrado, Graciela, pela qual tenho muita admiração, pela paciência e disposição em ajudar nos momentos de dúvidas.

Ao GPBMM pela ajuda durante as análises das amostras, em especial ao Júlio, Elaine, Lais e Romário.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados, por proporcionar a realização deste mestrado.

Ao Prof. Dr. Júlio Croda pela contribuição nas análises estatísticas.

A todas as gestantes que participaram desta pesquisa, sem as quais este estudo não existiria.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a elaboração deste trabalho.
Meus sinceros agradecimentos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Sensibilidade de testes treponêmicos, não treponêmicos e moleculares (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) conforme o estágio da sífilis. 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais manifestações clínicas da sífilis congênita recente e tardia.	20
Tabela 2 - Interpretação dos resultados conforme o teste.	23
Tabela 3 - Medicções recomendadas para o tratamento de gestantes e crianças com sífilis de acordo com o estágio da doença.	28
Tabela 4 - Prevalência de sífilis em gestantes em diferentes países segundo ano.	32
Tabela 5 - Prevalência de sífilis em gestantes por região no mundo, 2008.	33
Tabela 6 - Prevalência de sífilis em gestantes no Brasil segundo ano do estudo e número da amostra.	34
Tabela 7 - Prevalência de sífilis em gestantes segundo cidades/estados do Brasil, ano do estudo, número amostral e tipo de estudo.	35

LISTAS DE SÍMBOLOS

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

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centro de Controle de Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CIA	Imunoensaio de quimioluminescência, do inglês <i>Chemiluminescence immunoassay</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	Ensaio Imunoenzimático, do inglês <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EV	Endovenosa
FTA-Abs	Teste de Absorção de Anticorpos Treponêmicos Fluorescentes, do inglês <i>Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IM	Intramuscular
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
MHA-TP	Teste de microhemaglutinação para anticorpos contra <i>T. pallidum</i> , do inglês <i>Microhemagglutination test for antibodies to T. pallidum</i>
MS	Mato Grosso do Sul
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RN	Recém-nascido
RPR	Reagina Plasmática Rápida, do inglês <i>Rapid Plasma Reagin</i>
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>
UI	Unidade Internacional

USR Reagina Sérica não Aquecida, do inglês *Unheated Serum Reagin*
VDRL Pesquisa Laboratorial de Doenças Venéreas, do inglês *Venereal Diseases
Research Laboratory*
VO Via Oral

Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados/MS

RESUMO

Introdução: O número de casos de sífilis em gestantes tem aumentado de forma acentuada nos últimos anos no Brasil. Nesse sentido, foi realizado um estudo transversal para determinar a prevalência da infecção pelo *Treponema pallidum* e os fatores de risco associados entre as gestantes atendidas em um hospital público em Dourados. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal realizado com gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. Baseado em um questionário estruturado para 846 gestantes admitidas para o parto, entre janeiro a junho de 2016. Amostras de sangue foram coletadas e analisadas para diagnóstico sorológico. Análise univariada e multivariada foram realizadas para verificar a associação entre as variáveis e a sífilis em gestantes. **Resultados:** A soroprevalência de sífilis em gestantes foi de 5,08% (n= 43/846), sendo 4,39% (n= 29/661) em Dourados e 7,57% (n= 14/185) de outros municípios. Apesar de a maioria das gestantes com sífilis de Dourados ter realizado o pré-natal (96,55%, n= 28/29) quase a metade (46,43%, n= 13/28) não possuía registro da triagem do teste rápido para sífilis no cartão da gestante e 28,57% (n=6/21) não havia registro do tratamento. Um total de 65,52% (n= 19/29) das gestantes estavam com sífilis ativa durante a gravidez. A maioria realizou o VDRL no primeiro trimestre (47,61%, n= 10/21), no entanto a maioria realizou o tratamento no terceiro trimestre (28,57%, n= 6/21). Estudaram até o ensino fundamental (62,07%, n= 18/29), possuíam renda familiar de até três salários mínimos (96,30%, n= 26/27), eram da cor parda (72,41%, n= 21/29) e do lar (62,07%, n= 18/29). Na análise multivariada, o uso de drogas ilícitas na gravidez (OR: 13,3) e a ocorrência de abortos (OR: 3,7) foram fatores de risco associados à sífilis na gestação em Dourados. **Conclusão:** A alta prevalência de sífilis no grupo estudado indica a fragilidade no serviço de assistência ao pré-natal e que fatores sociais e de comportamento de risco estão associados com a sífilis em gestantes. A sífilis deve se tornar uma prioridade pelos gestores e profissionais da atenção básica de saúde, investindo em ações de prevenção, tratamento e controle. Mais estudos são necessários para identificar a causa da debilidade do serviço público frente ao manejo e controle da sífilis em gestantes.

Palavras-chaves: *Treponema pallidum*, gestantes, sífilis congênita, IST.

A Cross-sectional study identify high prevalence of syphilis and inadequate prenatal care in Brazilian pregnant women

ABSTRACT

Background: In Brazil, the number of syphilis cases reported in pregnant women has increased markedly in recent years. Thus, a cross-sectional study was conducted to identify the prevalence of *Treponema pallidum* infection and its associated factors in pregnant women visiting a public hospital in Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Methods:** Based on a structured questionnaire, interviews were conducted for 661 pregnant women admitted for child birth, from January to June 2016. Blood samples were collected and analysed for serological diagnosis. Data of newborn were obtained by reviewing medical records. Univariable and multivariable regression analyses were performed to assess associations with syphilis. **Results:** The seroprevalence of syphilis in pregnant women was 4.4% (n = 29/661). Twenty-five newborns were reagent, and adverse outcomes were observed in 28% (n = 7/25) of newborns. Although 96.5% of women with syphilis received antenatal care, Venereal Disease Research Laboratory tests were performed in the first trimester for 47.6% women. Furthermore, women who received treatments in the third trimester (28.6%) were considered successfully treated at the time of delivery. In the multivariate analysis, the use of illicit drugs during pregnancy (OR: 13.3, 95% CI: 1.9–91.2) and the occurrence of abortions (OR: 3.7, 95% CI: 1.7–8) were found to be associated with syphilis. **Conclusions:** Our findings highlight that the poor quality of antenatal care services contributes to the high prevalence of syphilis, and there are social and behavioural risk factors associated with syphilis in pregnant women. However, future studies are needed to identify the limitations of clinical management and control services that are available to pregnant women with syphilis.

Keywords: *Treponema pallidum*, pregnant women, congenital syphilis, STI.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Aspectos históricos e etiologia da sífilis	16
2.2	Transmissão	17
2.3	Estágios da sífilis e apresentação clínica	18
2.4	Sífilis congênita	20
2.5	Diagnóstico laboratorial	21
2.6	Definição de casos de sífilis e rastreio no pré-natal	26
2.7	Tratamento	27
2.8	Acompanhamento clínico	30
2.9	Epidemiologia da sífilis em gestantes no mundo	32
2.10	Epidemiologia da sífilis em gestantes no Brasil	33
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
5	APÊNDICE	43
5.1	Artigo: PLOS Neglected Tropical Diseases	43
6	ANEXOS	74
6.1	Questionário	74
6.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	80
6.3	Autorização da Comissão de Ética em Pesquisa e Extensão do HU	82
6.4	Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD	83

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Se não for tratada adequadamente, evolui para formas crônicas podendo causar graves complicações (1). É considerado um problema para a saúde pública especialmente em países em desenvolvimento (2, 3). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 11 milhões de pessoas são infectadas com *T. pallidum* anualmente no mundo (4). Em mulheres grávidas a preocupação é ainda maior, pois este patógeno pode ser transmitido verticalmente para o feto e causar a sífilis congênita (5, 6). Segundo dados da 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 como natimorto (26,4%), óbito neonatal (16,2%), aborto (14,9%), prematuridade (23,2%), baixo peso ao nascer (23,4%) e manifestações clínicas da sífilis congênita (36%) (4, 7, 8). É importante destacar que 70% das crianças infectadas não apresentam sintomas ao nascer (9).

A OMS e os Estados membros da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) aprovaram em 2010 um plano de ação para eliminar a transmissão materno-infantil da sífilis, estabelecendo meta para 2015 em reduzir a incidência da sífilis congênita para 0,5 casos por 1.000 nascidos vivos (1, 10). 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 (11). No entanto, apesar de vários esforços, o Brasil ainda está longe de alcançar a meta de eliminação da sífilis congênita. 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. A taxa de detecção passou de 1,9 casos por 1.000 nascidos vivos no ano de 2005 para 6,5 por 1.000 nascidos vivos em 2015, o que representa um aumento de 242%. Houve um aumento também no número de casos de sífilis em gestantes. A taxa de detecção no Brasil passou de 0,5 por 1.000 nascidos vivos em 2005 para 11,2 por 1.000 nascidos vivos em 2015, ou seja, um aumento de 2.140% em um período de dez anos. Com relação aos Estados, a maior taxa de detecção em 2015 foi observada no Mato Grosso do Sul (21,9 por 1.000 nascidos vivos), região centro-oeste do Brasil (12).

Diante da alta incidência da sífilis em gestantes e suas graves repercussões na morbimortalidade tanto para a mãe quanto para o concepto, 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 estimar a

soroprevalência da sífilis em gestantes atendidas no Hospital Universitário de Dourados, estado do Mato Grosso do Sul (MS) e identificar as variáveis associadas à sífilis, buscando contribuir para o desenvolvimento de estratégias direcionadas e, assim, colaborar para a diminuição da sua incidência.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos históricos e etiologia da sífilis

A origem da sífilis é uma importante questão histórica e deixou sua marca em toda a medicina. A teoria da origem mais aceita é a hipótese colombiana, que assume que a sífilis originou-se do Novo Mundo (América) e que Colombo e sua tripulação teria trazido a doença em seu retorno depois de suas viagens de descoberta em 1493 para o Velho Mundo (Europa), e rapidamente espalhou-se pela Europa (13, 14).

Inicialmente foi denominada “mal de Nápoles”, mas na Itália e na Alemanha era conhecida como “mal francês”, já na França foi denominada de “mal italiano”, na Polônia de “mal alemão” e na Rússia de “mal polonês”. Foi então que em 1905, Schaudinn e Hoffman descobriram o agente etiológico da sífilis através de várias lesões de sífilis e a quem deram o nome de *Spirochaeta pallida*. Posteriormente, eles mudaram o nome da bactéria para *Treponema pallidum* (13, 14).

Em 1906 Landsteiner introduziu o método de microscopia de campo escuro para a detecção do *T. pallidum*. Em 1910 foi lançado o primeiro teste sorológico para sífilis pelo bacteriologista alemão August Wasserman e, em 1949, Nelson e Mayer introduziu o primeiro teste específico para o *T. pallidum*. Essas descobertas foram fundamentais para a detecção da sífilis em pacientes suspeitos e em indivíduos saudáveis, bem como na monitorização da resposta ao tratamento da sífilis (13).

Em 1928, a penicilina foi descoberta por Alexander Fleming, e em 1943 tornou-se o principal tratamento da sífilis no mundo e continua sendo até os dias atuais. Dessa forma, mudou radicalmente o prognóstico dessa doença e, mesmo no século 21 com o aumento da resistência aos antibióticos, o *T. pallidum* permanece totalmente sensível à penicilina (13, 15).

O *T. pallidum* é uma espiroqueta pertencente à ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae*. O gênero *Treponema* inclui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. Entre as patogênicas, o *T. pallidum* subsp *pallidum* é o causador da sífilis venérea (16). Possui um formato em espiral (10 a 20 voltas) medindo aproximadamente 6 a 15 µm de comprimento e 0,25 µm de largura que são altamente móveis, de forma cilíndrica uniforme. A metabolização é lenta com um tempo médio de multiplicação de aproximadamente 30 horas (17). Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo composto por três camadas. Apresenta flagelos que vão desde extremidade distal da bactéria até à camada externa. A mobilidade é por rotação do corpo (saca-rolhas) com rápida rotação em torno do eixo longitudinal. O *T. pallidum* não é cultivável em laboratório e o seu

único hospedeiro é o ser humano, apesar de que quando inoculado causa infecções experimentais em macacos e ratos. É uma bactéria anaeróbia obrigatória, facilmente destruída pelo calor e pela falta de umidade, não resistindo muito tempo fora do seu ambiente (26 horas) (18, 19).

O curso natural da sífilis é baseado principalmente nos estudos realizados em Oslo e em Tuskegee. O estudo de Oslo foi realizado retrospectivamente na cidade de Oslo, capital da Noruega, com aproximadamente 2.000 pacientes que apresentavam sífilis primária e secundária na era pré-antibiótica, entre 1891 a 1910, e forneceu informações sobre o curso natural da sífilis. O estudo de Tuskegee foi um estudo prospectivo realizado com 408 homens negros na cidade de Tuskegee, Estado do Alabama nos Estados Unidos da América, entre 1932 e 1972. Embora o estudo de Tuskegee fornecesse informações importantes sobre as manifestações tardias da sífilis, as motivações desta pesquisa foram amplamente questionadas por especialistas em ética e grupos dos direitos humanos, uma vez que o consentimento informado aos participantes não foi obtido e a penicilina não foi oferecida após o seu advento como tratamento da sífilis na década de 1950, levando a morbidade e mortalidade dos participantes deste estudo (20-22).

2.2 Transmissão

A grande maioria das infecções por sífilis são adquiridas sexualmente, podendo ser transmitida por via vaginal, anal e por sexo oral. A infecção também pode ser transmitida para o feto de uma mãe com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente, conhecida como sífilis congênita, que pode causar complicações ou morte fetal. Raramente, a sífilis também pode ser transmitida por transfusão sanguínea. A probabilidade de ocorrer à transmissão da sífilis depende do estágio em que a doença se encontra. Os indivíduos são mais infecciosos nos primeiros estágios da doença (23).

A sífilis congênita é a transmissão do *T. pallidum* da gestante, não tratada ou tratada inadequadamente, para o seu concepto por via transplacentária (transmissão vertical) (24). A probabilidade de ocorrer à transmissão vertical é determinada por três fatores principais: a idade gestacional, o estágio da sífilis na gestante e o tratamento materno. O risco de transmissão vertical aumenta conforme a gestação avança e a gravidade de infecção fetal diminui no final da gestação. Em gestantes não tratadas nas fases primárias e secundárias da doença, o risco de infecção congênita é de 50%, na sífilis latente recente é de 40% e na sífilis tardia é de 10% (25, 26).

O tratamento da sífilis materna em pelo menos 30 dias antes do parto é o fator que mais influencia no risco de infecção congênita. De 70 a 100% das crianças nascidas de mães não tratadas serão infectadas, em comparação com crianças nascidas de mães tratadas adequadamente, na qual a taxa de transmissão ocorre de 1 a 2% dos casos (25, 26). Acreditava-se que a infecção do feto não ocorresse antes do 4º mês de gestação, porém já foi constatada a presença do *T. pallidum* em fetos a partir de nove semanas de gestação. É possível ocorrer à transmissão direta pelo contato da criança com as lesões genitais no canal de parto e durante o aleitamento materno, quando houver lesões mamárias por sífilis (24, 25).

Em um estudo observacional com 43 mulheres que foram tratadas adequadamente e que tiveram crianças com infecção congênita, encontraram as seguintes características mais prováveis pela falha no tratamento: alto título no VDRL na gestação e no parto, parto com 36 semanas ou menos, estágio inicial da doença (secundário ou latente recente) e curto intervalo de tempo entre o término do tratamento e o parto (< 30 dias). Os autores levantaram a hipótese de que a carga treponêmica elevada, a farmacocinética da penicilina alterada na gravidez e o tempo inadequado para a resposta terapêutica fetal podem ter justificado as falhas do tratamento (27).

2.3 Estágios da sífilis e apresentação clínica

O curso clínico da doença é dividido em estágios: primário, secundário, latente recente, latente tardio e terciário. Essa divisão ajuda a guiar o tratamento e acompanhamento dos portadores desta enfermidade (28). A sífilis primária caracteriza-se com o surgimento do cancro duro entre 9 a 90 dias (média de 21 dias) no local da infecção após o contato sexual. O cancro duro inicia-se com uma pápula e logo forma uma úlcera tipicamente não exsudativa. Nos homens geralmente aparece na glândula e sulco bálano-prepucial. Nas mulheres pode aparecer na genitália externa como nos pequenos e grandes lábios, mas também no períneo, paredes vaginais e colo do útero e, dessa forma, podendo passar despercebido. Essas úlceras genitais têm sido associadas a um risco aumentado de transmissão e aquisição do HIV. A lesão é rica em treponemas e quando a sífilis não é tratada, geralmente cicatriza espontaneamente de 3 a 10 semanas. Há presença de múltiplas adenopatias regional, não supurativas, móveis e indolores. Se não realizar o tratamento neste estágio, a doença progride para o estágio secundário de quatro a oito semanas após o aparecimento da lesão primária (17, 29).

No estágio secundário ocorre a disseminação do treponema pelo organismo com o surgimento de lesões mucocutâneas generalizadas, também ricas em treponemas (29, 30).

Essa disseminação é a manifestação mais comum deste estágio, com uma probabilidade de ocorrer em 87,6% dos casos (31). Primeiramente surgem lesões constituídas por exantemas morbiliformes não pruriginosos no tronco: a roséola (30). Posteriormente, são encontrados com frequência pápulas palmo-plantares em 4 a 11% dos pacientes (30, 32). Podem surgir lesões elevadas em platôs com superfície lisa nas mucosas (placas mucosas) e lesões pápulo-hipertróficas nas regiões de dobras ou de atrito (condiloma plano). A erupção é muitas vezes simétrica e não pruriginosa. A alopecia desigual e madarose também podem ocorrer. Pode haver uma associação com sintomas sistêmicos como febre, cefaléia, artralgias e adinamia (29, 30, 33, 34). Adenopatia generalizada é uma característica comum, podendo ocorrer em até 85% dos casos (32).

No entanto, as manifestações clínicas deste estágio podem variar muito e imitar outras doenças infecciosas ou não infecciosas, ou ainda ser suficientemente mínima para ser ignorado. Os sinais e sintomas do estágio secundário podem desaparecer espontaneamente, mesmo sem tratamento. E se não tratada, o paciente evolui para o estágio latente (29). Ele pode reincidir até dois anos após a infecção em 1/4 dos pacientes. Uma proporção significativa dos pacientes podem não desenvolver tanto a fase primária ou secundária ou ambos (34).

O estágio latente é caracterizado pela ausência das manifestações clínicas visíveis, porém há treponemas localizados em determinados tecidos. O diagnóstico é obtido exclusivamente pelos testes sorológicos (29, 30, 33). Esse estágio é classificado em duas fases: latente recente e latente tardia. A sífilis latente recente é definida como menos de dois anos após o início da infecção e a sífilis latente tardia, após dois anos. A sífilis latente pode ser ainda de duração desconhecida (29). Aproximadamente 60% dos pacientes podem permanecer assintomáticos para o resto de suas vidas (34). Porém, 25% podem reincidir as manifestações clínicas do estágio secundário durante a sífilis latente (32). A transmissão sexual ocorre durante o estágio primário, secundário e latente recente. No entanto, a transmissão vertical pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis, uma vez que foi documentada a ocorrência da transmissão da mãe para o filho com vários anos após o início da infecção (29). A sífilis latente encerra quando é realizado o tratamento adequado ou quando inicia as manifestações clínicas do estágio terciário (32).

Atualmente, as manifestações clínicas do estágio terciário são raramente vistos devido ao fácil acesso à terapia antibiótica (32). Contudo, os estudos realizados em Oslo e em Tuskegee proporcionaram um entendimento do curso natural da sífilis, bem como as manifestações na fase final da doença (22, 32, 35). No estudo retrospectivo de Oslo, cerca de

um terço desenvolveram manifestações clínicas da sífilis terciária entre 20 a 40 anos após o início da infecção. As principais manifestações do estágio terciário são a neurosífilis (7%), sífilis cardiovascular (10%) e lesões gomosas (15%) (22).

2.4 Sífilis congênita

A sífilis congênita é classificada em recente e tardia. A sífilis congênita recente se manifesta até o 2º ano de vida da criança e deve ser diagnosticada por meio de uma avaliação criteriosa da situação da sífilis materna e através de avaliações clínicas da criança com realização de exames laboratoriais e de estudos de imagem. Mais da metade das crianças nascidas de mães com sífilis podem ser assintomáticas ao nascimento e, por isso, o diagnóstico na criança representa um processo complexo. As manifestações clínicas da sífilis congênita tardia surgem após o 2º ano de vida da criança e, assim como na sífilis congênita recente, o diagnóstico é realizado com a combinação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (24). As principais manifestações clínicas da sífilis congênita recente e tardia estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais manifestações clínicas da sífilis congênita recente e tardia.

Características clínicas	Surgimento	Observações
Sífilis congênita recente		
Aborto, natimorto e hidropsia fetal	Em qualquer fase da gestação	Ocorre aproximadamente em 40% dos casos de sífilis adquirida durante a gravidez, podendo aumentar o risco se a infecção ocorrer no primeiro trimestre.
Baixo peso ao nascer e prematuridade	No nascimento	Aproximadamente 23%, dependendo do estágio da infecção materna.
Rinite	Primeiras duas semanas de vida	Ocorre aproximadamente em 4 a 40% dos casos.
Lesões cutâneas	Primeiras oito semanas de vida	Ocorre aproximadamente em 50% dos casos. Geralmente erupções maculopapulares difusas.
Hepatomegalia/esplenomegalia	Primeiras oito semanas de vida	Ocorre aproximadamente de 20 a 50% dos casos e pode persistir por anos.

Sífilis congênita recente ou tardia

Neurossífilis	No nascimento ou em qualquer fase da vida da criança	Ocorre em aproximadamente 50% dos casos e geralmente são assintomáticos.
Alterações musculoesqueléticas	Início na primeira semana	Osteocondrite ou periostite (25%).
Dentes molares em “amora” (Mulberry)	De 13 a 19 meses de idade	Possui aparência de uma amora.

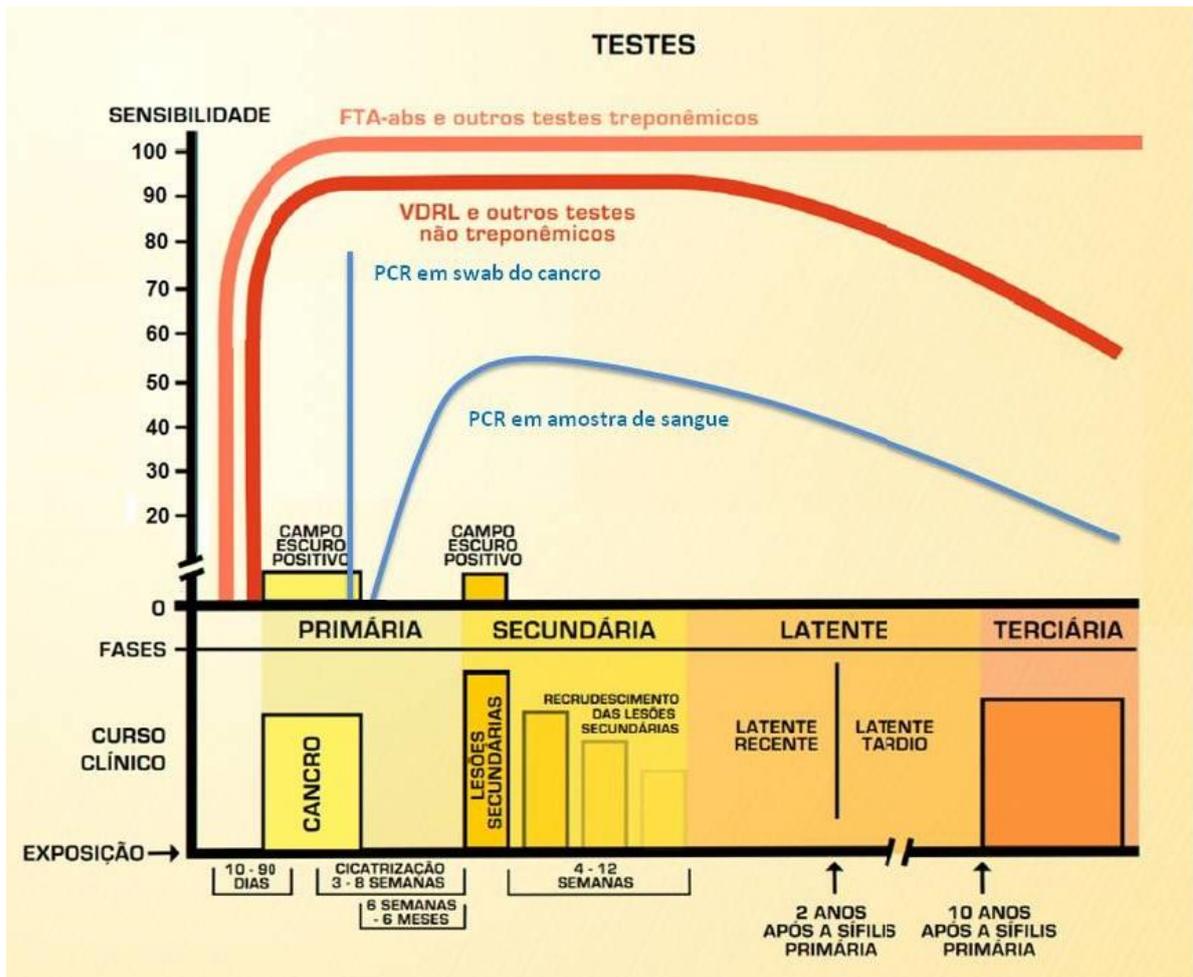
Sífilis congênita tardia

Dentes de Hutchinson	Quando a dentição permanente surge	
Ceratite intersticial	De 4 a 20 anos de idade	
Surdez neurológica	De 10 a 40 anos de idade	A perda de audição geralmente ocorre entre 8 e 10 anos de idade.

Fonte: Adaptada de Qin J. et al e Singh A. E. et al (8, 36).

2.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da sífilis depende do resultado dos testes laboratoriais associado ao histórico e dados clínicos do paciente. Os testes laboratoriais podem ser realizados por meio de pesquisa direta do *T. pallidum*, testes sorológicos não treponêmicos, testes sorológicos treponêmicos e testes moleculares. De forma geral, os testes sorológicos são a principal maneira de estabelecer o diagnóstico da sífilis, os quais variam para cada fase da evolução da doença, conforme demonstrado na Figura 1 (14, 24).



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde e Gayet-Ageron et al (37, 38).

Figura 1 – Sensibilidade de testes treponêmicos, não treponêmicos e moleculares (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) conforme o estágio da sífilis.

Os testes sorológicos não treponêmicos incluem: o *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL), *Rapid Plasma Reagin* (RPR), *Unheated Serum Reagin* (USR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST). Já os testes sorológicos treponêmicos incluem: *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption* (FTA-Abs), *Microhemagglutination test for antibodies to T. pallidum* (MHA-TP), *T. pallidum particle agglutination assay* (TPPA), *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Chemiluminescence immunoassay* (CIA) e imunocromatografia (teste rápido). E o teste molecular inclui a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (14, 39, 40). Um diagnóstico presuntivo de sífilis requer o uso de dois testes: um teste não treponêmico e um teste treponêmico (41). A Tabela 2 apresenta as possíveis interpretações baseados nos resultados dos testes treponêmicos e não treponêmicos.

Tabela 2 - Interpretação dos resultados conforme o teste.

Testes treponêmicos	Testes não treponêmicos	Possíveis interpretações
Não reagente	Não reagente	Ausência de sífilis ou período de incubação.
Reagente	Não reagente	Sífilis tratada, sífilis primária ou teste treponêmico falso positivo.
Reagente	Reagente	Sífilis ativa, sífilis latente ou sífilis tratada.
Não reagente	Reagente	Teste não treponêmico falso positivo.

Fonte: Adaptada de Henao-Martinez e Ministério da Saúde (42) (37).

A pesquisa direta é a visualização do *T. pallidum* por exame de microscopia de campo escuro. O *T. pallidum* pode ser extraído da lesão primária ou secundária, principalmente de cutaneomucosas e também de punção ganglionar. Em RN com sífilis congênita, o *T. pallidum* pode estar presente em lesões nasal e nasofaringe. Os treponemas são reconhecidos pela sua característica morfológica e de mobilidade (43, 44). A preparação e a observação em campo escuro permitem a visualização dos treponemas móveis imediatamente após a coleta do espécime. É um procedimento que apresenta de 70 a 80% de sensibilidade e os fatores que diminuem essa sensibilidade são: coleta inadequada dos espécimes, tratamento prévio e coleta nas fases finais da evolução da doença, quando a quantidade do *T. pallidum* se encontra muito reduzida (30).

Os testes não treponêmicos utilizam um antígeno constituído de cardiolipina com colesterol e lecitina para detectar anticorpos anti-cardiolipina. A cardiolipina é um componente que se encontra na membrana plasmática das células dos mamíferos que é liberado após dano celular, e se encontra também na parede do *T. pallidum* (19, 45). Os anticorpos anticardiolipina, portanto, não são apenas produzidos pela presença da infecção por sífilis, mas também em respostas a outras doenças de natureza aguda ou crônica que desencadeiam o dano tecidual. Doenças como o lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica, síndrome antifosfolipídica, hanseníase e malária podem causar resultados reagentes nos testes não treponêmicos, levando a um resultado falso positivo. O falso positivo também pode ocorrer após vacinações e transfusões de hemoderivados, na gravidez e em idosos. Deste

modo, sem utilizar outros elementos ou evidências para o diagnóstico da sífilis, apenas um teste não treponêmico reagente não confirma a infecção por *T. pallidum* (14, 46).

O VDRL é um teste muito utilizado no Brasil para a triagem sorológica da sífilis, para acompanhamento da resposta após o tratamento e é o único teste que pode ser utilizado para pesquisa de anticorpos não treponêmicos no líquido. Possui uma técnica simples, rápida e de baixo custo. Porém, apresenta desvantagens no que se refere aos resultados falsos positivos e falsos negativos. Os falsos negativos podem ocorrer em decorrência do excesso de anticorpos, conhecido como efeito prozona e devido à redução da sensibilidade nos estágios primário e tardio da doença (24, 47). A sensibilidade do teste na fase primária é de 78%, na fase secundária 100% e na latente 96%. Infecção da sífilis com mais de um ano de evolução, a sensibilidade cai gradativamente ficando em torno de 70%. A especificidade é de 98% (30). O resultado é descrito qualitativamente (“reagente” e “não reagente”) e quantitativamente (titulações como 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, etc.). Um teste reagente no VDRL qualitativo deve ser acompanhado por titulação quantitativa e deve ser confirmado com um teste treponêmico. As titulações possibilitam realizar acompanhamento sistemático do tratamento.

Com a introdução do tratamento, há diminuição da titulação tendendo à negatificação, porém pode se manter reagente por longo período de tempo ainda que ocorra a cura da infecção (“sorofast”) (41). Quanto mais precoce for o início do tratamento, maiores são as chances de negatificação dos testes não treponêmicos (37). A persistência ou aumento dos títulos sugerem falha no tratamento ou reinfecção. Em pacientes que não realizaram tratamento, a titulação apresenta queda progressiva ao longo de vários anos (47, 48). Baixos títulos também estão presentes na sífilis primária, quando os anticorpos então circulando em concentrações baixas, e na sífilis latente não tratada (37).

Os testes sorológicos treponêmicos utilizam antígenos recombinantes ou lisados completos do *T. pallidum* que detectam anticorpos específicos, geralmente imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) contra componentes celulares treponêmicos. Os resultados geralmente são expressos em reagente ou não reagente e são os primeiros a positivar após a infecção. Os anticorpos treponêmicos (IgG) geralmente persistem por toda a vida, portanto um resultado reagente significa contato prévio com o *T. pallidum* e não determina se a infecção é recente, tardia ou se já foi tratada. Desse modo, não são úteis para o monitoramento da resposta terapêutica. No entanto, pacientes tratados durante o estágio primário poderão ser não reativos em 15 a 25% dos casos após 2-3 anos do tratamento (49). Resultados falsos positivos podem ocorrer em aproximadamente 1% da população, geralmente observada em portadores da doença de Lyme (42, 50).

Os testes rápidos estão amplamente disponíveis em países em desenvolvimento, proporcionando um diagnóstico precoce e tratamento rápido (51). Geralmente são utilizados os testes rápidos com tiras imunocromatográficas que detectam a presença de imunoglobulinas IgG e IgM contra um antígeno recombinante de *T. pallidum* e possui uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 99% (52, 53). A execução, leitura e interpretação do resultado são realizadas em 30 minutos no máximo, permitindo que as orientações e tratamento sejam realizados imediatamente. Não há necessidade de estrutura laboratorial e a leitura dos resultados é realizada a olho nu. Pela simplicidade, facilidade e rapidez, o teste rápido é utilizado como rastreio no pré-natal e nas maternidades do Brasil, sendo uma estratégia do Ministério da Saúde para ampliar a cobertura do diagnóstico da sífilis (14).

No entanto a sensibilidade pode ser menor em amostras de sangue total por punção digital que pode estar relacionada pela não utilização de tubos heparinizados. Falsos negativos podem ocorrer em sífilis previamente tratada e com títulos baixos. Ambientes com iluminação inadequada pode contribuir para a leitura incorreta de um resultado (54). Dessa forma, um único teste rápido pode não ser adequado para o diagnóstico da sífilis (51).

O PCR é um teste molecular que detecta o ácido desoxirribonucleico (DNA) do *T. pallidum* em diferentes amostras como em swab de cancro, biópsia de pele de pacientes com sífilis secundária, em osso esquelético, soro, líquido cefalorraquidiano e urina. O DNA do *T. pallidum* também pode ser detectado em amostra de placenta, lesões gástricas e neurônios (55). Para a detecção do *T. pallidum*, realiza a amplificação de ácidos nucleicos pela identificação de dois genes: o gene *tpN47* que codifica a proteína da membrana 47 kDa e o gene *polA* que codifica o DNA polimerase I. O PCR direcionado ao gene que codifica a proteína 47 kDa tem sido amplamente utilizado para detectar o *T. pallidum* (38). Outros genes também são utilizados para a detecção do DNA do *T. pallidum* como o *bmp*, *tmpA* e 23S (55).

A sensibilidade do PCR é maior em swab de cancro genitais presentes na sífilis primária (78,4%). 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%) (38).

2.6 Definição de casos de sífilis e rastreio no pré-natal

O Ministério da Saúde publicou em 2015 o Boletim Epidemiológico, na qual apresentou as novas definições para casos de sífilis para fins de vigilância epidemiológica. De acordo com o Ministério da Saúde (56)

Sífilis adquirida (caso confirmado): Todo indivíduo com evidência clínica de sífilis primária ou secundária (presença de cancro duro ou lesões compatíveis com sífilis secundária), com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, OU indivíduo assintomático com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente.

Sífilis em gestantes (caso suspeito): Gestante que durante o pré-natal apresente evidência clínica de sífilis, ou teste não treponêmico reagente com qualquer titulação.

Sífilis em gestantes (caso confirmado): Gestante que apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente realizados durante o pré-natal, independente de qualquer evidência clínica de sífilis. Gestante com teste treponêmico reagente e teste não treponêmico não reagente ou não realizado, sem registro de tratamento prévio.

Para a definição dos casos de sífilis congênita, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios para a identificação dos casos na maternidade. Um dos critérios definidos pelo Ministério da Saúde é: I) Mãe com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente que tenha sido realizado durante o pré-natal ou no momento do parto, sem tratamento ou que realizou o tratamento inadequado; II) Mãe que foi diagnosticada apenas no momento do parto com teste treponêmico reagente ou teste não treponêmico reagente com qualquer titulação (na impossibilidade da maternidade realizar um dos testes) e III) Mãe com teste treponêmico reagente e teste não treponêmico não reagente no momento do parto, sem registro de tratamento anterior (56).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, é considerado natimorto por sífilis todo feto morto com mais de 22 semanas de gestação ou pesando igual ou superior a 500 gramas, cuja mãe apresentou teste não treponêmico reagente com qualquer titulação ou teste treponêmico reagente durante o pré-natal ou no momento do parto, não tratada ou tratada inadequadamente (56, 57).

Uma metanálise relatou que o rastreio para a sífilis durante o pré-natal pode reduzir em 50% a incidência da morte perinatal e natimorto. Além disso, o rastreio é um investimento rentável, pois contribui para a redução das complicações na gravidez e melhora a sobrevivência de neonatos e crianças (58). O rastreio deve ser realizado em todas as gestantes no primeiro trimestre de gestação. Gestantes que tiveram resultado reagente no teste

treponêmico, devem realizar testes não treponêmicos com titulação. O rastreio e tratamento deve, idealmente, ser realizado no momento da confirmação da gravidez (28).

Além de ser realizado no primeiro trimestre de gestação, o rastreio deve ser repetido no terceiro trimestre (preferencialmente entre 28-32 semanas) e no momento do parto. Nenhum recém-nascido (RN) deve receber alta hospitalar sem que exame sorológico materno seja realizado, pelo menos uma vez durante a gestação (41). O teste sorológico realizado no primeiro trimestre e entre 28 a 32 semanas tem como objetivo prevenir a transmissão para o feto através do tratamento materno durante a gravidez. Já o teste realizado no momento do parto, se destina principalmente para identificar casos congênitos e, dessa forma, permitir o tratamento precoce do RN (51).

2.7 Tratamento

A penicilina G benzatina de administração parenteral é a única terapia com eficácia comprovada para o tratamento em qualquer fase da sífilis, inclusive em mulheres grávidas. É o único antimicrobiano eficaz para a prevenção da transmissão vertical e para o tratamento do feto intraútero (41). O tratamento requer níveis do antibiótico por longos períodos, devido à reprodução lenta do *T. pallidum*. A penicilina benzatina de liberação lenta G é altamente eficaz contra o agente etiológico da sífilis, sendo a droga de primeira escolha (29, 59). A penicilina G procaína, eritromicina e azitromicina possuem baixa qualidade de evidência e, portanto, são terapias com recomendação condicional (Tabela 3) (29).

Em RN com sífilis congênita confirmada ou que estão clinicamente normais, porém as mães apresentaram história de sífilis não tratada, tratada inadequadamente ou foram tratadas com medicamentos que não são penicilinas, a OMS sugere penicilina G cristalina ou penicilina G procaína para esses RN. Se um acesso venoso está disponível nos RN, a penicilina G cristalina é preferível ao invés de injeções intramusculares (IM) de penicilina G procaína (29). A Tabela 3 apresenta o tratamento para gestantes e crianças com sífilis conforme recomendações da OMS, Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e Ministério da Saúde.

Tabela 3 – Medicações recomendadas para o tratamento de gestantes e crianças com sífilis de acordo com o estágio da doença.

Estágio da Sífilis	Medicação	Via	Dose
Gestantes			
Primária, secundária ou sífilis latente recente	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI*	IM	Dose única
	Penicilina G procaína 1,2 milhões UI	IM	1 vez ao dia por 10 dias
	Eritromicina 500 mg**	VO	6/6h por 14 dias
	Ceftriaxona 1 g	IM	1 vez ao dia por 10-14 dias
	Azitromicina 2 g**	VO	Dose única
Latente ou estágio desconhecida	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI	IM	1 vez a cada 3 semanas
	Penicilina G procaína 1,2 milhões UI	IM	1 vez ao dia por 20 dias
	Eritromicina 500 mg**	VO	6/6h por 30 dias
Crianças			
Sífilis Congênita	Penicilina G cristalina 100-150 mil UI/kg/dia*	EV	Por 10-15 dias
	Penicilina G procaína 50 mil UI/kg/dose	IM	1 vez ao dia por 10-15 dias
	Penicilina G benzatina 50 mil UI/kg/dose	IM	Dose única

Fonte: Organização Mundial da Saúde, Ministério da Saúde e CDC (24, 29, 41).

Legenda: IM: intramuscular, VO: via oral, EV: endovenoso.

* A penicilina G benzatina e a penicilina G cristalina são terapias de primeira escolha.

** Eritromicina e azitromicina tratam as gestantes, porém não atravessam a barreira placentária e, portanto, o feto não é tratado.

O esquecimento de pelo menos uma dose do tratamento para a sífilis latente tardia em gestantes não é aceitável. Neste caso, o tratamento deve ser repetido. O intervalo entre as doses de penicilina G benzatina não deve exceder 14 dias. As titulações sorológicas devem ser acompanhadas mensalmente durante o pré-natal em regiões onde a prevalência da sífilis é alta, embora a maioria terá o parto antes da resposta sorológica do tratamento de modo que o sucesso do tratamento não poderá ser avaliado de forma definitiva. O tratamento materno será provavelmente inadequado se o parto ocorrer antes de 30 dias do término da terapia, se houver sinais clínicos de infecção no momento do parto ou se a titulação materna for quatro vezes maior no parto do que os títulos antes do início do tratamento (29, 41).

A penicilina G benzatina é preferível à penicilina G procaína. Contudo, em gestantes alérgicas a penicilina, a OMS sugere o uso de eritromicina, ceftriaxona ou azitromicina. No entanto, a eritromicina e a azitromicina não atravessa a barreira placentária e, portanto, o feto não é tratado, aumentando as chances da transmissão vertical. Dessa forma, os RN devem receber tratamento logo após o parto (29). Nos RN de mães não tratadas ou tratadas inadequadamente, recomenda realizar hemograma, radiografia de ossos longos, punção lombar e outros exames quando houver necessidade clínica. Esses exames devem ser realizados independentemente do resultado do VDRL (24). Recomenda-se realizar o VDRL no líquido, bem como avaliar a contagem de células brancas (alterado se $> 25/\text{mm}^3$) e proteínas (alterado se $> 150 \text{ mg/dL}$). No hemograma completo, avaliar o hematócrito (alterado se $< 35\%$) e contagem de plaquetas (alterado de $< 150.000/\text{mm}^3$). E, por fim, avaliar a presença de osteocondrite, periostite e a metafisite na radiografia de ossos longos (41).

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 (41). Em recém-nascidos 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. A penicilina G benzatina só deve ser usada se o hemograma, radiografia de ossos longos e exame no líquido estiverem normais (41).

Recomenda-se realizar o tratamento com penicilina G benzatina quando um RN tem um exame físico normal e titulação igual ou quatro vezes menor que o título materno, com mãe que realizou tratamento adequado com mais de quatro semanas antes do parto e não possui evidências de reinfecção (41). Não é necessário nenhum tratamento no RN quando este tiver um exame físico normal e titulação igual ou quatro vezes menor que o título materno e a mãe realizou tratamento adequado durante a gravidez e permaneceu com títulos baixos antes, durante a gestação e após o parto (VDRL < 1/2). Entretanto, devem ser acompanhados sorologicamente. A penicilina G benzatina pode ser realizada se o acompanhamento é incerto (41).

No que diz respeito ao tratamento do parceiro, deve seguir as seguintes situações segundo recomendações do CDC: I) Parceiro sexual que tiveram contato sexual desprotegido dentro de 90 dias com pacientes que foram diagnosticadas com sífilis primária, secundária ou latente recente, deve ser tratado preventivamente para sífilis recente, mesmo com resultado negativo; II) Parceiros que foram expostos a um período superior a 90 dias à pacientes com diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente recente, devem ser tratados preventivamente para sífilis recente se o resultado sorológico não está disponível imediatamente e o acompanhamento é incerto. Se o resultado for negativo, a necessidade do tratamento será baseado na avaliação clínica e sorológica; III) Parceiros sexuais que se relacionam a logo tempo com pacientes que tem sífilis latente, devem ser avaliados clinicamente e sorologicamente, e tratados com base nos achados da avaliação; IV) Em áreas com altas taxas de sífilis, parceiros sexuais de pacientes com alta titulação no teste não treponêmico (maior que 1/32) é recomendado o tratamento preventivo para sífilis recente e V) Parceiros sexuais devem ser considerados de risco e devem ser tratados se tiveram contato sexual de até de três meses com pacientes diagnosticados com sífilis primária, seis meses para pacientes com sífilis secundária e um ano para sífilis latente recente (41).

2.8 Acompanhamento clínico

A avaliação clínica e o teste sorológico quantitativo devem ser realizados aos 6 e 12 meses após o tratamento para a sífilis primária e aos 6, 12 e 24 meses para a sífilis latente. Se o seguimento for incerto, uma avaliação mais frequente é necessária. A resposta sorológica do título (VDRL) deve ser acompanhada. A realização do teste sorológico de acompanhamento deve seguir o mesmo método diagnóstico e de preferência realizado pelo mesmo laboratório (41).

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 (41). No entanto, 15 a 20% das pessoas que receberam o tratamento recomendado para sífilis primária e secundária podem não apresentar o declínio do título em quatro vezes em 1 ano após o tratamento (60, 61). O gerenciamento para essas pessoas não está claro. No entanto, devem receber no mínimo um acompanhamento clínico e sorológico adicional. Se não for possível um acompanhamento adicional, recomenda-se repetir o 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 líquor deve ser investigado nessas situações, uma vez que a falha no tratamento pode estar relacionada com uma infecção da sífilis no sistema nervoso central (41).

Avaliar a resposta sorológica após o tratamento pode ser difícil. A resposta sorológica ao tratamento pode estar associada a vários fatores como o estágio da sífilis. Nos estágios iniciais os títulos são mais propensos a diminuir quatro vezes e se tornarem negativos. Já os títulos mais baixos são menos propensos a diminuir quatro vezes e dificilmente se tornam negativos (60).

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 (exemplo: 1/8 para 1/32), 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 (62, 63).

O tratamento do parceiro deve ser verificado. Parceiro não tratado, tratado de forma inadequada ou quando não há informação disponível sobre o tratamento, a gestante é considerada como inadequadamente tratada e, por consequência, a criança será considerada como caso de sífilis congênita. 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 (62).

2.9 Epidemiologia da sífilis em gestantes no mundo

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são um dos principais problemas de saúde pública no mundo, em especial nos países em desenvolvimento onde o diagnóstico e tratamento adequado possuem acesso limitado ou inexistente (3). Mais de um milhão de IST são adquiridas todos os dias, afetando a qualidade de vida e causando graves morbidades, podendo levar até a morte (3, 29). Estima-se uma prevalência de 18 milhões de casos de sífilis no mundo todo em 2012. Em mulheres grávidas, a sífilis pode ser devastadora para o feto e possui uma alta morbidade e mortalidade. Estima-se que ocorreram cerca de 350.000 complicações na gravidez atribuída à sífilis em todo o mundo em 2012 (29).

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 apresentará resultados adversos da sífilis como natimorto (26,4%), óbito neonatal (16,2%), aborto (14,9%), prematuridade (23,2%), baixo peso ao nascer (23,4%) e manifestações clínicas da sífilis congênita (36%) (4, 7, 8). A prevalência de sífilis em gestantes em alguns países no mundo se encontra descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Prevalência de sífilis em gestantes em diferentes países segundo ano.

País	Ano	Prevalência (%)
África do Sul	2011	1,6
China	2012	0,2
Argentina	2013	1,1
Bolívia	2013	1,2
Cuba	2013	0,1
Etiópia	2013	0,9
Alemanha	2013	0,1
Gana	2013	2,3
Haiti	2013	3,5
Madagascar	2013	5,6
Paraguai	2013	2,8
República Dominicana	2013	0,6

Fonte: Global Health Observatory Data Repository (64).

Em 2007, a OMS lançou uma iniciativa para a eliminação de sífilis congênita como um problema de saúde pública no mundo, sendo considerado como um objetivo do milênio (1). Os Estados membros da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) aprovaram em 2010 um plano de ação para eliminar a transmissão materno-infantil do HIV e da sífilis, estabelecendo meta de reduzir a incidência da sífilis congênita para 0,5 casos por 1.000 nascidos vivos em 2015 (10). Além disso, a OMS propôs uma meta para 2015 em obter pelo menos 95% de cobertura de pré-natal, 95% de cobertura de teste para sífilis em mulheres grávidas e ao menos 95% de cobertura para tratamento adequado da sífilis nessa mesma população. Deste modo, a meta global de eliminação da sífilis congênita é através da redução da prevalência da sífilis em gestantes (6). A Tabela 5 apresenta a prevalência de sífilis em gestantes por região no mundo.

Tabela 5 - Prevalência de sífilis em gestantes por região no mundo, 2008.

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 (7).

2.10 Epidemiologia da sífilis em gestantes no Brasil

No Brasil, em 1976 foi criado o Sistema de Vigilância Epidemiológica e de Notificação Compulsória de Doenças. A sífilis congênita é de notificação compulsória desde o ano de 1986 e a sífilis em gestante desde 2005. Em 2006, o Ministério da Saúde publicou o Pacto Pela Saúde, cuja redução da mortalidade materno-infantil é um dos principais objetivos. O Brasil é signatário à OPAS e OMS para a eliminação da sífilis congênita, e em 2007 lançou o Plano Operacional para a Redução da Transmissão Vertical do HIV e da sífilis. Em 2008 definiu prioridades pelo Pacto pela Vida, compreendendo a redução da mortalidade infantil e materna e o fortalecimento da capacidade de respostas às doenças emergentes e endêmicas. Em 2011 foi criada a Rede Cegonha que propõe uma rede de cuidados à mulher e criança, entre as diversas ações estabelecidas se encontra a disponibilização de testes rápidos para

sífilis e HIV pelo Ministério da Saúde como parte do componente do pré-natal da Rede Cegonha (11).

Apesar de vários esforços, o Brasil ainda está longe de alcançar a meta de eliminação da sífilis congênita. 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. A taxa de detecção passou de 1,9 por 1.000 nascidos vivos no ano de 2005 para 6,5 por 1.000 nascidos vivos em 2015, o que representa um aumento de 242%. Houve um aumento também no número de casos de sífilis em gestantes. A taxa de detecção no Brasil passou de 0,5 por 1.000 nascidos vivos em 2005 para 11,2 por 1.000 nascidos vivos em 2015, ou seja, os casos notificados de sífilis em gestantes aumentaram 2.140% em um período de dez anos. Com relação aos Estados, a maior taxa de detecção em 2015 foi observada no Mato Grosso do Sul (21,9) (12).

Estudos realizados com parturientes no Brasil detectaram prevalências de sífilis que variaram de 0,89% a 1,6% (65-68). A Tabela a seguir apresenta a prevalência de sífilis em gestantes no Brasil de acordo com esses estudos realizados.

Tabela 6 - Prevalência de sífilis em gestantes no Brasil segundo ano do estudo e número da amostra.

Autores e ano da publicação	Ano do estudo	Número da amostra	Prevalência
Szwarcwald CL, Souza Junior PRB; 2006.	2004	19.842	1,6%
Szwarcwald CL, et al; 2007.	2006	16.158	1,1%
Cunha ARC, Merchan-Hamann; 2015.	2010 - 2011	36.713	0,89%
Domingues RM, et al; 2014.	2011 - 2012	23.894	1,02%

Já os estudos realizados em algumas cidades e estados do Brasil identificaram uma prevalência de sífilis em gestantes que variou 0,4% a 7,7% (69-76), conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 - Prevalência de sífilis em gestantes segundo cidades/estados do Brasil, ano do estudo, número amostral e tipo de estudo.

Autores e ano da publicação	Local do estudo	Ano do estudo	Amostra	Tipo do estudo	Método sorológico	Prevalência
Araújo MAL, et al; 2013	Fortaleza/Ceará	Jun-set/ 2010	222	Transversal	VDRL	7,7%
Moura AA, de Mello MJ, Correia JB; 2015.	Maceió/Alagoas	Jun/2007-Mai/2012	54.813	Transversal, descritivo e observacional	ELISA	2,8%
Reiche EM, et al; 2000	Paraná	Jun/1996-Jun/1998	1.515	Transversal, retrospectivo	VDRL e FTA-Abs	1,6%
Machado Filho AC, et al; 2012	Manaus/Amazonas	Mar-set/ 2008	674	Transversal	VDRL	1%
Inagaki AD, et al; 2009	Sergipe	Jul-out/ 2007	9.550	Transversal, retrospectivo	VDRL	0,9%
Figueiró-Filho EA, et al; 2007	Mato Grosso do Sul	Nov/2002-out/2003	32.512	Transversal, descritivo e observacional	ELISA	0,8%
Nóbrega I, et al; 2013	Salvador/Bahia	Mai/2008-mar/2009	3.300	Transversal	CIA	0,51%
Miranda AE, et al; 2009	Vitória/Espírito Santo	Jan-mai/2007	1.380	Transversal	Teste rápido e VDRL	0,4%

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário de Dourados/MS, investigando os fatores associados.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar a soroprevalência da infecção causada pelo *T. pallidum* em gestantes de Dourados admitidas para o parto na maternidade do Hospital Universitário;
- Descrever as características sociais, demográficas, econômicas e de comportamento de risco associadas à sífilis gestacional;
- Estimar a ocorrência de morbimortalidade nos recém-nascidos de mães com diagnóstico de sífilis;
- Avaliar a assistência ao pré-natal de gestantes com sífilis.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis : rationale and strategy for action. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):111-26.
3. World Health Organization. Dept. of Reproductive Health and Research. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. World Health Organization., Centers for Disease Control and Prevention. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. Geneva2012.
5. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):710-6.
6. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Geneva2014.
7. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001396.
8. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102203.
9. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Sep;38(9):425-7.
10. González MA. Regional initiative for the elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in Latin America and the Caribbean: regional monitoring strategy. In: Organization PAH, editor. Washington2010.
11. Brasil. Estratégias para eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis. Ministério da Saúde. 2014.
12. Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. In: Saúde Sdve, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
13. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life*. 2014 Mar 15;7(1):4-10.
14. Brasil. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. In: Aids CdDSTe, editor. Ministério da Saúde. Brasília2010. p. 100.

15. Sefton AM. The Great Pox that was...syphilis. *J Appl Microbiol*. 2001 Oct;91(4):592-6.
16. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):187-209.
17. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Dec;27(4):705-22.
18. Pónyai K, Ostorházi E, Marschalkó M, Kárpáti S, Rozgonyi F. Syphilis: today. *Reviews in Medical Microbiology*. 2010;21(4):84-95.
19. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):111-26.
20. Harrison LW. The Oslo study of untreated syphilis, review and commentary. *Br J Vener Dis*. 1956 Jun;32(2):70-8.
21. McDonald CJ. The Contribution of the Tuskegee Study to Medical Knowledge. *Journal of the National Medical Association*. 1974;66(6):1 - 7.
22. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1955;35(Suppl 34):3-368; Annex I-LVI.
23. Clark P, Cook PA, Syed Q, Ashton JR, Bellis MA. Re-emerging syphilis in the North West: lessons from the Manchester outbreak. *Journal of Infection*. 2001;44(4):106.
24. Brasil. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. In: Saúde Md, editor. 2 ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2006. p. 72.
25. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol*. 1975 Mar;18(1):183-9.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, Georgia 2016.
27. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):569-73.
28. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. In: MMWR, editor. Atlanta 2010. p. 110.
29. World Health Organization. Guidelines for the treatment of *treponema pallidum* (syphilis). 2016/09/16 ed. Geneva 2016. p. 51.
30. Brasil. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. In: Saúde Md, editor. Brasília 2010. p. 444.

31. Hira SK, Patel JS, Bhat SG, Chilikima K, Mooney N. Clinical manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol*. 1987 Mar;26(2):103-7.
32. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):29-49.
33. Brasil. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. In: Saúde Md, editor. Brasília2007. p. 180.
34. Sukthankar A. Syphilis. *Medicine*. 2010;38(5):263–6.
35. Kampmeier RH. The Tuskegee study of untreated syphilis. *South Med J*. 1972 Oct;65(10):1247-51.
36. Singh AE, Levett PN, Fonseca K, Jayaraman GC, Lee BE. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for congenital syphilis and syphilis screening in pregnant women in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015 Jan-Feb;26 Suppl A:23A-8A.
37. Brasil. Diagnóstico da Sífilis. Brasil: Ministério da Saúde; 2014. Available from: http://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22192/mod_resource/content/1/S%C3%ADfilis%20-%20Manual%20Aula%201.pdf.
38. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013 May;89(3):251-6.
39. Archana BR, Prasad SR, Beena PM, Okade R. Making serological diagnosis of syphilis more accurate. *Indian J Sex Transm Dis*. 2014 Jan;35(1):70-1.
40. Larsen SA. Syphilis. *Clin Lab Med*. 1989 Sep;9(3):545-57.
41. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. In: Services DoHaH, editor. Atlanta: Center for Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services; 2015.
42. Henao-Martinez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract*. 2014 Apr;4(2):114-22.
43. Breasette M. The laboratory diagnosis of congenital syphilis: a review. *Am J Med Technol*. 1979 Jul;45(7):645-6.
44. Brasil. Diagnóstico laboratorial das doenças sexualmente transmissíveis. In: Saúde Md, editor. Brasília: Secretaria Nacional de Assistência à Saúde; 1992. p. 44.
45. van der Sluis JJ. Laboratory techniques in the diagnosis of syphilis: a review. *Genitourin Med*. 1992 Dec;68(6):413-9.
46. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Jan;8(1):1-21.

47. Oswal S, Lyons G. Syphilis in pregnancy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2008;8:224-7.
48. Edward J. Kennedy J, B.S. and Ernest T. Creighton, M.P.H. Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) Slide Test. In: CDC, editor. *Manual of Syphilis Tests*. 9th ed. Atlanta 1998.
49. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 15;114(12):1005-9.
50. Brasil. Testes para diagnóstico da Sífilis. In: Secretaria de Ciência TeIE, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
51. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Feb;22(2):137-47.
52. Tucker JD, Bu J, Brown LB, Yin YP, Chen XS, Cohen MS. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jun;10(6):381-6.
53. Marks M, Yin YP, Chen XS, Castro A, Causer L, Guy R, et al. Metaanalysis of the Performance of a Combined Treponemal and Nontreponemal Rapid Diagnostic Test for Syphilis and Yaws. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 01;63(5):627-33.
54. Campos PE, Buffardi AL, Chiappe M, Buendia C, Garcia PJ, Carcamo CP, et al. Utility of the Determine Syphilis TP rapid test in commercial sex venues in Peru. *Sex Transm Infect*. 2006 Dec;82 Suppl 5:v22-5.
55. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of treponema pallidum in swabs and blood. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):546-52.
56. Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Ministério da Saúde. 2015;4(1).
57. Brasil. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita: Manual de Bolso. Ministério da Saúde. 2006.
58. Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Sep;11(9):684-91.
59. Lago EG. Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. *Cureus*. 2016 Mar 09;8(3):e525.
60. Sena AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1092-9.
61. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without

human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31;337(5):307-14.

62. Brasil. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. In: Saúde SdVe, editor. Brasília: Ministério da saúde; 2007.

63. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. In: Saúde SdVe, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

64. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Geneva; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1359STI?lang=en>.

65. Szwarcwald CL, Souza Junior PRB. Estimativa da prevalência de HIV na população brasileira de 15 a 49 anos, 2004. *Boletim Epidemiológico AIDS e DST*. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2006. p. 11-5.

66. Szwarcwald CL, Junior AB, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinela-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2007;19:128-33.

67. Cunha ARC, Merchan-Hamann E. Sífilis em parturientes no Brasil: prevalência e fatores associados, 2010 a 2011. *Pan American Journal of Public Health*. 2015;38(6):479 - 86.

68. Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Leal Mdo C. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. *Rev Saude Publica*. 2014 Oct;48(5):766-74.

69. Moura AA, de Mello MJ, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *Int J Infect Dis*. 2015 Oct;39:10-5.

70. Araujo MA, de Freitas SC, de Moura HJ, Gondim AP, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. *BMC Public Health*. 2013 Mar 07;13:206.

71. Nobrega I, Dantas P, Rocha P, Rios I, Abraao M, Netto EM, et al. Syphilis and HIV-1 among parturient women in Salvador, Brazil: low prevalence of syphilis and high rate of loss to follow-up in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis*. 2013 Mar-Apr;17(2):184-93.

72. Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. [Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010 Apr;32(4):176-83.

73. Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF, Santos RC, Araujo RM, Alves JA, et al. [Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Sep-Oct;42(5):532-6.

74. Miranda AE, Filho ER, Trindade CR, Gouvea GM, Costa DM, Ge Oliveira T, et al. [Prevalence of syphilis and HIV using rapid tests among parturients attended in public maternity hospitals in Vitoria, State of Espirito Santo]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Jul-Aug;42(4):386-91.
75. Reiche EM, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes AC, et al. [Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Parana]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 Nov-Dec;33(6):519-27.
76. Figueiro-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Junior VG, Maia TL, et al. [Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Mar-Apr;40(2):181-7.

1 **5 APÊNDICE**

2

3 **5.1 Artigo: PLOS Neglected Tropical Diseases**

4

5 **A Cross-sectional study identify high prevalence of syphilis and inadequate prenatal**
6 **care in Brazilian pregnant women**

7

8 Short title: **Syphilis in Brazilian pregnant women.**

9

10 Kelle Cristhiane Soria Vieira Benedetti^{1,2}, Anny Danyelly da Costa Ribeiro^{1,2}, Júlio Henrique
11 Ferreira de Sá Queiroz¹, Amanda Barbosa Dias Melo¹, Roque Beltrão Batista¹, Flavia Maria
12 Delgado¹, Kesia Esther da Silva¹, Júlio Croda^{3,4}, Simone Simionatto^{1*}.

13

14 ¹Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados -
15 UFGD, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.

16 ²Hospital Universitário de Dourados, Universidade Federal da Grande Dourados - UFGD,
17 Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.

18 ³Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

19 ⁴Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo
20 Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

21

22

23 *Corresponding author:

24 **Current Address:** Rodovia Dourados - Itahum km 12, Cidade Universitária, CEP: 79804970,

25 Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. E-mail: simonesimionatto@ufgd.edu.br

26 Tel.: +55 67 3410 2225; Fax: +55 67 3410 2190

27 **Abstract**

28 **Background:** In Brazil, the number of syphilis cases reported in pregnant women has
29 increased markedly in recent years. Thus, a cross-sectional study was conducted to identify
30 the prevalence of *Treponema pallidum* infection and its associated factors in pregnant women
31 visiting a public hospital in Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.

32 **Methods:** Based on a structured questionnaire, interviews were conducted for 661 pregnant
33 women admitted for child birth, from January to June 2016. Blood samples were collected
34 and analyzed for serological diagnosis. Data of newborn were obtained by reviewing medical
35 records. Univariable and multivariable regression analyses were performed to assess
36 associations with syphilis.

37 **Results:** The seroprevalence of syphilis in pregnant women was 4.4% (n = 29/661). Twenty-
38 five newborns were reagent, and adverse outcomes were observed in 28% (n = 7/25) of
39 newborns. Although 96.5% of women with syphilis received antenatal care, Venereal Disease
40 Research Laboratory tests were performed in the first trimester for 47.6% women.
41 Furthermore, women who received treatments in the third trimester (28.6%) were considered
42 successfully treated at the time of delivery. In the multivariate analysis, the use of illicit drugs
43 during pregnancy (OR: 13.3, 95% CI: 1.9–91.2) and the occurrence of abortions (OR: 3.7,
44 95% CI: 1.7–8) were found to be associated with syphilis.

45 **Conclusions:** Our findings highlight that the poor quality of antenatal care services
46 contributes to the high prevalence of syphilis, and there are social and behavioral risk factors
47 associated with syphilis in pregnant women. However, future studies are needed to identify
48 the limitations of clinical management and control services that are available to pregnant
49 women with syphilis.

50

51 **Keywords:** *Treponema pallidum*, pregnant women, congenital syphilis, STI.

52 **Introduction**

53 Syphilis is an infectious disease caused by the spirochete bacterium *Treponema*
54 *pallidum* [1] and is considered a public health problem especially in developing countries
55 such as Brazil [2, 3]. As per the World Health Organization (WHO) estimation, 11 million
56 people are infected with *T. pallidum* annually worldwide [4]. Specifically, there is a great
57 concern for pregnant women because this pathogen can be transmitted vertically to the fetus
58 and can cause congenital syphilis [5, 6]. According to WHO data, approximately 1.5 million
59 pregnant women are reportedly infected with syphilis annually worldwide. Furthermore,
60 about half of the untreated pregnant women present adverse clinical conditions such as
61 congenital syphilis (36%), stillbirth (26.4%), low birth weight (23.4%), prematurity (23.2%),
62 neonatal death (16.2%), and abortion (14.9%) [4, 7, 8]. It is important to note that 70% of
63 infected children do not present with symptoms at birth [9].

64 In 2010, WHO and the member states of the Pan American Health Organization
65 (PAHO) approved a plan of action to eliminate maternal and child transmissions of syphilis,
66 setting a target for 2015 for reducing the incidence of congenital syphilis to 0.5 cases per
67 1,000 live births [1, 10]. Brazil is a signatory to PAHO and WHO and has launched several
68 strategies, such as the operational plan for reducing the vertical transmission of human
69 immunodeficiency virus (HIV) and syphilis, the Pact for Life, and the *Rede Cegonha* [11].
70 However, despite several efforts, Brazil is far from achieving the goal of eliminating
71 congenital syphilis. Data from the epidemiological bulletin of the Ministry of Health revealed
72 that the number of reports of congenital syphilis cases has been increasing every year in
73 Brazil. The detection rate increased from 1.9 cases per 1,000 live births in 2005 to 6.5 in
74 2015, representing an increase of 242%. There has also been arise in the number of syphilis
75 cases reported in pregnant women, from 0.5 per 1,000 live births in 2005 to 11.2 in 2015,
76 accounting for an increase of 2,140% over a period of 10 years. In 2015, an alarming high

77 detection rate was observed in Mato Grosso do Sul, the Midwest region of Brazil (21.9 cases
78 per 1,000 live births) [12].

79 There is evidence of under representation of such cases, suggesting that the actual
80 number of syphilis cases reported in pregnant women is even higher. Identification of the
81 magnitude of syphilis seroprevalence in pregnant women and understanding why it is difficult
82 to control this growing problem will enable us in making the right decisions for prevention
83 and will facilitate appropriate care for infected women [13]. To better understand these
84 features and develop future prevention strategies, a multicenter, cross-sectional study was
85 conducted to review the cases of 661 pregnant women from the Midwest region of Brazil.

86

87 **Methods**

88 **Study setting**

89 On the borders of Paraguay and Bolivia, Mato Grosso do Sul is a state in the Midwest
90 region of Brazil and has a population of 2.5 million people comprising 53,694 pregnant
91 women (as estimated in 2015) [14]. A cross-sectional study was performed from January to
92 June 2016, with pregnant women admitted for delivery at the University Hospital (UH) of
93 Dourados in the Midwest region of Brazil (Fig 1). The UH is a medium-sized public hospital
94 with 187 beds and provides medium-to-high complexity assistance in various specialties such
95 as gynecology and obstetrics (the only hospital that provides public assistance to pregnant
96 women in Dourados). This hospital is a reference to pregnant women care with some risk to 33
97 cities (comprising approximately 725,000 inhabitants), and the hospital experiences an
98 average of 1,000 visits and 300 births per month.

99

100

101 **Fig 1. Geolocation of Dourados, Mato Grosso do Sul (MS), Brazil.**



102

103 **Study population**

104 To determine the sample size was used a prevalence of syphilis in pregnant women in
105 Brazil that was 1.6% [15]. For the size of the population, was used the number of births
106 occurred in the UH in the year 2014 that was 3,014. A 95% confidence interval and an
107 accuracy of 0.8% were considered for statistical analyses. We added 20% more individuals to
108 account for an anticipated loss of some patients refusing to participate during the research
109 period. Pregnant women from other cities, indigenous, under 18 years of age, and with fetal
110 loss before 22 weeks were excluded from this study. To avoid a selection bias, risk factors
111 were determined for pregnant women from Dourados.

112

113 **Data collection**

114 Data collection was performed during the postpartum period, and this was
115 accomplished in three stages. 1) Each participant was interviewed using a standardized

116 questionnaire. The variables obtained during the interview included age, sex, marital status,
117 educational attainment, drug use, sexual history, IST, obstetric, antenatal, diagnosis, and
118 treatment. Additionally, the participant's race/skin color (white, black, indigenous, Asian, or
119 mixed) was self-reported. 2) Medical records and antenatal cards of puerperal women were
120 assessed. 3) After appropriate antisepsis, a vacuum tube system was used to obtain 10 mL of
121 peripheral venous blood sample from each woman; the samples were processed to obtain the
122 serum, which was stored at -20°C for the serological assays. Data of newborns were obtained
123 from the medical records. The interview, data collection, and blood collection were performed
124 by a team of previously trained health professionals. The team collected data every day of the
125 week and in all periods until an adequate amount of sample was obtained.

126

127 **Serological tests**

128 Treponemal rapid test (ABON Biopharm, Hangzhou, China) was performed as a
129 screening test for pregnant women and newborns. Additionally, serum samples were tested
130 using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ICE * Syphilis, DiaSorin, Saluggia,
131 Italy) for the detection of anti-*T. pallidum* IgG and IgM, following the manufacturer's
132 instructions. For the ELISA and treponemal rapid tests, reagent samples were serially diluted
133 and titrated to anticardiolipin antibodies by the Venereal Disease Research Laboratory
134 (VDRL) test (Abbott *Murex*, Dartford, UK). VDRL titers were used to determine treatment
135 failure or immunological memory in pregnant women [16]. Successful treatment was
136 considered as a decrease in two or more titers or presentation of negative titers. The
137 persistence or increase in titers was indicative of therapeutic failure or reinfection [17]. A case
138 of syphilis was confirmed to be positive for any pregnant woman with a reagent treponemal
139 test and reactive non-treponemal test or reagent with any titers [18].

140

141 Data analysis

142 The results of the interview and serological tests were recorded in the Electronic Data
143 Capture (REDCap) program and were analyzed using the statistical software SAS version 9.2
144 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Variables were evaluated for their distribution pattern, and
145 the choice of statistical method was based on the distribution pattern of the variables. The
146 variables presenting with asymmetric and normal distributions were analyzed by non-
147 parametric and parametric tests, respectively. Dichotomic or categorical data were analyzed
148 using the chi-square or Fisher's exact test. For continuous variables, the t-test was used.
149 Univariate analysis was performed to verify the association between the independent and
150 dependent variables. A multivariate analysis (95% confidence interval [CI]) using the logistic
151 model was performed for variables that reached a level of significance ($p \leq 0.05$), further
152 verifying the joint performance of the possible risk factors. The variables that showed a
153 significant association with $p \leq 0.05$ remained in the model. The selection of variables for the
154 final model was performed in steps (stepwise), choosing the best regression equation for the
155 backward model.

156

157 Ethical consideration

158 This study was conducted with the approval of the research ethics committee at the
159 Universidade Federal da Grande Dourados (no. 1,402,529). Following the National Health
160 Council Resolution 466 of 12 December 2012, all eligible participants provided written
161 informed consent to participate in this study. To protect the identity of pregnant women, we
162 only used the variables that were necessary for the study.

163

164

165

166 **Results**

167 In 2016, 5,246 births, including 3,332 (63.5%) in the UH, 1,829 (34.9%) in private
 168 hospitals, and 85 (1.6%) in other places, were reported in Dourados. From January to June
 169 2016, the UH reported 1,217 births. Of 1,217 pregnant women, 742 (60.97%) from Dourados
 170 were invited to participate, and 661 (64%) women agreed to the interview and provided their
 171 blood samples (Fig 1). The following women were excluded from this study: 21.9% (185) of
 172 pregnant women from other cities, 14.6% (178) who were indigenous, 9% (110) who were
 173 under 18 years of age, and 0.2% (2) with fetal loss before 22 weeks. The mean age of 661
 174 pregnant women living in Dourados was 26 years (± 5.8 years, range: 18–48 years), 60.8% of
 175 pregnant women received high school education ($n = 401/660$), 51.4% were of mixed race (n
 176 $= 340/661$), 77% were married ($n = 508/660$), and 51.7% were housewife ($n = 342/661$)
 177 (Table 1). Antenatal care was observed in 98.2% ($n = 649/661$), 97.9% ($n = 641/655$) received
 178 public health services, and 66.5% ($n = 431/648$) started treatment in the first trimester of
 179 gestation. During the antenatal care, VDRL tests were performed for 88.3% ($n = 573/649$)
 180 pregnant women; however, 48.6% ($n = 321/661$) of women made it to the first trimester, and
 181 55.9% ($n = 323/649$) of pregnant women had no information about the rapid screening test for
 182 syphilis on their antenatal card. The HIV test was performed during antenatal care for 91.2%
 183 ($n = 592/649$) of pregnant women, and 0.8% ($n = 5/592$) were found to be seropositive (Table
 184 2).

185

186 **Table 1. Socioeconomic, obstetric, and risk behavior characteristics of pregnant women**
 187 **admitted for childbirth at the University Hospital of Dourados, Mato Grosso do Sul (n =**
 188 **661) in 2016.**

Variables	Number/Percentage
Age (years; range) (\pm SD)	26 (18–48) (± 5.8)

Level of education

Until elementary school	259/660 (39.2%)
High school or higher education	401/660 (60.8%)

Family income

Up to three minimum wages	595/648 (91.8%)
Four minimum wages or more	53/648 (8.2%)

Race/Colour

White	252/661 (38.1%)
Mixed	340/661 (51.4%)

Marital status

Single	152/660 (23%)
Married	508/660 (77%)

Occupation

Housewife	342/661 (51.7%)
Other Occupation	319/661 (48.3%)

Number of children

Up to two children	446/661 (67.5%)
Three children or more	215/661 (32.5%)

Type of birth

Normal	328/661 (49.6%)
Caesarean	333/661 (50.4%)

History of adverse outcomes

Abortion	139/661 (21%)
Stillborn	17/661 (2.6%)
Premature birth	87/661 (13.2%)

Neonatal death	17/661 (2.6%)
Age of first sexual intercourse	
Up to 17 years	514/650 (79.1%)
Eighteen years and over	136/650 (20.9%)
Condom use	
Always	111/655 (17%)
No or sometimes	544/655 (83%)
Sexual history	
Fixed sex partner	586/661 (88.6%)
History of IST in the last year	26/661 (3.9%)
History of vaginal discharge	449/661 (67.9%)
History of genital wound	31/661 (4.7%)
History of genital wart	30/661 (4.5%)
History of genital vesicle	15/661 (2.27%)
History of sexual intercourse with (ex) convict	46/661 (7%)
History of sexual partner using non-injectable illicit drug	59/661 (8.9%)
History of sexual partner user of injecting drug	3/661 (0.4%)
Number of partners in the last two years	
One	537/650 (82.6%)
Two or more	113/650 (17.4%)
Mean (\pm SD)	1.27 (\pm 0.7)
Alcohol and drugs use	
Tattoo	262/661 (39.6%)
Piercing	214/661 (32.4%)
History of blood transfusion	45/661 (6.8%)

History of sharing syringe/needle	5/661 (0.8%)
Smoker	70/661 (10.6%)
History of alcohol use	456/661 (69%)
History of illicit drug use	27/661 (4.1%)
Use of alcohol in the current pregnancy	136/661 (20.6%)
Use of illicit drugs in the current pregnancy	5/661 (0.8%)

189

190

191 **Table 2. Variables related to the antenatal care of pregnant women admitted for**
 192 **childbirth at the University Hospital of Dourados, Mato Grosso do Sul; data from the**
 193 **antenatal card (n = 661), 2016.**

Characteristics of antenatal care	Number/Percentage
Performing antenatal care	
Yes	649/661 (98.2%)
No	8/661 (1.2%)
Yes, but did not bring the antenatal card	4/661 (0.6%)
Type of antenatal service	
Public	641/655 (97.9%)
Private	14/655 (2.1%)
Time to start antenatal care	
First trimester	431/648 (66.5%)
Second or third trimester	217/648 (33.5%)
Number of queries	
One to five	166/648 (25.6%)
Six or more	482/648 (74.4%)

VDRL test performed

Yes	573/649 (88.3%)
No	4/649 (0.7%)
Not informed	72/649 (11.1%)

Achievement quarter of VDRL

First trimester	321/661 (48.6%)
Second trimester	170/661 (25.7%)
Third trimester	187/661 (28.3%)
Not informed	64/661 (9.7%)

VDRL result

Positive	18/573 (3.1%)
Not informed	5/573 (0.9%)

VDRL titers

1/1 a ¼	9/661 (1.4%)
≥ 1/8	9/661 (1.4%)

Rapid screening test for syphilis

Yes	258/649 (39.7%)
No	28/649 (4.3%)
Not informed	323/649 (55.9%)

HIV test

Yes	592/649 (91.2%)
No	2/649 (0.3%)
Not informed	55/649 (8.5%)

HIV test result

Reactive	5/592 (0.8%)
----------	--------------

Not informed	1/592 (0.2%)
--------------	--------------

194 VDRL, Venereal Diseases Research Laboratory; HIV, human immunodeficiency virus.

195

196 The seroprevalence of syphilis in pregnant women was 4.4% (n = 29/661) (Fig 2), and
197 72.4% (n = 21/29) of those were diagnosed with syphilis during antenatal care. The VDRL
198 test was performed in the first trimester for 47.6% (n = 10/21) however, 28.6% (n = 6/21)
199 underwent treatment in the third trimester, and 28.6% (n = 6/21) had no record of syphilis
200 treatment on their antenatal card. There was no information recorded on the antenatal card
201 about rapid screening test for 46.4% (n = 13/28), only 38% (n = 8/21) received three doses of
202 benzathine penicillin, 4.8% (n = 1/21) received erythromycin, and 95% (n = 20/21) reported
203 that their partners were called in for treatment during antenatal care, of which only 50% (n =
204 10/20) of those received a treatment (S1 Table). With their partners registered on the antenatal
205 cards, six pregnant women (28.6%, n = 6/21) successfully completed their treatment at least
206 30 days before childbirth. Only one pregnant woman (4.8%, n = 1/21) had titers reduced at
207 childbirth, and one (4.8%, n = 1/21) had a history of adequate treatment in a previous
208 pregnancy (i.e., the presence of low titers during the antenatal care and at childbirth).
209 Therefore, these two cases were considered successful with treatment (9.5%, n = 2/21). Five
210 pregnant women (23.8%, n = 5/21) self-reported completion of treatment during pregnancy;
211 however, there was no record of treatment on their antenatal card, making it impossible to
212 evaluate the success of their treatment. Four pregnant women (19%, n = 4/21) did not have
213 reduction in titers, suggesting a possibility of reinfection or inadequate treatment [16].

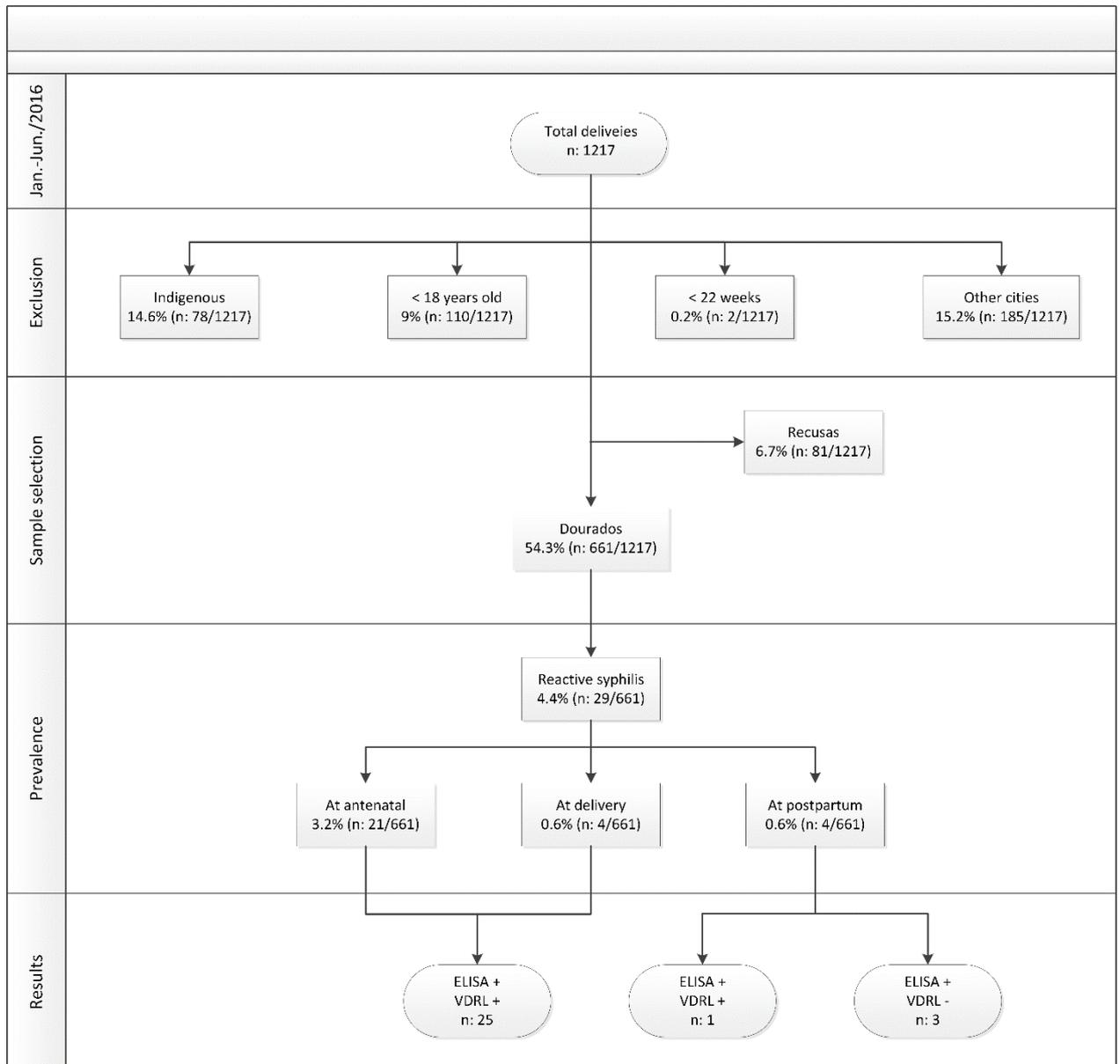
214

215

216

217

218 **Fig 2. Flowchart of study design and detection of infection caused by *T. pallidum* in**
 219 **pregnant women.**



220

221

222 At childbirth, 3.8% (n = 25/661) of pregnant women and their newborns tested
 223 positive for syphilis and treatment was prescribed in 60% (n = 15/25) and 88% (n = 22/25),
 224 respectively. Complications were observed in 28% (n = 7/25) of newborns with congenital
 225 syphilis, requiring hospitalization; among these newborns, 12% had (n = 3/25) neurosyphilis,
 226 8% (n = 2/25) had low birth weight, 4% (n = 1/25) succumbed to neonatal death, and 4% (n =

227 1/25) were prematurely born. Although there was only 1 pregnant woman who did not receive
 228 the treatment during prenatal care, 94.5% (n = 20/22) of the newborns presented with titers
 229 less or equal to the maternal titers (S2Table).

230 Of the 29 pregnant women with syphilis, 18 (62.1%) had elementary school education,
 231 96% (n = 28/29) had their first sexual intercourse by 17 years of age, 86.2% (n = 25/29) did
 232 not use a condom during sexual intercourse, 6.9% (n = 2/29) used illicit drugs during
 233 pregnancy, and 48.3% (n = 14/29) reported a history of previous abortion. In the multivariate
 234 analysis, the use of illicit drugs during pregnancy (OR: 13.3, 95% CI: 1.9–91.2) and the
 235 history of abortions (OR: 3.7, 95% CI: 1.7–8) were associated with syphilis during pregnancy
 236 (Table 3).

237

238 **Table 3. Variables associated with seropositivity of syphilis in pregnant women admitted**
 239 **for childbirth at the University Hospital of Dourados, Mato Grosso do Sul; data from**
 240 **univariate and multivariate analyses ($p \leq 0.05$), 2016.**

Variables	Syphilis test result		Univariate		Multivariate	
	Positive (%) n = 29	Negative (%) n = 632	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Level of education				0.01		
Elementary school	18/29 (62.1%)	241/631 (38.2%)	2.6 (1.2 – 5.7)			
High school or higher education	11/29 (37.9%)	390/631 (61.8%)	1			
Alcohol and drugs use						

Smoker	7/29 (24.1%)	63/632 (10%)	2.9 (1.9 – 7)	0.015		
Use of illicit drugs in the current pregnancy	2/29 (6.9%)	3/632 (0.5%)	15.5 (2.5 – 96.9)	<0.01	13.3 (1.9 – 91.2)	<0.01
Risk behavior						
Tattoo	20/29 (69%)	242/632 (38.3%)	3.6 (1.6 – 8)	<0.01		
Age of first sexual intercourse						
Up to 17 years	28/29 (96.5%)	486/621 (78.3%)				0.018
Eighteen years and over	1/29 (3.4%)	135/621 (21.7%)	7.8 (1 – 57.7)			
Sexual history						
Genital wound	5/29 (17.2%)	26/632 (4.1%)	4.8 (1.7 – 13.7)	<0.01		
Sexual relationship with (ex) inmate	6/29 (20.7%)	40/632 (6.3%)	3.9 (1.5 – 10)	<0.01		
Sexual partner user of non-injectable illicit drug	7/29 (24.4%)	52/632 (8.2%)	3.6 (1.5 – 8.6)	<0.01		
History of adverse outcomes						
History of abortion	14/29 (48.3%)	125/632 (19.8%)	3.8 (1.8 – 8)	<0.01	3.7 (1.7 – 8)	<0.01

History of neonatal death	3/29 (10.3%)	14/632 (2.2%)	5.1 (1.4 – 18.9)	<0.01
Number of children				<0.01
Up to two children	12/29 (41.4%)	434/632 (68.7%)	1	
Three children or more	17/29 (58.6%)	198/632 (31.3%)	0.3 (0.1 – 0.7)	

241

242 **Discussion**

243 An alarming increase in syphilis cases in Brazil has become a public health problem,
 244 especially in pregnant women owing to the serious health complications that result in
 245 transmission of the infection to the fetus. Although there may be underreported cases of
 246 syphilis, Mato Grosso do Sul had the highest rate of syphilis detection in pregnant women in
 247 Brazil in 2015 [13]. Thus, studying the prevalence and factors associated with syphilis,
 248 particularly in pregnant women, is important for developing and implementing preventive
 249 measures for this disease.

250 In this study, the prevalence of syphilis infection in pregnant women was identified to
 251 be 4.4%. According to our results, syphilis infection among pregnant women is higher in
 252 Brazil than in some African countries, such as Tanzania (2.3%), Ethiopia (2.9%), and Ghana
 253 (2.8%) [29-31]. Over the past 10 years (2005–2015), the detection rate of syphilis in pregnant
 254 women in Brazil has alarmingly increased [27]. This is probably due to the increased
 255 coverage of methods of diagnosis and regular follow-up of pregnant women [18]. Despite an
 256 increase in access to antenatal care in Brazil, there still exist challenges to improve the quality
 257 of these services [28].

258 In this study, 47.6% (n = 10/21) of the pregnant women were diagnosed with syphilis
259 infection in the first trimester. However, treatment was provided in the third trimester for
260 28.6% (n = 6/21) and only 9.5% (n = 2/21) successfully received the treatment before
261 delivery. A delay in initiating treatment may increase the exposure of the fetus to *T. pallidum*,
262 and the duration of exposure of the fetus is one of the critical factors that determines mother-
263 to-child transmission of the infection [32]. Thus, the time of treatment initiation is important
264 during pregnancy, and perinatal mortality is reduced by 70% when the treatment is provided
265 before the 21st week of gestation [33, 34]. The increased exposure time of the fetus to *T.*
266 *pallidum* may have been responsible for adverse outcomes in 28% (n = 7/25) of newborns.
267 This result indicates that antenatal care assistance available in these facilities is inadequate,
268 not contributing to the control and prevention of adverse outcomes caused by syphilis in
269 pregnant women. Further, 55.9% (n = 323/649) of pregnant women did not have a record of
270 rapid screening rapid test for syphilis, whereas 28.6% (n = 6/21) of women were diagnosed
271 with syphilis infection during antenatal care and had no treatment record. Thus, it is not
272 possible to know whether the rapid test and syphilis treatment were provided to these patients.
273 On the other hand, only 8.5% (n = 55/649) of pregnant women had no HIV test registration on
274 their antenatal card. This reflects on the lack of commitment and interest of health
275 professionals and managers to tackle syphilis-related problems that can affect the health of
276 both the mother and child. Further, lack of registration can compromise the organization and
277 planning of antenatal services and the quality of care [38].

278 According to our data, illicit drug use during pregnancy has an impressive 13-fold risk
279 of developing syphilis. Our study showed that 86.2% (n = 25/29) of pregnant women with
280 syphilis had an irregular use of condoms. The strong association between syphilis and illicit
281 drug users may be related to the non-use of condoms. High prevalence of sexually transmitted
282 infections (STIs) has been reported among drug users [39, 40]. Unprotected sex has been the

283 main cause of the high prevalence of STI in this population group [40, 41]. Thus, syphilis
284 infections can be an indicator of continued engagement in behaviors associated with
285 acquisition and transmission of HIV and other STIs. Comprehensive prevention services of
286 syphilis, including counselling for risk reduction, increased access to condoms, and early
287 treatment of syphilis, especially in the first trimester of pregnancy, can help reduce the
288 incidence rate of syphilis and other STIs in pregnant women.

289 Abortion history was associated with syphilis in pregnant women (OR: 3.7, 95% CI:
290 1.7–8). Complications, such as abortion, were observed in women who received antenatal
291 care but were not tested or treated for syphilis [7, 8, 44, 45]. In addition, an early fetal loss
292 was a result of the lack of or inadequate treatment in 14.9% of pregnant women with syphilis
293 8]. Our study showed that 96.5% (n = 28/29) of pregnant women with syphilis received
294 antenatal care; however, only 9.5% (n = 2/21) of pregnant women with syphilis were provided
295 with the appropriate treatment. Thus, the association between abortion history (21%) and
296 syphilis in pregnant women may be a consequence of lack of or inadequate treatment.

297 Although the results of this cross-sectional study cannot detect the causality of the
298 transmission source, they demonstrate a strong correlation between syphilis and pregnancy,
299 further contributing to the efforts to improve the healthcare needs of this vulnerable group in
300 Brazil. The incomplete antenatal card may have led to an error bias. It is also possible that
301 some women received diagnostic and treatment services. However, as recommended by the
302 Ministry of Health, all care services must be registered on the antenatal card by the health
303 professionals [37]. Despite these limitations, this study enabled us to identify a high
304 prevalence of syphilis infection in pregnant women and highlighted its association with
305 sociodemographic, behavioral, and institutional variables.

306

307

308 **Conclusions**

309 Our results show that antenatal coverage is not enough to ensure control of syphilis. A
310 failure in delivering effective antenatal care services occurs owing to delayed treatments and
311 lack of information present on the antenatal card of pregnant women with syphilis. Thus,
312 treatment of syphilis should be essentially prioritized by managers and health professionals,
313 and more effective prevention and control measures need to be available to patients. The
314 process of prevention and treatment is easy, simple, and inexpensive; however, there are
315 challenges that need to be overcome to implement the guidelines of the Ministry of Health
316 and WHO so that healthcare systems can provide appropriate treatment to all patients.
317 Furthermore, more studies are needed to identify potential obstacles being faced by public
318 service workers inefficiently managing and controlling syphilis infection in pregnant women.

319

320 **Abbreviations**

321 ANC: Antenatal care; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; FUGD: Federal
322 University of Grande Dourados; HIV: Human immunodeficiency virus; ICU: Intermediate
323 care unit, ICU-Neo: Neonatal intensive care unit; MS: Mato Grosso do Sul; PAHO: Pan
324 American Health Organization; STI's: Sexually transmitted infections; UH: University
325 Hospital; VDRL: Venereal disease research laboratory; WHO: World Health Organization.

326

327 **Declarations**

328 **Ethics approval and consent to participate**

329 The study was approved by the medical ethics committee of the Universidade Federal
330 da Grande Dourados (number: 1,402,529). Informed consent was obtained from all
331 participants of University Hospital.

332

333 Availability of data and material

334 Biological material was stored at the Laboratory of Research in Health Sciences of
335 Universidade Federal da Grande Dourados. The explored data base is also available in our
336 laboratories.

337

338 Competing interests

339 The authors declare that there were no conflicts of interest.

340

341 Funding

342 This work was partially supported by the Foundation for Support to the Development of
343 Education, Science and Technology in the State of Mato Grosso do Sul (FUNDECT grant
344 0068/13, 44/2014 and 092/2015) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
345 Superior (CAPES -88887.103413/2015-01). J.H.F.S.Q. and K.E.S. received a scholarship
346 from CAPES.

347

348 Author's contributions

349 KCSVB, ADCR and JHFSQ were involved in the study conception and design, data
350 collection, data analysis, and manuscript drafting. ABDM, RBB, FMD and KES were
351 involved in the data collection and manuscript drafting. JC and SS were involved in the study
352 design and manuscript review. All authors have read, edited and approved the manuscript.

353

354 Acknowledgment

355 We are grateful to the University Hospital of Dourados/MS for their support and to the
356 pregnant women participants, without whom this study could not have been performed. Our
357 appreciation also extends to the staff of the GPBMM/UFGD study group for their support.

358 **Supplementary tables**

359 S1 table: Variables related to the antenatal follow-up of pregnant women diagnosed with
 360 syphilis who were admitted for childbirth at the University Hospital of Dourados/MS, data
 361 from the antenatal card (n = 29), 2016.

362

Characteristics of antenatal care	Number/Percentage
Made antenatal	28/29 (96.5%)
Start antenatal care	
1° trimester	16/28 (57.1%)
2° or 3° trimester	12/28 (42.9%)
Number of queries	
One to five	9/28 (32.1%)
Six or more	19/28 (67.9%)
Rapid test of syphilis screening	
Yes	14/28 (50%)
No	1/28 (3.6%)
Not informed	13/28 (46.4%)
VDRL	
1° trimester	10/21 (47.6%)
2° or 3° trimester	9/21 (42.9%)
Not informed	2/21 (9.5%)
Treponemal serum test	
Yes	10/21 (47.6%)
No	1/21 (4.8%)
Not informed	10/21 (47.6%)

Benzathine Penicillin Treatment

Yes 17/21 (80.9%)

No 3/21 (14.3%)

Trimester of treatment

1° trimester 2/21 (9.5%)

2° trimester 5/21 (23.8%)

3° trimester 6/21 (28.6%)

Not informed 6/21 (28.6%)

Treatment with erythromycin 1/21 (4.8%)

VDRL monthly

Yes 1/21 (4.8%)

No 4/21 (19%)

Not informed 16/21 (76.2%)

Partner Treatment

Called for treatment 20/21 (95.2%)

Performed treatment 10/20 (50%)

Treated with another antibiotic 4/21 (19%)

Not treated 7/21 (33.3%)

363

364

365

366

367

368

369

370

371 S2 table: Exams and treatment in puerperal women and newborns with syphilis performed at
 372 the University Hospital of Dourados/MS, complications in newborns with syphilis, hospital
 373 records (n = 661), 2016.

Hospital care	Number/Percentage
Rapid test of syphilis screening in parturient women	659/661 (99.7%)
Positive result in rapid test	25/661 (3.8%)
Realization of VDRL when rapid test was positive	22/25 (88%)
VDRL titers in parturient women	
1/1 a ¼	6/661 (0.9%)
≥ 1/8	16/661 (2.4%)
Prescription of treatment for puerperal women	15/25 (60%)
Rapid test of syphilis screening in newborns	652/661 (98.6%)
Positive result in rapid test	25/661 (3.8%)
Realization of VDRL when rapid test was positive	25/25 (100%)
VDRL titers in newborns	
1/1 a ¼	10/661 (1.5%)
≥ 1/8	15/661 (2.3%)
Prescription treatment for newborns	22/25 (88%)
Comparison of VDRL titers between newborn and maternal	
Newborn ≤ maternal	20/22 (90.9%)
Newborn > maternal	2/22 (9,1%)
Outcome adverse in newborns with syphilis	
Neonatal death	1/25 (4%)
Low weight at birth	2/25 (8%)
Prematurity	1/25 (4%)

Neurosyphilis	3/25 (12%)
Need for hospitalization	7/25 (28%)
ICU	6/7 (85.7%)
Neo-ICU	1/7 (14.3%)

374 Abbreviations: ICU – Intermediate Care Unit, Neo-ICU – Neonatal Intensive Care Unit.

References

1. World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):111-26.
3. World Health Organization. Dept. of Reproductive Health and Research. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. 2012.
5. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):710-6.
6. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Geneva 2014.
7. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001396.

8. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102203.
9. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Sep;38(9):425-7.
10. González MA. Regional initiative for the elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in Latin America and the Caribbean: regional monitoring strategy. In: Organization PAH, editor. Washington 2010.
11. Brasil. Estratégias para eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis. Ministério da Saúde. 2014.
12. Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. In: Saúde Sdve, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
13. Lafeté KRG, Martelli Júnior H, Paranaíba LMR, Silveira MF. Maternal and congenital syphilis, underreported and difficult to control. *Rev bras epidemiol*. 2016;19(1):63 - 74.
14. DATASUS [database on the Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABSMS.def>.
15. Szwarcwald CL, Junior AB, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinela-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2007;19:128-33.
16. Brasil. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. In: Saúde Md, editor. 2 ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2006. p. 72.

17. Edward J. Kennedy J, B.S. and Ernest T. Creighton, M.P.H. Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) Slide Test. In: CDC, editor. Manual of Syphilis Tests. 9th ed. Atlanta 1998.
18. Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Ministério da Saúde. 2015;4(1).
19. Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Leal Mdo C. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. Rev Saude Publica. 2014 Oct;48(5):766-74.
20. Moura AA, de Mello MJ, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. Int J Infect Dis. 2015 Oct;39:10-5.
21. Nobrega I, Dantas P, Rocha P, Rios I, Abraao M, Netto EM, et al. Syphilis and HIV-1 among parturient women in Salvador, Brazil: low prevalence of syphilis and high rate of loss to follow-up in HIV-infected women. Braz J Infect Dis. 2013 Mar-Apr;17(2):184-93.
22. Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. [Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010 Apr;32(4):176-83.
23. Figueiró-Filho EA, Freire SSA, Souza BA, Aguenta GS, Maedo CM. Sífilis e gestação: estudo comparativo de dois períodos (2006 e 2011) em população de puérperas. J bras Doenças Sex Transm. 2012;24(1):32-7.

24. Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF, Santos RC, Araujo RM, Alves JA, et al. [Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Sep-Oct;42(5):532-6.
25. Miranda AE, Filho ER, Trindade CR, Gouvea GM, Costa DM, Ge Oliveira T, et al. [Prevalence of syphilis and HIV using rapid tests among parturients attended in public maternity hospitals in Vitoria, State of Espirito Santo]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Jul-Aug;42(4):386-91.
26. Araujo MA, de Freitas SC, de Moura HJ, Gondim AP, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. *BMC Public Health.* 2013 Mar 07;13:206.
27. Indicadores e dados básicos da sífilis nos municípios brasileiros [database on the Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017. Available from: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/>.
28. Viellas EF, Domingues RM, Dias MA, Gama SG, Theme Filha MM, Costa JV, et al. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2014 Aug;30 Suppl 1:S1-15.
29. Lawi JD, Mirambo MM, Magoma M, Mushi MF, Jaka HM, Gumodoka B, et al. Seroprevalence and conversion rate of Syphilis and HIV among pregnant women attending antenatal clinic in Tanzania: a need for re-screening at delivery. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Jan 22;15:3.
30. Endris M, Deressa T, Belyhun Y, Moges F. Seroprevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women who attend the University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 03;15:111.

31. Volker F, Cooper P, Bader O, Uy A, Zimmermann O, Lugert R, et al. Prevalence of pregnancy-relevant infections in a rural setting of Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jun 06;17(1):172.
32. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ*. 2004 Jun;82(6):433-8.
33. Lago EG. Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. *Cureus*. 2016 Mar 09;8(3):e525.
34. Gust DA, Levine WC, St Louis ME, Braxton J, Berman SM. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):E79-9.
35. Campos AL, Araujo MA, Melo SP, Goncalves ML. [Epidemiology of gestational syphilis in Fortaleza, Ceara State, Brazil: an uncontrolled disease]. *Cad Saude Publica*. 2010 Sep;26(9):1747-55.
36. Magalhaes DM, Kawaguchi IA, Dias A, Calderon Ide M. [Maternal and congenital syphilis: a persistent challenge]. *Cad Saude Publica*. 2013 Jun;29(6):1109-20.
37. Brasil. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. Ministério da Saúde. 3º ed. Brasília 1998. p. 62.
38. Santos Neto ET, Oliveira AE, Zandonade E, Gama SG, Leal Mdo C. [Prenatal patient cards and quality of prenatal care in public health services in Greater Metropolitan Vitoria, Espirito Santo State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012 Sep;28(9):1650-62.

39. Hwang LY, Ross MW, Zack C, Bull L, Rickman K, Holleman M. Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among populations of drug abusers. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31(4):920-6.
40. Khan MR, Berger A, Hemberg J, O'Neill A, Dyer TP, Smyrk K. Non-injection and injection drug use and STI/HIV risk in the United States: the degree to which sexual risk behaviors versus sex with an STI-infected partner account for infection transmission among drug users. *AIDS Behav.* 2013 Mar;17(3):1185-94.
41. DeHovitz JA, Kelly P, Feldman J, Sierra MF, Clarke L, Bromberg J, et al. Sexually transmitted diseases, sexual behavior, and cocaine use in inner-city women. *Am J Epidemiol.* 1994 Dec 15;140(12):1125-34.
42. Alfonsi GA, Shlay JC. The Effectiveness of Condoms for the Prevention of Sexually Transmitted Diseases. *Current Womens Health Reviews.* 2005;1(2):151 - 9.
43. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004 Jun;82(6):454-61.
44. Agudelo AC, Belizán JM, Rossello JLD. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2009;79(5):371-8.
45. Lindstrand A, Bergstrom S, Bugalho A, Zanconato G, Helgesson AM, Hederstedt B. Prevalence of syphilis infection in Mozambican women with second trimester miscarriage and women attending antenatal care in second trimester. *Genitourin Med.* 1993 Dec;69(6):431-3.

6 ANEXOS

6.1 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 doença 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)	
77. Realizou pré-natal? () Sim () Não Se não, vá para a questão 72.	
78. Se sim, em qual posto de saúde (ESF/UBS) (confirmar com a participante): _____	
79. Município: _____	
80. UF: _____	
81. Início do pré-natal (em semanas): _____	
82. Número de consultas de pré-natal: _____	
83. Qual profissional que realizou o seu pré-natal (confirmar com a participante)? () Médico () Enfermeiro	
BLOCO G – EXAMES REALIZADOS NO PRÉ-NATAL (coletar no cartão da gestante)	
84. Realizou VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível	
85. Se sim, em qual trimestre? () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Informação indisponível	
86. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível	
87. Se reagente, realizou titulação do VDRL? () Sim () Não () Informação indisponível	
88. Se sim, qual foi a titulação? () 1:1 () 1:2 () 1:4 () 1:8 () 1:16 () > ou igual a 1:32 () Informação indisponível	
89. Realizou teste rápido para sífilis? () Sim () Não () Informação indisponível	
90. Se sim, em qual trimestre? () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Informação indisponível	
91. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível	
HIV	
92. Realizou exame para HIV durante o pré-natal? () Sim () Não () Informação indisponível	
93. Se sim, resultado: () Reagente () Não reagente () Informação indisponível	
BLOCO H – SE SÍFILIS REAGENTE DURANTE A GESTAÇÃO (coletar no cartão da gestante)	
94. Qual foi a data da coleta do exame VDRL? ____/____/____ () Informação indisponível	
95. Qual foi a data do resultado do exame VDRL? ____/____/____ () Informação indisponível	
96. Realizou teste treponêmico: () Sim () Não () Informação indisponível	

<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 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 ____/____/____ () Informação indisponível</p> <p>105. Realizou VDRL mensal? () Sim () Não () Informação indisponível</p> <p><u>Tratamento do parceiro</u></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 () 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? () 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? () 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 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>	

6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

A Senhora está convidada a participar do presente projeto de pesquisa intitulado “Soroprevalência de sífilis em gestantes admitidas na maternidade do Hospital Universitário (HU) de Dourados-MS”, que tem como objetivo 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 sua incidência.

No Brasil a sífilis possui as maiores taxas de transmissão comparando com as várias doenças que podem ser transmitidas durante a gravidez, com uma probabilidade de 45-70% de ocorrer transmissão para o bebê, podendo resultar em aborto espontâneo, morte do bebê antes de nascer, morte do bebê após o nascimento, parto prematuro, baixo peso ao nascer, ou sérias infecções no bebê.

Esta pesquisa será realizada para descobrir se a senhora tem infecção causada pela sífilis e identificar a presença de certos hábitos de vida que podem estar associados com a doença. Eu sei que a senhora possivelmente realizou pelo menos um exame para o diagnóstico da sífilis durante o pré-natal, porém a sífilis pode surgir a qualquer momento durante a gestação e também mesmo se você já teve sífilis e fez o tratamento adequado. Também iremos utilizar outras técnicas para o diagnóstico (Reação em Cadeia da Polimerase e ensaio imunoenzimático) para testar o método mais eficaz.

Sua participação se fará através de uma entrevista presencial com o pesquisador, onde será aplicado um questionário por pessoas devidamente treinadas com duração média de 30 minutos, contendo perguntas sobre questões sociais, demográficas, obstétricas, assistência no pré-natal, uso de drogas e saúde sexual. Também serão coletadas informações sobre o seu bebê através do prontuário dele, como o resultado do exame para sífilis que é realizado no HU, ocorrência de eventos adversos da sífilis tais como prematuridade, baixo peso ao nascer, internações devido à sífilis. O questionário ficará arquivado e disponível para consulta 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 20 mL 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, que logo passará. 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 às gestantes com 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 para o bebê; 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 a realização da entrevista em uma sala reservada e com esclarecimentos da importância da pesquisa; dor e hematoma (roxo) no local da picada da agulha que serão minimizados com utilização de técnicas e orientações 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.

Contatos:

Pesquisador Responsável: Prof^a. Dra, Simone Simionatto. 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 voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Endereço: _____

Telefone: _____

- () Eu quero receber o resultado dos exames para sífilis.
 () Eu **NÃO** quero receber o resultado do exame sífilis.
 () Permito o armazenamento do material coletado para pesquisas futuras.

Dourados, _____ de _____ de _____

 Assinatura do Participante Voluntário

 Assinatura do Pesquisador Responsável

6.3 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.

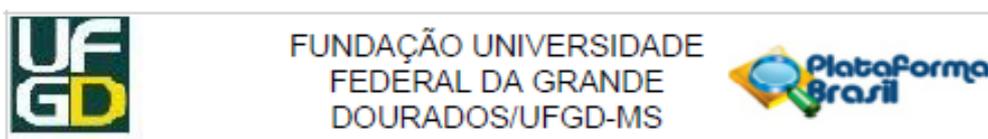
Pesquisador (a): Simone Simionatto.

Caráter da pesquisa: Projeto de Pesquisa.

Conclusão: Parecer favorável.


José Roberto Barcos Martinez
Presidente
CEPE - HUGD/EBSERH

6.4 Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD



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	CEP: 79.803-010
Bairro: Jardim América	
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

Bairro: Jardim América

UF: MS

Município: DOURADOS

CEP: 79.803-010

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 468/2012.

Recomendações:

Não se aplica

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

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