



## Dosagem de anticorpos não treponêmicos em crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis durante a gestação no período de desabastecimento da penicilina, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2015 a 2016

Samara Tessari Pires<sup>1</sup>, Caroliny Oviedo Fernandes Reis<sup>1</sup>, Luciana Aparecida da Cunha Borges<sup>1</sup>, Wagner de Souza Fernandes<sup>1</sup>, Everton Falcão de Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes>

\*Autor correspondente:  
Samara Tessari Pires, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. E-mail do autor correspondente: samara.pires@ufms.br

### Introdução

A transmissão vertical da bactéria *Treponema pallidum* durante a gravidez pode levar a desfechos fetais graves, como aborto, óbito fetal e neonatal, nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e infecção congênita em recém-nascidos, causando a sífilis congênita (SC). Esta última é a segunda causa infecciosa mais comum de mortalidade neonatal em todo o mundo e uma das principais causas evitáveis de morbimortalidade infantil (KERENROMP *et al.*, 2019), o que representa um grave problema de saúde pública (CARDOSO *et al.*, 2018).

A SC é uma doença infecciosa causada pela disseminação hematogênica da bactéria *T. pallidum*, que pode ser transmitida via transplacentária da gestante para o feto em qualquer momento da gestação, independente do estágio clínico da doença na gestante, ou por contato direto pele a pele com uma lesão sífilítica vaginal durante o parto (BRASIL, 2020). A transmissão do *T. pallidum* ocorre principalmente pela via sexual (sífilis adquirida) ou pela via vertical (sífilis congênita) em gestantes não tratadas ou tratadas inadequadamente, seja intraútero ou na passagem do feto pelo canal do parto (BRASIL, 2022; 2020; SONDA *et al.*, 2013).

A SC é classificada em precoce e tardia a depender da idade em que os sinais e sintomas se manifestam: precoce até dois anos de vida e tardia após dois anos (BRASIL, 2019a,b; 2020). Entre as manifestações clínicas precoces estão lesões cutâneas, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, rinite hemorrágica, anormalidades esqueléticas e sintomas inespecíficos, como má alimentação, coriza, congestão nasal e erupção cutânea (BOWEN *et al.*, 2015; BENZA; STANKOVIC, 2015). Nos casos tardios, as crianças podem apresentar defeitos dentários permanentes (dentes de Hutchinson), ceratite intersticial que pode levar a glaucoma ou cicatrizes córneas, perda da audição de alta frequência, nariz em sela, periostite e crescimento excessivo de novos ossos na tíbia, deficiência intelectual e convulsões (PORTER; QURESHI; BENENSON, 2018; BUTTERFIELD, 2014).

O tratamento dos casos de SC é realizado com benzilpenicilina benzatina considerando o tratamento materno durante a gestação e/ou titulação de teste não treponêmico da criança comparado ao materno, que deve ser associado à avaliação clínica e laboratorial da criança (BRASIL, 2019a,b; 2020). Apesar da disponibilidade de outros antibióticos para o tratamento de sífilis em casos de sensibilidade ou resistência medicamentosa, a PGB é essencial para o controle e prevenção da transmissão vertical do *T. pallidum* (BRASIL, 2020).

Não obstante todas as medidas adotadas pelo Ministério da Saúde e das recomendações da Organização Mundial de Saúde, os casos de SC continuam aumentando. Acredita-se que um dos fatores que contribuiu para o aumento do número de casos de SC após o ano de 2014 foi o desabastecimento global de penicilina benzatina e cristalina, que são as drogas de escolha para tratamento da sífilis nas gestantes e nos recém-nascidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b).

O desabastecimento de medicamentos, um dos obstáculos ao tratamento oportuno e adequado da sífilis, bem como o acompanhamento e realização de um pré-natal de qualidade podem apresentar implicações a médio e longo prazo para a saúde do feto exposto e para o risco de infecção materna e fetal pelo *T. pallidum*. Além disso, as implicações relacionadas a esses problemas e a avaliação dos desfechos tardios em crianças que foram potencialmente expostas ao *T. pallidum* durante a gestação entre 2015 e 2016 (período de desabastecimento da penicilina) ainda são pouco relatadas pela literatura. No Estado de Mato Grosso do Sul, não há nenhum estudo ou projeto de pesquisa em andamento sobre esta temática.



Portanto, o objetivo deste trabalho é pesquisar a presença de anticorpos não treponêmicos em crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis gestacional entre 2015 a 2016 em Campo Grande, Mato Grosso do Sul; e dosar a titulação de anticorpos não treponêmicos nas crianças em que houve a positividade para a presença desses anticorpos.

### Método

Trata-se de um estudo descritivo transversal fundamentado em dados primários (para o atendimento dos objetivos propostos) e secundários (para a identificação da população elegível), que está em andamento na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. As atividades deste plano de trabalho iniciaram-se em outubro de 2023 e seguirão até o final da vigência do PIBIC do HUMAP-Ebserh.

### População elegível

Para a execução deste plano de trabalho, foram considerados elegíveis todos os nascidos vivos de Campo Grande nos anos 2015 e 2016, cujas mães tenham sido notificadas como caso confirmado de sífilis gestacional (SG). Para a definição de caso confirmado de SG, foram consideradas as seguintes situações adotadas pelo Ministério da Saúde:

**Situação 1:** mulher assintomática para sífilis, que durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério apresente pelo menos um teste reagente – teste treponêmico e/ou não treponêmico com qualquer titulação – e sem registro de tratamento prévio;

**Situação 2:** mulher sintomática para sífilis, que durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério apresente pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não treponêmico com qualquer titulação;

**Situação 3:** mulher que durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação E teste treponêmico reagente, independentemente de sintomatologia da sífilis e de tratamento prévio (BRASIL, 2019a, p. 282).

O critério de inclusão para o grupo exposição foi definido por: nascidos vivos de mulheres residentes em Campo Grande e diagnosticadas com sífilis durante pré-natal, parto ou puerpério no período de 2015 a 2016, independentemente da situação do tratamento materno. O critério de exclusão para o grupo exposição foi definido por: residência atual em outra cidade (ou seja, serão excluídos do processo de amostragem as crianças que não residirem em Campo Grande no momento da coleta de dados).

Esta pesquisa é parte de um estudo do tipo coorte retrospectiva, em que dois grupos estão em fase de formação, sendo um grupo exposição e um grupo controle. Ambos estão na proporção 1:1, ou seja, para cada criança exposta do grupo exposição foi amostrada uma criança não exposta para o grupo controle. O cálculo do tamanho amostral foi realizado tendo como base o teste da hipótese nula ( $H_0$ ) de que o risco/probabilidade de ocorrência dos desfechos do estudo é igual para crianças expostas e não expostas ao *T. pallidum* durante a gestação, ou seja, na hipótese de que o risco relativo é igual a 1. Para tanto, foi utilizado o método de cálculo amostral proposto por Lwanga e Lemeshow (1991), que consiste no uso da seguinte fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{\alpha} \sqrt{\frac{(p_1 + p_2)(q_1 + q_2)}{2}} + z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

sendo  $q_1 = 1 - p_1$  e  $q_2 = 1 - p_2$ , em que:

- $n$  é o tamanho de cada um dos grupos;
- $z$  é o valor tabelado da distribuição de probabilidade normal padronizada para um determinado  $\alpha$ .
- $p_1$  é a probabilidade de ocorrência (incidência) do desfecho entre expostos;
- $p_2$  é a probabilidade de ocorrência (incidência) do desfecho entre não expostos;
- $\alpha$  é o erro tipo I ou significância do teste de hipóteses, sendo a expressão  $(1-\alpha)$  igual ao ao nível de confiança do teste;
- $\beta$  é o erro tipo II, sendo a expressão  $(1-\beta)$  igual ao poder do teste;

Considerando o erro  $\alpha$  igual a 5%, o poder do teste de 80% (ou seja,  $\beta = 20\%$ ) e probabilidade aproximada de ocorrência (incidência) do desfecho primário – atraso no



desenvolvimento neuropsicomotor – varie entre 31,6% (TORQUATO *et al.*, 2011) e 46,3% (BRITO *et al.*, 2011), o tamanho amostral mínimo de cada grupo ou coorte é de 172 crianças, totalizando uma amostra total de 344.

A amostragem aleatória simples (sorteio simples) foi empregada para a seleção das crianças de ambos os grupos. Este trabalho contempla apenas o grupo exposição, para o qual foram calculadas 172 crianças. Essas crianças foram identificadas inicialmente pelo nome da mãe, a partir das notificações de casos confirmados de sífilis em gestantes contidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Após, os nomes das gestantes notificadas com a doença foram pesquisados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Por fim, foram sorteadas as crianças entre todos os nascidos vivos que atenderam os critérios de inclusão para este grupo.

Este trabalho apresenta dados parciais, portanto contempla uma amostra de 59 crianças.

### Dados da pesquisa

Dados clínicos e epidemiológicos das crianças foram coletados por meio de um instrumento de coleta de dados, que inclui as seguintes variáveis: data de nascimento, peso ao nascer, comprimento ao nascer, perímetro cefálico ao nascer, idade gestacional ao nascer, idade materna, escolaridade materna, ocupação materna, situação conjugal materna, raça/cor materna, número de consultas de pré-natal, trimestre gestacional de início do pré-natal, realização e resultados dos testes treponêmico e não-treponêmico ao nascer.

A pesquisa e titulação dos anticorpos não treponêmicos foi realizada em material biológico (sangue periférico) a ser coletado das crianças.

### VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

A determinação quantitativa de anticorpos treponêmicos foi realizada por meio do teste de floculação que detecta anticorpos produzidos por infecção treponêmica, o VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).

### Análise de dados

Foi construído banco de dados específico para a tabulação e organização de todos dados/variáveis no Excel. A análise descritiva e a caracterização da amostra foram realizadas a partir da distribuição de frequência das variáveis selecionadas, cálculo de média, desvio-padrão e proporções.

A magnitude das associações entre as variáveis independentes (variáveis clínicas e epidemiológicas descritas anteriormente) e os desfechos (positividade e titulação do VDRL igual ou maior que 1/8) foi estimada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, quando indicado. Para todas as análises, foi adotado o nível de significância de 0,05. O software R foi utilizado para as análises.

### Resultados e discussão

Foram coletados dados de 59 crianças de outubro de 2023 a abril de 2024, nascidos nos anos de 2015 e 2016, cujas mães tenham sido notificadas como caso confirmado de sífilis gestacional (SG). Os resultados evidenciaram que, ao nascimento, 4 participantes apresentaram VDRL reagente e que o mesmo exame apresentou resultado não reagente em 100% das crianças no período atual.

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos.



**Tabela 1.** Distribuição dos participantes do estudo segundo variáveis clínicas e epidemiológicas, Campo Grande, 2015 a 2024 ( $n = 59$ ).

	VDRL do nascimento		VDRL atual	
	Reagente	Não reagente	Reagente	Não reagente
<b>Idade da criança na data da avaliação (média em anos)</b>	7,5	6,7	-	6,4
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>				
Masculino	3 (75,0)	22 (45,8)	-	32 (54,2)
Feminino	1 (25,0)	26 (54,2)	-	27 (45,8)
<b>Cor da pele</b>				
Branca	0 (0,0)	12 (21,8)	-	12 (20,3)
Não-branca	4 (100,0)	43 (78,2)	-	47 (79,7)
<b>Pré-natal</b>				
Menos que 6 consultas	0 (0,0)	11 (20,0)	-	13 (22,0)
6 ou mais consultas	4 (100,0)	44 (80,0)	-	46 (78,0)
<b>Tratamento materno adequado</b>				
Sim	0 (0,0)	54 (98,2)	-	57 (96,6)
Não	4 (100,0)	1 (1,2)	-	2 (3,4)
<b>Tratamento da criança ao nascer</b>				
Sim	0 (0,0)	17 (30,9)	-	18 (30,5)
Não	4 (100,0)	38 (69,1)	-	41 (69,5)
<b>Sinais e sintomas clínicos compatíveis com sífilis congênita</b>				
Sim	0 (0,0)	18 (32,7)	-	18 (30,5)
Não	4 (100,0)	37 (67,3)	-	41 (69,5)

**Fonte:** Autoria própria.



Dentre a amostra dos participantes, 6,8% (4/59) das crianças eram filhas de mães que haviam sido inadequadamente tratadas para sífilis na gestação, sendo que 100% desse grupo apresentou resultado reagente do VDRL ao nascimento. O tratamento materno é definido como adequado se tiver sido com tratamento completo para o estágio clínico de sífilis com benzilpenicilina benzatina, iniciado até 30 dias antes do parto (BRASIL, 2022). Segundo o Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020, o tratamento realizado com outro medicamento que não seja a benzilpenicilina benzatina durante a gestação é considerado inadequado para evitar a transmissão vertical, já que esse é o único antibiótico que efetivamente trata a gestante com sífilis e o feto, visto que atravessa a barreira transplacentária (DOMINGUES *et al*, 2020).

Uma revisão de literatura acerca dos fatores associados ao tratamento inadequado de sífilis em gestantes apresentou que diversas variáveis podem contribuir para esse desfecho (ROTCHFOR; LOMBARD; ZUMA, 2000), como questões clínicas relacionadas à gestante, por exemplo o tratamento de sífilis antes da gravidez atual e infecção pelo HIV, que influenciam negativamente (MULLICK; BEKSINKSA; MSOMI, 2005). Além disso, são relacionados também aspectos sociodemográficos, como a baixa escolaridade (menos de 8 anos de estudo), renda e idade materna, o desconhecimento sobre a doença - muitas vezes associado à baixa escolaridade - e fatores relacionados à disponibilidade do medicamento, prescrição e acompanhamento do tratamento, como falta temporária do medicamento, falhas na assistência de pré-natal, incluindo atraso ou ausência deste, atraso no recebimento da 1ª dose de penicilina, falta de exames ou tratamento realizado com menos de 30 dias antes do parto/aborto e prescrição inadequada, em termos de dosagem e regime (TORRES *et al*, 2022).

No período de nascimento das crianças deste estudo, houve desabastecimento de penicilina benzatina e cristalina globalmente, o que pode ter impactado nas 42 crianças (71,2%) não tratadas no período neonatal (Tabela 1). Em caso de mãe inadequadamente tratada ou não tratada para sífilis na gestação, o recém-nascido deve ser tratado com benzilpenicilina cristalina ou benzilpenicilina procaína por 10 dias, em caso de alteração hematológica, radiológica ou imunológica. Se houver alteração líquórica, deve-se tratar com penicilina cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, por 10 dias. Se alterações ausentes, administrar penicilina G benzatina em dose única de 50.000 UI/kg intramuscular no recém-nascido (BRASIL, 2022). Os testes não treponêmicos no sangue podem permanecer positivos até o primeiro ano de vida mesmo após a conclusão do tratamento, desde que os títulos diminuam pelo menos quatro vezes em relação à determinação basal. Caso isso não aconteça, será necessário novo tratamento (ROBLEDO-ACEVES, 2020).

Um estudo que avaliou a qualidade da Penicilina G Benzatina disponível comercialmente em pó nos países onde foram relatados efeitos adversos fatais após o uso do antibiótico afirma que diversos fatores relacionados às propriedades físico-químicas da droga podem interferir no efeito esperado e causar reações adversas, como a presença de ácido penilóico, um produto de degradação imunogênica da benzilpenicilina, a presença de metais pesados e as características físicas das partículas do antibiótico, sendo este último um fator bastante importante na administração da medicação, uma vez que partículas maiores podem bloquear a passagem pela agulha (HAND *et al*, 2020).

Portanto, o tratamento inadequado para sífilis durante a gestação, seja por atraso, por indisponibilidade da penicilina benzatina ou por fatores clínicos ou sociais maternos, interfere na presença clínica e laboratorial da doença no recém-nascido, como evidenciado neste artigo, no qual 4 das 5 crianças (80%) apresentaram VDRL positivo ao nascimento dentre o grupo de filhos de gestantes inadequadamente tratadas.

O tratamento das parcerias sexuais da gestante é essencial para interromper a cadeia de transmissão da infecção. Se houver exposição à pessoa com sífilis no período de até 90 dias, recomenda-se tratamento presuntivo dessas parcerias, independentemente do estágio clínico ou presença de sinais e sintomas, com dose única de benzilpenicilina benzatina e testagem laboratorial. Se o resultado do teste após avaliação vier positivo, recomenda-se tratamento conforme o estágio clínico (DOMINGUES *et al*, 2020). No entanto, embora recomendado, o tratamento das parcerias



sexuais não entra nos critérios epidemiológicos de definição de casos de sífilis congênita (BRASIL, 2022). Ademais, o número de consultas pré-natal reflete a frequência de acompanhamento da gestante no período gravídico, como foi evidenciado neste estudo, em que 20% das gestantes tinham menos de 6 consultas de pré-natal - número mínimo estabelecido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). Sendo a atenção pré-natal de qualidade o primeiro alvo a ser atingido quando se busca reduzir taxas de morbimortalidade materna e perinatal, trata-se de um período fundamental de prevenção e de promoção em saúde, onde doenças que oferecem riscos ao recém-nascidos, como a sífilis, são diagnosticadas e tratadas (NUNES *et al*, 2017).

Um estudo realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, mostrou que a assistência pré-natal inadequada foi o principal fator responsável pela elevada incidência da sífilis congênita (NONATO; MELO; GUIMARÃES, 2015). Outras pesquisas apontaram casos de sífilis congênita associados à menor escolaridade, ao menor número de consultas e menor realização de exames sorológicos. Evidenciou-se que gestantes que não realizaram acompanhamento pré-natal têm maior prevalência de sífilis gestacional (DOMINGUES; LEAL, 2016).

A avaliação inicial para criança exposta à sífilis deve ser realizada prioritariamente no estabelecimento de assistência à saúde onde ocorreu o nascimento. Uma vez que não existe avaliação complementar que determine com precisão o diagnóstico da infecção na criança, é necessário combinar fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (DOMINGUES *et al*, 2020). Alguns sinais frequentes de sífilis congênita são hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, corrimento nasal (rinite sífilítica), exantema maculopapular, linfadenopatia generalizada e anormalidades esqueléticas (BRASIL, 2022). Neste trabalho, 32,7% das crianças apresentaram sinais e sintomas clínicos compatíveis com sífilis congênita na avaliação tardia, todas com VDRL negativo ao nascimento e após. Um estudo desenvolvido no Canadá acerca de alterações no neurodesenvolvimento de crianças com sífilis congênita evidenciou que 27% do grupo com a doença apresentaram alterações neurológicas, como perda de visão e atraso na fala (VERGHESE *et al*, 2018).

Para excluir sífilis congênita em criança exposta, a mãe deve preencher todos os critérios de tratamento adequado, com confirmação em prontuário ou caderneta da gestante, e o exame físico do recém-nascido deve ser normal. O teste não treponêmico para sífilis do mesmo tipo que o materno no pós-parto deve ser realizado ao nascimento em toda criança exposta à doença (DOMINGUES *et al*, 2020).

O título do teste maior que o materno em pelo menos duas diluições (por exemplo, 1:4 para a mãe e superior a 1:16 para o recém-nascido) é indicativo de infecção congênita. No entanto, a ausência desse achado não exclui a possibilidade do diagnóstico, daí a importância do exame físico minucioso e seguimento ambulatorial de todos os expostos até pelo menos 18 meses de idade (DOMINGUES *et al*, 2020).

A conduta durante o acompanhamento da criança é realizar teste não treponêmico com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento após dois exames não treponêmicos consecutivos e negativos. Espera-se que os testes não treponêmicos declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses caso a criança tenha sido adequadamente tratada. Caso haja elevação do título do teste não treponêmico, ou o resultado do teste não negativar até 18 meses de idade, deve-se reinvestigar a criança exposta e proceder ao tratamento. Além disso, é recomendado o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico das crianças com diagnóstico de sífilis congênita semestralmente, por dois anos. Em crianças cujo resultado do líquido cefalorraquidiano tenha se mostrado alterado, deve-se fazer uma reavaliação líquórica a cada 6 meses, até normalização (BRASIL, 2022).

### Conclusão

A pesquisa realizada com 59 crianças mostrou que 4 participantes apresentaram VDRL positivo ao nascimento, no entanto todos apresentaram resultado não reagente no exame atual. Esse resultado era esperado considerando que o teste costuma negativar até os 18 meses de idade. Contudo, não há dados sobre a avaliação do status sorológico ao final



da primeira infância de crianças que foram expostas ou potencialmente expostas ao *Treponema pallidum* durante a gestação. Estudos demonstraram que o tratamento inadequado para sífilis durante a gestação por atraso, por indisponibilidade da penicilina benzatina ou por fatores clínicos ou sociais maternos interfere na presença clínica e laboratorial da doença no recém-nascido. Por isso, o tratamento adequado para sífilis durante a gravidez com benzilpenicilina benzatina é fundamental para a prevenção da transmissão vertical de sífilis congênita. O desabastecimento global das principais medicações antibióticas usadas no tratamento da doença pode ter impactado os baixos índices de tratamento neonatal das crianças participantes desse estudo, bem como a presença de sinais e sintomas compatíveis com sífilis congênita em mais de 30% dos participantes.

**Descritores:** Sífilis gestacional. Sífilis congênita. Epidemiologia. Desabastecimento.

### Referências

- BARCELOS, M. R. B., LIMA, E. D. F. A., DUTRA, A. F., COMERIO, T., & PRIMO, C. C. Congenital syphilis: epidemiological analysis and sentinel event of the quality of care for the mother/newborn binomium. **Journal of Human Growth and Development**, v. 32, n. 1, p. e165, 2022.
- BENZA, N., STANKOVIC, C. Visual diagnosis: A 2-month old boy with an unusual rash. **Pediatrics in Review**, v. 36, n. 12, p. e43–e46, dec. 2015.
- BOWEN, V.; SU, J.; TORRONE, Elizabeth; KIDD, Sarah; WEINSTOCK, Hillard. Increase in incidence of congenital syphilis, United States, 2012–2014. **MMWR, Washington, DC**, v. 64, v44, p. 1241–1245, nov. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica: Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informações e Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade. Doenças e Agravos de Notificação – 2007 em diante (SINAN). **Sífilis gestacional**. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/> Acesso em: 9 maio 2021b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informações e Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade. Doenças e Agravos de Notificação – 2007 em diante (SINAN). **Sífilis congênita**. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/> Acesso em: 9 maio 2021a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único** [recurso eletrônico]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. p. 276–91
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>. Acesso em 13 abril 2021.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente**



**Transmissíveis (IST).** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRITO, C. M. L.; VIEIRA, G.O.; COSTA, M.C.O.; OLIVEIRA, N.F. **Desenvolvimento neuropsicomotor: o teste de Denver na triagem dos atrasos cognitivos e neuromotores de pré-escolares.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1403-1414, jul. 2011.
- BUTTERFIELD, R. Syphilis. **Pediatrics in Review**, [s.l.], v. 35, n. 5, 212-3, 2014. CARDOSO, A.R.P.; ARAÚJO, M.A.L.; CAVALCANTE, M.S.; FROTA, M.A.; MELO, S.P. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Ciê. Saúde Coletiva** [online], Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 563-74, fev. 2018.
- CHISINI, L. A. CASTILHOS, E.D.; COSTA, F.S.; D'AVILA, O.P. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. **Rev Bras Epidemiol**. [online], São Paulo, v. 24, e210013, may 2021.
- DOMINGUES, R.M.S.M. ; SZWARCOWALD, C.L.; SOUZA JUNIOR, P.R.B.; LEAL, M.C. Prevalência de sífilis na gestação e testagem pré-natal: Estudo Nascer no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.48, n. 5. p.766-774, out. 2014.
- DOMINGUES, R. M. S. M., LEAL, M. C. **Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil.** Cad Saúde Pública, v. 32, n. 6, e00082415, 2016.
- DOMINGUES, C. S. B., *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online]. v. 30, n. spe1, 2020.
- FRANKENBURG, W.K. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening test. **Pediatrics**, [s.l.], v. 89, n. 1, p. 91-7, jan. 1992.
- HAND, R. M., SENARATHNA, S. M. D. K. G., PAGE-SHARP, M., *et al.* Quality of benzathine penicillin G: A multinational cross-sectional study. **Pharmacol Res Perspect**, v. 8, e00668, 2020.
- HARRIS, P. A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J.G. Research electronic data capture (REDCap): a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J. of Biom Informatics**, [s.l.], v. 42, n. 2, p. 377-381, apr. 2009.
- KAHN, J. G.; JIWANI, A.; GOMEZ, G. B.; HAWKES, S. J.; CHESSON, H. W.; BROUTET, N.; ..., NEWMAN, L. The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e87510, 2014.
- KAMB, M. L.; NEWMAN, L. M.; RILEY, P. L.; MARK, J.; HAWKES, S. J.; MALIK, T., BROUTET, N. A road map for the global elimination of congenital syphilis. **Obstetrics and Gynecology International**, p. 312798, 2010.
- KORENROMP, E.L.; ROWLEY, J.; ALONSO, M.; MELLO, M.B.; WIJESOORIYA, N.S.; MAHIANÉ, S.G.; ISHIKAWA, N.; LE, L.; NEWMAN-OWIREDU, M.; NAGELKERKE, N.; NEWMAN, L.; KAMB, M.; BROUTET, N.; TAYLOR, M.M.. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes: estimates for 2016 and progress since 2012. **PLOS One**, [s.l.], v.14, n. 2, e0211720, feb. 2019.
- LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual.** Geneva: World Health Organization, 1991.
- MULLICK, S., BEKSINKSA, M., MSOMI, S. Treatment for syphilis in antenatal care: compliance with the three doses standard treatment regimen. **Sex Transm Infect**, v. 3, p. 220-2, 2005.





- NONATO, S. M., MELO, A. P. S., GUIMARÃES, M. D. C. Syphilis in pregnancy and factors associated with congenital syphilis in Belo Horizonte-MG, Brazil, 2010-2013. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 4, p. 681-94, 2015.
- NUNES, J. T., MARINHO, A. V., DAVIM, R. M. B., SILVA, G. G. O., FELIX, R. S. A., MARTINO, M. M. F. Syphilis in gestation: perspectives and nurse conduct. **Rev Enferm UFPE**, v. 11, n. 12, p. 4875-84, 2017.
- NURSE-FINDLAY, S.; TAYLOR, M.M.; SAVAGE, M.; MELLO, M.B.; SALIYOU, S.; LAVYEN, M.; SEGHERS, F.; CAMPBELL, M.L.; BIRGIRIMANA, F.; OUEDRAOGO; OWIREDU, KUDULA, N.; PYNE-MERCIER, L. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. **PLoS Med.**, [s.l.], v.14, n. 12, p. e1002473.
- ORTIZ-LOPEZ, N.; DIAZ, M.; DIAZGARCIA, M.O.; SIMON-SORIA, F.; DIAZ, A. Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000–2010. **Pediatr infect Dis J**, [s.l.], v. 31, n. 9, p. 988-90. 2012.
- PORTER, S.; QURESHI, R.; BENENSON, I. Understanding Congenital Syphilis. **Infants & Young Children**, [s.l.], v. 31, n. 4, p. 287-96, 2018.
- R CORE TEAM. R: **A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org>
- RAHMAN, M.M.; HOOVER, A.; JOHNSON, C.; PETERMAN, T.A.. Preventing Congenital Syphilis: opportunities identified by congenital syphilis case review boards. **Sex Transm Dis.**, [s.l.], v. 49, n. 2, p. 139-42, feb. 2019.
- ROBLEDO-ACEVES, M., OLGUÍN-FLORES, R., GAYTÁN-MEZA, J. J., OROZCO-ALATORRE, L. G. Sífilis congénita temprana, cribado insuficiente. Reporte de un caso [Early congenital syphilis, inadequate screening. Case report]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 58, n. 1, p. 61-65, jan 2020.
- ROTCHFORD, K., LOMBARD, C., ZUMA, K. K. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. **Trop Med Int Health**, v. 5, n. 11, p. 800-4, 2000.
- SABATÉS, A.L.; FRANKENBURG, W.K.; DODDS, J.B.; ARCHER, P.; BRESNICK, B.. **Teste de triagem do desenvolvimento Denver II: adaptação transcultural para a criança brasileira**. Com autorização do autor Frankenburg WK. São Paulo, 2013.
- SONDA, E.C.; RICHTER, F.F.; BOSCHETTI, G.; CASASOLA, M.P.; KRUMEL, C.F.; MACHADO, C.P.H. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. **Rev Epidemiol Control Infect.**, [s.l.], v.3, n. 1, p.28-30, jan. 2013.
- SOUZA, E.M. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. **An Bras Dermatol**, [s.l.], v. 80, n. 5, p.:547-8, set. 2005.
- TORRES, P. M. A., REIS, A. R. de P., SANTOS, A. S. T. dos, NEGRINHO, N. B. da S., MENEGUETI, M. G., GIR, E. Factors associated with inadequate treatment of syphilis during pregnancy: an integrative review. **Rev Bras Enferm** [Internet], v. 75, n. 6, e20210965, 2022.
- TORQUATO, J. A.; PAES, J.B.; BENTO, M.C.C.; SAIKAI, G.M.P.N.; SOUTO, J.N.; LIMA, E.A.M.; ABREU, L.C. Prevalência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em pré-escolares. **Rev. bras. Crescimento desenvolv. hum.** [online], [s.l.], v.21, n.2, p. 259-68, 2011.
- VERGHESE, V. P., HENDSON, L., SINGH, A., GUENETTE, T., GRATIX, J., ROBINSON, J. L. Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes in Infants Exposed to Infectious Syphilis In Utero. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 6, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021 Towards Ending STIs**. Geneva: World Health Organization, 2016. 64p. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global guidance on**



**criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis.** 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2017b.  
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women.** Geneva: World Health Organization, 2017a.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-  
NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional