

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MARCELA SCHLOBACH FORTUNA
SIGNORELLI MONTESANTO

**SÍFILIS CONGÊNITA: UMA INFECÇÃO PREVENÍVEL QUE AINDA
PERSISTE**

NITERÓI

2021

MARCELA SCHLOBACH FORTUNA SIGNORELLI MONTESANTO

**SÍFILIS CONGÊNITA: UMA INFECÇÃO PREVENÍVEL QUE AINDA
PERSISTE**

Trabalho apresentado à Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, como requisito para obtenção do título de Médica.

Orientadora: Prof^a Maria Dolores Salgado Quintans

NITERÓI

2021

MARCELA SCHLOBACH FORTUNA
SIGNORELLI MONTESANTO

**SÍFILIS CONGÊNITA: UMA INFECÇÃO PREVENÍVEL QUE AINDA
PERSISTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do
título de Médica, pela Universidade Federal
Fluminense

Aprovado em: 04 de agosto de 2021.
Nota: 9,00

Banca Examinadora

MARIA DOLORES
SALGADO QUINTANS
mds quintans@id.uff.br:
00253747708

Assinado de forma digital por MARIA
DOLORES SALGADO QUINTANS
mds quintans@id.uff.br:00253747708
Dados: 2021.07.08 20:15:27 -03'00'

Prof^a Maria Dolores Salgado Quintans

Universidade Federal Fluminense (UFF)

A todas as crianças que tive a honra de atender,
e que aumentaram o meu amor pela Pediatria.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e minha irmã, por serem o meu alicerce, e me oferecem apoio, amor e cuidado incondicionais. Ao meu avô Fernando, por sempre ter demonstrado o orgulho que tinha de mim e da carreira que eu havia escolhido, mas que infelizmente não está aqui para me ver formar. Aos meus outros avós, que partiram antes de eu sequer ingressar na faculdade, mas foram essenciais no meu entendimento sobre vida e morte, e cujas memórias me deram forças ao longo de todos esses anos. Aos meus amigos, por todo acolhimento, ajuda, cumplicidade, dores e felicidade que compartilhamos diariamente. À Umbanda, religião em que me encontrei e pude entender ainda mais sobre humanidade e caridade, e que me trouxe aprendizados que enriquecerão minha prática médica. À professora Dolores, pela orientação e exemplo de profissional, assim como tantos outros mestres que foram inspiração. À Universidade Federal Fluminense, por me proporcionar uma educação pública de qualidade, resistindo aos ataques injustos e tentativas de desmonte dos últimos anos. E por fim, ao HUAP, por ter sido uma segunda casa, e aos seus pacientes, por me transformarem e me ensinarem mais que qualquer livro. Sem vocês essa etapa não seria concluída.

RESUMO

Sífilis Congênita é uma doença conhecida que se mantém como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, tendo grande impacto sobre a atenção perinatal e neonatal. Causada pelo *Treponema pallidum* e transmitida através da placenta durante a gestação, os casos dessa doença podem ser encarados como uma falha do sistema de saúde em oferecer pré-natal de qualidade, uma vez que ela pode ser prevenida pelo rastreamento sorológico de gestantes, tratamento adequado dessas mulheres e seus parceiros com penicilina, e posterior avaliação completa dos recém-nascidos expostos à sífilis. Este estudo objetiva fazer uma revisão narrativa acerca da Sífilis Congênita, analisando epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, a fim de aumentar o nível de suspeição clínica de profissionais da saúde e, dessa forma, estabelecer uma melhora no manejo, controle e prevenção da infecção, e conseqüente melhora na qualidade do sistema de saúde pública.

Palavras-chave: Sífilis Congênita. Prevenção.

ABSTRACT

Congenital Syphilis is a well known disease that remains a major public health problem in Brazil and worldwide, with great impact on perinatal and neonatal care. Caused by *Treponema pallidum* and transmitted from mother to child through the placenta during pregnancy, the cases of this disease can be seen as a failure of the public health system to provide optimal prenatal care, since it can be prevented by serologic screening of pregnant women, adequate penicillin treatment of these women and their partners, and subsequent complete evaluation of newborn infants exposed to syphilis. This study aims to make a narrative review of congenital syphilis by analyzing its epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment as a means to increase healthcare professionals' level of clinical suspicion and thus improve the management, control and prevention of the infection, consequentially improving the quality of public healthcare as well.

Key-words: Congenital Syphilis. Prevention.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MEDLINE	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
SC	Sífilis Congênita
OMS	Organização Mundial da Saúde
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
TR	Teste rápido
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
FTA-ABS	<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test</i>
TPHA	<i>Treponema Pallidum Hemagglutination Test</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
UI	Unidades Internacionais
IV	Intravenoso
IM	Intramuscular
MS	Ministério da Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Queen Mary I, 1554, Hans Eworth	13
Figura 2 – Taxa de incidência de SC em menores de 1 ano (por 1000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico, Brasil, 2008 a 2019	16
Figura 3 – Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de SC por 1000 nascidos vivos, segundo região, Brasil, 2019.....	16
Figura 4 – Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de SC por 1000 nascidos vivos, segundo Unidade Federativa, Brasil, 2019.....	16
Figura 5 – Osteocondrite e periostite em RN com sífilis congênita	21
Figura 6 – Rash cutâneo/lesões maculopapulares vermelho-acobreadas descamativas	21
Figura 7 – Entalho semilunar na borda dos incisivos mandibulares (dentes de Hutchinson)	22
Figura 8 – Fluxograma para avaliação e manejo na maternidade das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Possíveis interpretações de resultados de testes sorológicos	26
Quadro 2 – Tratamento da SC de acordo com a faixa etária	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Manifestações clínicas da SC tardia.....	23
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Questão norteadora.....	17
1.2 Objetivo	17
1.3 Justificativa/Relevância	17
2 METODOLOGIA	17
2.1 Delineamento do tema.....	17
2.2 Busca de dados na literatura.....	18
2.3 Seleção dos estudos	18
2.4 Leitura dos artigos na íntegra.....	18
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
3.1 Fisiopatologia	19
3.2 Manifestações clínicas	19
3.2.1. Sífilis congênita precoce.....	19
3.2.2. Sífilis congênita tardia.....	22
3.3 Diagnóstico.....	24
3.3.1. Testes sorológicos.....	24
3.3.2. Estudo do líquido cefalorraquidiano.....	26
3.3.3. Radiografia de ossos longos.....	27
3.4 Tratamento	27
3.4.1. Seguimento	31
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
5 REFERÊNCIAS.....	34



Figura 1. Queen Mary I, por Hans Eworth (1554). Alguns historiadores acreditam que a Rainha Maria I tenha sido vítima de sífilis congênita. Acredita-se que sua mãe, Catarina de Aragão, tenha tido sífilis, uma vez que deu à luz seis crianças (talvez mais), das quais apenas Maria sobreviveu para além da infância. O pai de Maria, Henrique VIII da Inglaterra, exibia muitos dos sinais clássicos de sífilis secundária [1].

1. INTRODUÇÃO

Apesar de ser uma doença antiga e muito conhecida, com diagnóstico e tratamento bem estabelecidos e de baixo custo, a sífilis congênita (SC) ainda é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública [2], principalmente nos países em desenvolvimento, onde ocorrem 90% dos casos [3]. Com prevalência mundial de sífilis materna estimada em 0.69% e uma estimativa de 661.000 casos de SC no mundo todo em 2016 [4], é a segunda causa infecciosa mais comum de natimortalidade globalmente [5] e também um contribuinte importante e prevenível na morbidade e mortalidade infantis [6].

Causada pela bactéria *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, a transmissão da SC ocorre da mãe para o feto através da via placentária em qualquer momento da gestação, independentemente do estágio clínico da doença da gestante [2], ocasionalmente podendo acontecer durante o parto, se ela apresentar lesões primárias sífilíticas na genitália [7, 8]. O potencial patogênico da bactéria é responsável por uma variedade de sequelas causadas pela SC [9], podendo levar a desfechos desfavoráveis na gravidez no segundo ou terceiro trimestre, como natimortalidade, óbito neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer e infecção congênita [6]. Esses desfechos são preveníveis pela detecção precoce de casos em gestantes, com tratamento imediato para curar a infecção e evitar as sequelas da doença [10].

Em 2007, a OMS lançou uma iniciativa global para eliminar a SC como problema de saúde pública, baseando-se nos pilares de (1) comprometimento político, (2) acesso a serviços de saúde materna e infantil, (3) rastreamento universal e tratamento de gestantes, e (4) vigilância e monitoramento. Para fiscalizar essa iniciativa, desde 2008, a OMS tem solicitado aos países que reportem dados a nível nacional sobre quatro indicadores de SC: proporção de gestantes rastreadas para sífilis; seropositividade para sífilis entre gestantes; proporção de gestantes seropositivas tratadas para sífilis e taxa de casos de SC [10]. Também foi determinada nesta mesma época, pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) em conjunto com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), uma meta de reduzir a incidência de SC na América Latina para 0,5 casos/1000 nascidos vivos até 2015 [11].

No Brasil, não apenas essa meta não foi atingida, como houve um aumento progressivo da incidência de SC em crianças menores de 1 ano, de 2,1

casos/1000 nascidos vivos em 2009, para 8,2 casos/1000 nascidos vivos (24.130 casos de SC notificados) em 2019, tendo atingido seu valor máximo em 2018, com 9,0 casos/1000 nascidos vivos (Figura 2). Também em 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 61.127 casos de sífilis em gestantes (taxa de detecção de 20,8/1.000 nascidos vivos); e 173 óbitos por sífilis congênita (taxa de mortalidade de 5,9/100.000 nascidos vivos) [12].

O boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (MS) permite observar que, em relação à sífilis em gestantes, as regiões Sudeste e Sul apresentaram taxas de detecção superiores à do Brasil, e quando se analisam os dados por estado, a taxa nacional foi superada em 11 deles: Rio de Janeiro, Acre, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Tocantins, Pernambuco, Sergipe, Amazonas, Amapá e Roraima. Em relação à sífilis congênita, as regiões com taxas de detecção superiores à do país também foram Sudeste e Sul, e os estados que ultrapassaram a média nacional foram Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Tocantins, Pernambuco, Sergipe, Amazonas, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Ceará e Distrito Federal (Figuras 3 e 4) [12].

A SC é um agravo de notificação compulsória desde 1986, conforme a Portaria nº 542/MS [13], e a sífilis materna foi incluída em 2005, através da Portaria nº 33/MS [14]. O MS atribui o aumento da incidência de sífilis materna ao melhoramento dos métodos de vigilância epidemiológica e à distribuição em massa dos testes rápidos (TR) para sífilis, no entanto, não se pode ignorar que a SC é considerada um evento sentinela da qualidade da atenção pré-natal [15]. As taxas de natimortalidade, óbito infantil e abortamento espontâneo por sífilis estão relacionadas à falta de acesso aos cuidados pré-natais, e tendo em vista que a falha em diagnosticar e tratar adequadamente a infecção em gestantes leva aos desfechos desfavoráveis, esse fato demonstra as fragilidades do serviço de saúde materno-infantil no Brasil [16].

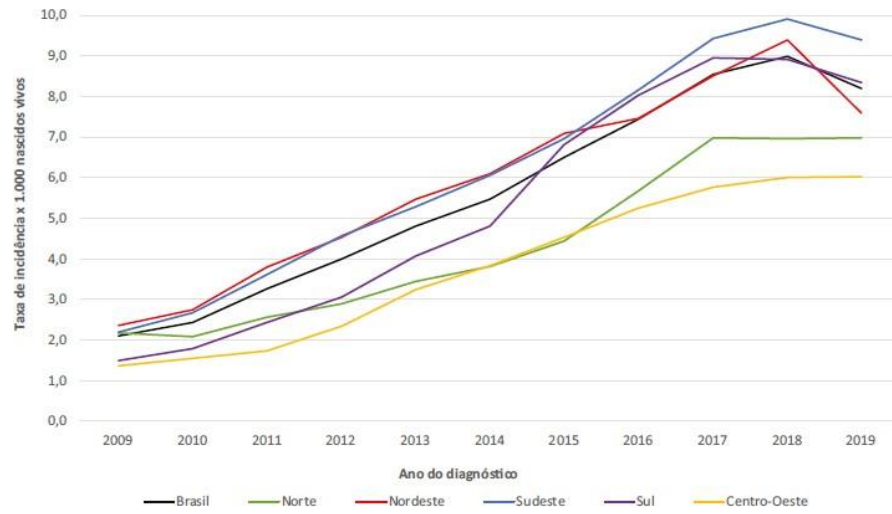


Figura 2 – Taxa de incidência de SC em menores de 1 ano (por 1000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico, Brasil, 2008 a 2019 [12]

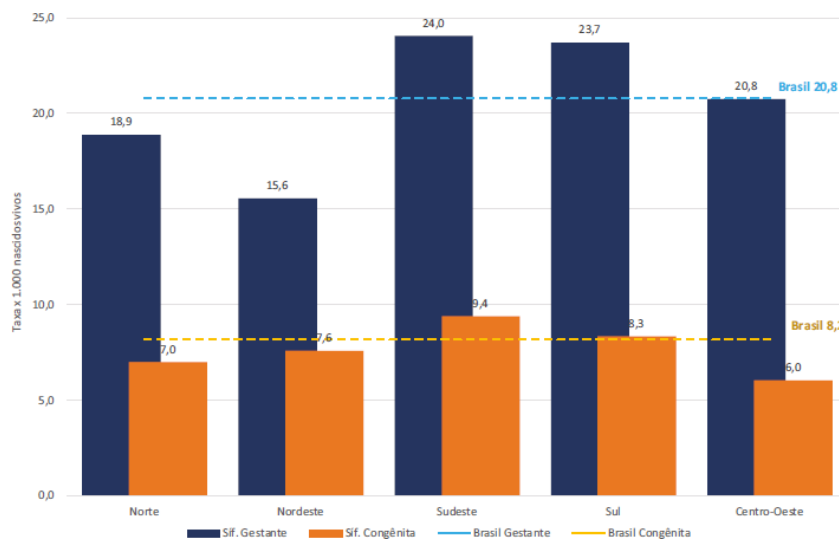


Figura 3 – Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de SC por 1000 nascidos vivos, segundo região, Brasil, 2019 [12]

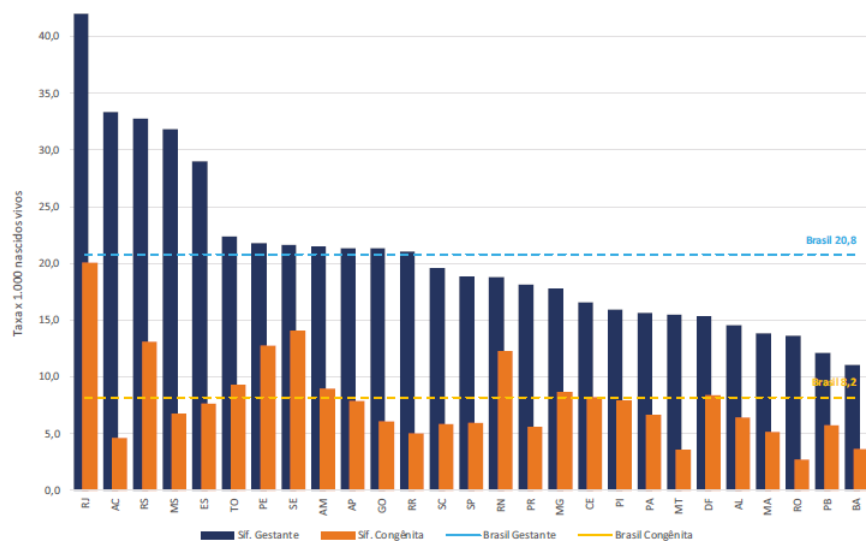


Figura 4 – Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de SC por 1000 nascidos vivos, segundo Unidade Federativa, Brasil, 2019 [12]

1.1 QUESTÃO NORTEADORA

Descrever uma afecção prevenível em recém-nascidos na prática clínica, no entanto persistente.

1.2 OBJETIVO

- 1) Descrever a definição, epidemiologia, diagnóstico, manifestações clínicas e tratamento da Sífilis Congênita através de uma revisão narrativa.
- 2) Promover uma análise crítica da relevância da prevenção e correto manejo sobre a qualidade do serviço de saúde pública.

1.3 JUSTIFICATIVA/RELEVÂNCIA

Muitos profissionais de saúde conhecem a Sífilis Congênita, mas não se atentam às diversas medidas existentes na atenção perinatal e neonatal que são capazes de prevenir e controlar essa doença. As oportunidades perdidas, por sua vez, levam a diagnósticos tardios ou até perdidos, causando aumento da morbidade e mortalidade infantil, e queda na qualidade do sistema de saúde. Este estudo é relevante por proporcionar, em um só trabalho, a revisão dos aspectos da sífilis congênita e, assim, contribuir para a produção de um conhecimento rápido e facilmente acessível durante a prática clínica, visando impactar positivamente na qualidade de vida dos pacientes.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo que se utiliza do método de revisão narrativa da literatura, cuja finalidade é analisar a literatura publicada em determinado assunto e proporcionar ao leitor um conhecimento atualizado sobre o tema em um curto espaço de tempo [17].

Algumas etapas foram seguidas na elaboração dessa revisão narrativa: delineamento do tema, busca de dados na literatura, seleção dos estudos, leitura dos artigos incluídos na íntegra, interpretação dos dados colhidos e, finalmente, construção do conhecimento a partir da revisão da literatura.

2.1 DELINEAMENTO DO TEMA

Diante do aumento da incidência de sífilis congênita no Brasil e no mundo, levantou-se o questionamento: por que ainda não conseguimos controlar essa doença?

2.2 BUSCA DE DADOS NA LITERATURA

Foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados MEDLINE utilizando o seguinte termo MeSH (Medical Subject Heading) e palavra-chave: Sífilis Congênita. Além disso, foi pesquisado o tema entre os principais livros texto de Pediatria e Neonatologia, Boletins Epidemiológicos e Manuais do Ministério da Saúde.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionados artigos de revisão e revisão sistemática, artigos históricos, guidelines e referências dos artigos utilizados, com texto completo disponível em português e em inglês apenas com participantes humanos, publicados nos últimos 30 anos.

2.4 LEITURA DOS ARTIGOS NA ÍNTEGRA

Após a seleção, os artigos foram lidos em sua totalidade e os dados relevantes para a revisão foram extraídos e analisados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FISIOPATOLOGIA

Os principais fatores determinantes para a transmissão vertical do *T. pallidum* são o estágio clínico da doença materna e o tempo de exposição no útero. Ainda que a SC possa ser transmitida por mãe portadora de infecção ativa em qualquer estágio, ela ocorre principalmente nos casos de doença primária ou secundária não tratada, em que a taxa de transmissão é de 70 a 100%, enquanto esse valor reduz-se para 30% nas fases latente tardia e terciária [18]. Os aspectos da doença na gestante não são objeto desse estudo e, portanto, não serão detalhados.

A transmissão placentária comumente ocorre no período inicial do desenvolvimento fetal (14-16 semanas de gestação), momento em que as espiroquetas do *T. pallidum* que são transmitidas através da placenta são capazes de passar pelas camadas coriônicas do saco amniótico e se infiltram no feto. Após a infecção fetal ocorrer, a disseminação das espiroquetas pode afetar e perturbar diversos sistemas de órgãos [19].

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O estágio da doença materna, o tratamento pré-natal, a resposta imunológica fetal e a idade gestacional influenciam o grau de manifestações clínicas [20]. Mais de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, com surgimento dos primeiros sintomas, geralmente, nos primeiros 3 meses de vida, e cerca de 40% daquelas infectadas a partir de mães não tratadas terão como desfecho aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal [18]. A SC é dividida em duas categorias com base na temporalidade: precoce, quando o quadro surge nos primeiros 2 anos de vida; tardia, quando se desenvolve após os 2 anos [3].

3.2.1 SÍFILIS CONGÊNITA PRECOCE

As manifestações clínicas das crianças com SC raramente surgem após três a quatro meses, apresentando-se tipicamente no período neonatal nas primeiras 4 a 8 semanas de vida. Prematuridade e baixo peso ao nascer são observados em 10% a 40% dos RN; características clínicas comuns e inespecíficas incluem hepatomegalia acompanhada ou não de esplenomegalia, rash (vesicobolhoso ou maculopapular), linfadenopatia não dolorosa generalizada, icterícia, lesões cutâneas (como pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), rinite, pneumonia,

osteocondrite, e pseudoparalisia [18, 21-23].

Rinite persistente é frequentemente o primeiro sintoma apresentado, devendo-se valorizar a descarga nasal que geralmente ocorre uma a duas semanas após o exantema maculopapular e se associa a hepatoesplenomegalia e icterícia [3]. Essa descarga é inicialmente aquosa, mas pode se tornar espessa, purulenta e sanguinolenta. O rash é geralmente oval e maculopapular, de cor rósea ou avermelhada, mas torna-se acobreado com descamação superficial fina, sobretudo nas palmas e plantas. O pênfigo sifilítico, uma erupção bolhosa de conteúdo fluido, pode se desenvolver para uma descamação, seguida de crosta e enrugamento da pele [24]. Tanto a descarga nasal quanto o conteúdo bolhoso contêm alta concentração de espiroquetas, sendo altamente infecciosos via contato direto [25-27].

As anormalidades no esqueleto são observadas em 60% a 80% das crianças e podem ser a única manifestação da SC, sendo os ossos longos mais frequentemente afetados; podem ter osteocondrite, periostite ou osteíte, acarretando em uma pseudoparalisia de Parrot (limitação dolorosa dos movimentos que mimetiza uma paralisia) [16-18]. Outros achados clínicos podem incluir petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite. As alterações laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia, leucocitose (pode ocorrer reação leucemóide, linfocitose e monocitose) ou leucopenia, além de alterações inespecíficas no líquido (contagens elevadas de leucócitos e proteínas) [18, 25-28].

Manifestações renais incluem hipertensão, hematúria, proteinúria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia, provavelmente relacionados a deposição glomerular de imunocomplexos circulantes. Manifestações menos comuns da SC são gastroenterite, peritonite, pancreatite, envolvimento ocular (glaucoma e coriorretinite), hidropsia não imune e massas testiculares [29].



Figura 5 – Osteocondrite e periostite em RN com sífilis congênita (Retirada de Nelson Textbook of Pediatrics, 21ª edição, 2020) [29]



Figura 6 – Rash cutâneo/lesões maculopapulares vermelho-acobreadas descamativas (Retirada de Rowe CR, et al., 2018) [20]

3.2.2 SÍFILIS CONGÊNITA TARDIA

A sífilis congênita tardia apresenta-se com lesões ósseas, articulares, dentárias, neurológicas e oculares, que são progressivas e prejudicam o desenvolvimento [3]. Essas alterações surgem como sequelas da inflamação persistente e cicatrizes nos tecidos em decorrência da presença do *T. pallidum* desde o nascimento. A tríade de Hutchinson é composta por surdez neurológica (nervo craniano VIII) – que se apresenta geralmente com uma instalação súbita entre os 8 e 10 anos –, ceratite intersticial e dentes de Hutchinson, em que os incisivos centrais superiores são pequenos, espaçados e entalhados, com formato de barril. A ceratite intersticial (geralmente entre os 5 e 20 anos) pode levar a glaucoma ou cicatriz na córnea, uma lesão que provoca opacificação e deficiência visual. Os efeitos dessa lesão podem variar de turvação até cegueira [31].

No SNC, os achados incluem neurosífilis assintomática ou sintomática, com tabes dorsalis e lesões cerebrovasculares, e as sequelas são dificuldade no aprendizado, hidrocefalia, convulsões, paralisia, e atrofia do nervo óptico [24]. As mudanças no esqueleto podem ser reversíveis ou progredir para deformações permanentes, sendo algumas alterações tipicamente encontradas, como nariz “em sela”, fronte “olímpica” (ambas devido à reação do periósteo frontal), tibia “em lâmina de sabre”, e articulações de Clutton [31, 32]. Outros achados são molares “em amora”, rágades periorais, mandíbula curta e arco palatino elevado [18]. Um dos achados clássicos da SC tardia é o defeito do palato duro, que frequentemente se manifesta como uma perfuração. [33].



Figura 7 – Entalho semilunar na borda dos incisivos mandibulares: dentes de Hutchinson (Retirada de Pessoa L, et al., 2011) [34]

SINTOMA/SINAL	DESCRIÇÃO
Fronte olímpica	Proeminência óssea da testa causada por periostite persistente ou recorrente
Sinal de Higoumenaki	Espessamento unilateral ou bilateral do terço esternoclavicular da clavícula
Tíbia em lâmina de sabre	Arqueamento anterior da porção medial da tíbia
Escápula escafoide	Convexidade ao longo da borda medial da escápula
Dentes de Hutchinson	Incisivos centrais superiores em forma de pino; eles nascem durante o 6º ano de vida com esmalte anormal, resultando em um entalhe na superfície de corte
Molares em amora	Primeiros molares inferiores (6 anos) anormais, caracterizados por pequena superfície de corte e número excessivo de pontas
Nariz em sela	Depressão da raiz nasal, resultante da rinite sífilítica destruindo o osso e a cartilagem adjacentes; septo nasal perfurado pode estar associado
Rágades	Cicatrizes lineares que se estendem em padrões radiais de fissuras mucocutâneas prévias em boca, ânus e genitália
Paresia juvenil	Infecção meningovascular latente; é rara e ocorre tipicamente durante a adolescência com mudanças comportamentais, convulsões focais, ou perda de função intelectual
Tabes juvenis	Raro envolvimento da medula espinhal e envolvimento cardiovascular com aortite
Tríade de Hutchinson	Dentes de Hutchinson, ceratite intersticial e surdez do VIII nervo craniano
Articulação de Clutton	Edema articular indolor unilateral ou bilateral (geralmente envolvendo os joelhos) por sinovite com líquido sinovial estéril; remissão espontânea ocorre, em geral, após várias semanas
Ceratite intersticial	Manifesta-se com intensa fotofobia e lacrimejamento, seguido, dentro de semanas ou meses, por opacificação da córnea e amaurose completa
Surdez neurológica	Pode ser unilateral ou bilateral, surge em qualquer idade, manifesta-se inicialmente como vertigem e perda auditiva para altas frequências, e progride para surdez permanente

Tabela 1 – Manifestações clínicas da SC tardia [29]

3.3 DIAGNÓSTICO

Como discutido previamente, além de mais da metade de todas as crianças serem assintomáticas ao nascer e, naquelas apresentando algum quadro clínico, os sinais poderem ser discretos ou pouco específicos, não existe uma avaliação complementar para determinar com precisão o diagnóstico da SC [18]. Desse modo, faz-se necessária a associação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico requer uma revisão extensiva da história materna de tratamento para sífilis preconcepção, e testagem, tratamento e resposta durante a gestação atual, para definir o risco de exposição do concepto. Independentemente do histórico de tratamento materno e da presença ou ausência de sintomas no RN, uma avaliação proativa e tratamento dos neonatos expostos é crucial, a partir de uma investigação clínica, laboratorial e de estudos de imagem na criança [29].

3.3.1 TESTES SOROLÓGICOS

A transferência facilitada de anticorpos IgG através da placenta para o feto torna um desafio o diagnóstico de SC nos períodos fetal e neonatal precoce, uma vez que pode complicar a interpretação dos testes sorológicos no RN [35, 36]. A testagem pré-natal para SC também pode ser dificultada pela incapacidade de realizar com sucesso a cultura do *T. pallidum* nessa fase. A visualização direta da espiroqueta continua sendo o padrão-ouro para diagnosticar a infecção devido a essas complexidades [37, 38], mas não é um método de rotina considerando-se que a maioria das pessoas com sífilis apresenta-se assintomática. Apesar da ausência de um ensaio sorológico verdadeiramente padrão-ouro, a testagem sorológica para sífilis mantém-se como o principal meio diagnóstico pelo custo-benefício, facilidade de uso e confiabilidade. Tradicionalmente, ela envolve um processo de rastreio em duas etapas, com um teste não-treponêmico (VDRL, RPR) seguido de um teste treponêmico confirmatório (TR, FTA-Abs, TPHA, ELISA) [29].

A sífilis adquirida é predominantemente transmitida pelo contato sexual com uma lesão infectada [21], e sua infecção é dividida em 4 estágios sequenciais baseados nos achados clínicos: primária, secundária, latente e terciária [20]. A lesão genital da sífilis primária é indolor e geralmente passa despercebida. Para rastreio da doença materna, o MS preconiza a realização do VDRL na primeira consulta pré-natal, idealmente no primeiro trimestre da gravidez, e no início do terceiro trimestre (28ª semana), sendo repetido na admissão para parto ou aborto [39]. O ideal é que seja realizado de rotina o teste confirmatório treponêmico na gestante a partir de

todo teste não-treponêmico reagente (considera-se o teste reagente a partir de títulos de 1:1) [18]. Além disso, o MS também distribui ao Distrito Federal e a todos os estados os TR, sendo esses os mais indicados para início de diagnóstico, uma vez que podem ser realizados no momento da consulta; são práticos e de fácil execução, necessitando apenas de uma amostra de sangue total colhida por punção digital ou venosa, e sua leitura de resultado leva, no máximo, 30 minutos, o que possibilita o tratamento imediato, quando reagentes [43].

Na ausência de teste confirmatório treponêmico, deve-se considerar para o diagnóstico de sífilis as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, desde que não tratadas anteriormente de forma adequada. O tratamento materno deve ser considerado inadequado nas seguintes situações: uso de terapia não penicilínica, ou penicilínica incompleta (tempo e/ou dose); início da terapia preconizada menos de 30 dias antes do parto; manutenção de contato sexual com parceiro não tratado; ausência de confirmação de decréscimo dos títulos; evidência de reinfecção (aumento dos títulos em pelo menos quatro vezes) [3, 43].

Na infecção congênita, os testes não-treponêmicos tornam-se não reagentes dentro de alguns meses após tratamento adequado. Certas condições como mononucleose infecciosa e outras viroses, doenças autoimunes, e gravidez podem dar resultados falso-positivos no VDRL. Excesso de anticorpos pode resultar em um teste falso-negativo, conhecido como efeito prozona, sendo necessário diluir o soro para evitar esse resultado. Testes falso-negativos podem também ocorrer em sífilis primária precoce, em sífilis latente de longa duração, e em sífilis congênita tardia (Quadro 1) [29].

A limitação do uso dos testes treponêmicos para o diagnóstico de SC deve-se ao fato de que tecnicamente a pesquisa de anticorpos IgM no soro de RN pode resultar em aproximadamente 10% de resultados falso-positivos e de 20 a 40% de resultados falso-negativos, ainda que se considere que anticorpos IgM maternos não atravessam a barreira placentária, além da maior complexidade de sua realização. Portanto, o uso desses testes nas crianças limita-se ao seguimento, a partir de 18 meses, quando os anticorpos adquiridos passivamente da mãe não são mais detectáveis por este método [18].

O teste não-treponêmico da criança deve ser comparado com o da mãe, a fim de identificar adequadamente crianças expostas não infectadas, e detectar e tratar aquelas com sífilis congênita, evitando a realização de condutas desnecessárias (como exames invasivos e internações prolongadas) nos RN somente expostos. Um título de anticorpo quatro vezes o título da mãe, ou duas diluições maiores, (ex.:

materno 1:4, RN maior ou igual a 1:16), em geral, não é resultado de transferência passiva, e considera-se, nesse caso, que o diagnóstico de SC está confirmado ou é altamente provável. Se o título do RN é mais baixo que o materno, mas ele apresenta manifestações clínicas típicas, o diagnóstico de SC também se considera altamente provável. Quando não há sinais clínicos de doença e os títulos apresentam-se baixos ou negativos, o diagnóstico ainda é considerado possível – é essencial garantir o seguimento de todas as crianças expostas à sífilis, na perspectiva de que elas podem desenvolver sinais e sintomas mais tardios, independentemente da primeira avaliação [40].

Teste reagínico (VDRL)		Teste treponêmico (TPHA, FTA-ABS ou ELISA)	Possíveis interpretações
Mãe	RN	Mãe	
-	-	-	Sem sífilis ou com sífilis em incubação na mãe e no RN
+	+	-	Mãe sem sífilis, teste reagínico falso-positivo na mãe com transferência passiva para o RN
+	+	+	Sífilis materna recente ou latente com possível infecção do RN Mãe tratada para sífilis durante gestação
+	-	+	Sífilis materna recente com possível infecção do RN Mãe tratada para sífilis durante a gestação
-	-	+	Mãe tratada com sucesso para sífilis na gestação Teste treponêmico falso-positivo Infecção materna recente com VDRL falso-negativo (efeito prozona ou títulos baixos)

* + = Teste positivo - = Teste negativo

Quadro 1 – Possíveis interpretações de resultados de testes sorológicos em mães e RN [3]

3.3.2 ESTUDO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O envolvimento neurológico pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis, sendo as alterações líquóricas mais comuns em crianças portadoras de outras manifestações. O diagnóstico de neurosífilis permanece um desafio, mas é frequentemente estabelecido ao se verificarem leucocitose (RN: > 25/mm³; crianças > 28 dias: > 5/mm³) e aumento de proteínas no LCR (RN: > 150mg/dl; crianças > 28 dias: > 40mg/dl), e um VDRL líquórico positivo juntamente com sintomas neurológicos. O VDRL líquórico é específico, mas relativamente pouco sensível (22-69%) para neurosífilis, de modo que a detecção desse teste positivo no LCR confirma o diagnóstico, porém sua ausência não o exclui. Não se recomenda o uso do RPR no LCR. A meningoencefalite é frequente nas crianças sintomáticas e menos frequente nas assintomáticas [3, 29].

3.3.3 RADIOGRAFIA DE OSSOS LONGOS

A avaliação radiológica de ossos longos apresenta grande importância diagnóstica, considerando-se a frequência e o aparecimento precoce das alterações ósseas. Sinais radiológicos de periostite, osteíte ou osteocondrite podem ser facilmente identificados. Embora a utilização dessas alterações como critério diagnóstico de SC em crianças assintomáticas apresente uma sensibilidade ainda desconhecida, justifica-se a realização desse estudo de imagem nos casos suspeitos tendo em vista que as lesões ósseas podem representar a única alteração em 4 a 20% dos RN assintomáticos infectados. Nas crianças que se apresentam com evidências clínicas de sífilis congênita, as alterações radiológicas indicativas de envolvimento de metáfise e diáfise de ossos longos (tíbia, fêmur e úmero) são encontradas em 75% a 100% dos casos [3, 18]

3.4 TRATAMENTO

O *T. pallidum* permanece extremamente sensível à penicilina, não sendo observada nenhuma evidência de resistência da bactéria à penicilina no Brasil e no mundo. Além disso, a penicilina G parenteral é o único antimicrobiano documentadamente efetivo para tratar sífilis materna e prevenir a transmissão vertical para o feto, de modo que essa droga mantém-se como a escolha para o tratamento [3, 29].

Durante a gestação, quando os achados clínicos ou sorológicos sugerem infecção materna ativa, ou quando o diagnóstico de sífilis não pode ser excluído com certeza, o tratamento está indicado. Os objetivos do tratamento das gestantes incluem a erradicação da doença materna, a prevenção da transmissão vertical, e o tratamento da infecção fetal. Pacientes devem ser tratadas imediatamente com o regime de penicilina apropriado para o estágio da doença materna. Mulheres que foram adequadamente tratadas no passado não precisam de terapia adicional, a não ser que uma sorologia quantitativa sugira evidência de reinfecção (elevação dos títulos em 4 vezes). Doxiciclina e tetraciclina não devem ser administradas durante a gestação, e macrolídeos não previnem efetivamente a infecção fetal, de modo que gestantes que são alérgicas a penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina [29].

Todo RN com sífilis congênita, seja ela confirmada ou provável, deve ser tratado e acompanhado até a confirmação da cura. Em casos de infecção provável, o regime terapêutico preferencial é o uso de penicilina cristalina, podendo-se utilizar também a penicilina procaína, sobretudo nos casos com exame de LCR normal. A penicilina G benzatina pode ser utilizada nos casos de infecção pouco provável [3].

Uma complicação benigna e autolimitada após o início do tratamento, que se apresenta como um quadro de febre, taquicardia, hipotensão, exacerbação das lesões cutâneas, é a reação de Jarisch-Herxheimer (causada por uma liberação massiva de antígenos toxina-like durante a lise bacteriana); ocorre em 15-20% dos pacientes, mas não é uma indicação para descontinuar a terapia com penicilina [29]. O tratamento apropriado dentro dos primeiros três meses de vida tem a capacidade de prevenir algumas manifestações clínicas. Algumas delas, como a ceratite intersticial e as deformidades ósseas (por exemplo, a tíbia em “lâmina de sabre”), podem ocorrer ou progredir apesar da terapia adequada [40].

Neonatos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente de seu resultado de VDRL, realizarão exames complementares (sorologia, hemograma, análise do líquido, radiografia de ossos longos) e receberão algum tipo de tratamento. Aqueles que apresentarem alterações no exame físico e/ou na avaliação complementar devem receber penicilina G cristalina aquosa na dose de 50.000 UI/kg por via intravenosa a cada 12h pelos primeiros 7 dias de vida e, em seguida, a cada 8h até completar 10 dias, ou penicilina G procaína aquosa na dose de 50.000 UI/kg/dia por via intramuscular durante 10 dias. Se houver alteração líquórica, o tratamento deve ser realizado com penicilina G cristalina na dose de 50.000 UI/kg IV a cada 12h nos primeiros 7 dias de vida, e depois a cada 8h até completar 10 dias. No caso de não haver nenhuma alteração clínica, radiológica, hematológica e/ou líquórica, e a sorologia da criança ser negativa, procede-se o tratamento com penicilina G benzatina na dose única de 50.000 UI/kg IM, devendo-se obrigatoriamente acompanhar o paciente. Quando isso não é possível, o RN deverá receber o tratamento de 10 dias dentro do hospital [18].

RN de mães adequadamente tratadas, se apresentarem VDRL com titulação maior do que a materna e/ou apresentarem exame físico anormal, serão submetidos aos exames complementares. Havendo alterações clínicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas, sem comprometimento líquórico, o tratamento é realizado com penicilina G cristalina aquosa na dose de 50.000 UI/kg IV a cada 12h pelos primeiros 7 dias de vida, seguido da mesma dose a cada 8h até completar 10 dias, ou penicilina G procaína aquosa na dose de 50.000 UI/kg/dia IM durante 10 dias. Se houver alteração líquórica, trata-se a criança com penicilina G cristalina na dose de 50.000 UI/kg IV a cada 12h nos primeiros 7 dias de vida e, após isso, a cada 8h até completar 10 dias [18].

Quando o tratamento é iniciado no período pós-neonatal, aumenta-se a dosagem dos tratamentos com penicilina G cristalina e com penicilina G procaína, devido à dificuldade de se excluir neurosífilis nesse grupo etário (Quadro 2) [3].

RN até 4 semanas de idade:	
Penicilina G Cristalina (EV)	50.000UI/Kg/dose, 2 doses por dia (12/12 horas) na 1ª semana 3 doses por dia (8/8 horas) entre a 2ª e a 4ª semanas Duração do tratamento: 10 dias
Penicilina G Procaína (IM)	50.000UI/Kg/dose, dose única diária, 10 dias
Penicilina G Benzatina (IM)	50.000UI/Kg/dia, dose única
Crianças com idade maior que 4 semanas	
Penicilina G Cristalina (EV)	50.000UI/Kg/dose, 4/4 horas, 10 dias
Penicilina G Procaína (IM)	50.000UI/Kg/dose, 12/12 horas, 10 dias
Penicilina G Benzatina (IM)	50.000UI/Kg/dia, dose única

Quadro 2 – Tratamento da SC de acordo com a faixa etária [3]

A única situação em que não é necessário tratamento é a da criança exposta à sífilis, isto é, nascida assintomática, cuja mãe foi adequadamente tratada, e cujo VDRL é não reagente ou reagente com titulação menor, igual ou apenas até uma diluição maior que o materno. Nesses casos, deve-se proceder apenas com o seguimento clínico-laboratorial. Quando o acompanhamento não é possível, o tratamento para os RN com VDRL não reagente deve ser feito com penicilina G benzatina IM na dose única de 50.000 UI/kg; sendo o VDRL reagente, a criança deve realizar o esquema de tratamento de 10 dias com penicilina G cristalina aquosa, se a análise do LCR for normal, ou com penicilina G cristalina, se houver alteração liquórica [18, 40].

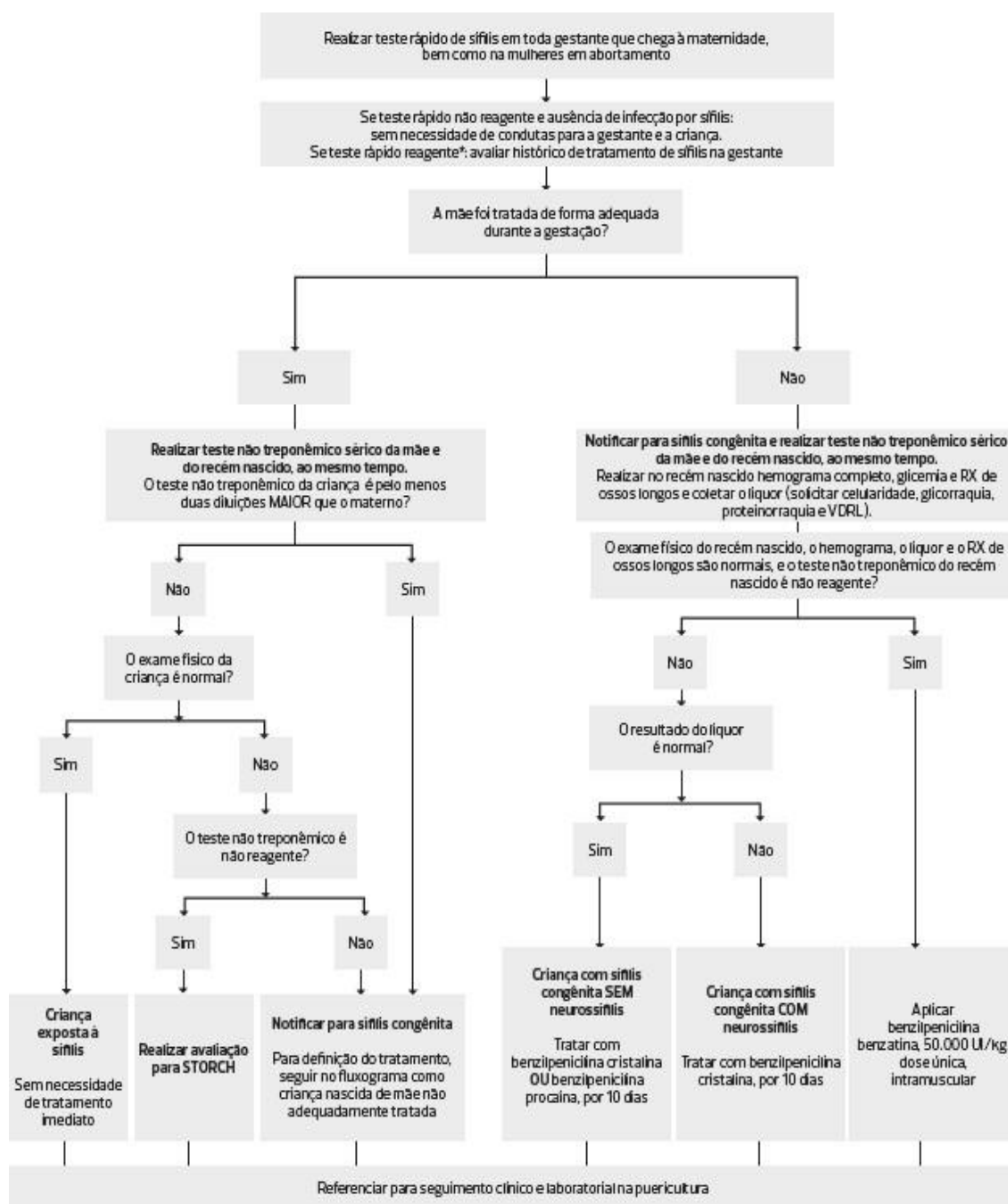


Figura 8 – Fluxograma para avaliação e manejo na maternidade das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis na gestação atual ou no momento do parto [40]

3.4.1 SEGUIMENTO

O seguimento é feito com consultas ambulatoriais mensais até o 6º mês de vida, e a cada dois meses do 6º ao 12º mês de vida. Deve-se realizar o VDRL com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, para avaliar o comportamento dos títulos não-treponêmicos, e o seguimento é interrompido com dois exames consecutivos de VDRL negativos, com intervalo mínimo de 30 a 40 dias entre eles; quando ocorre elevação dos títulos sorológicos, ou a sua não negatificação até os 18 meses, deve-se reinvestigar o paciente e instituir o tratamento apropriado. O exame treponêmico (TPHA ou FTA-Abs para sífilis) só pode ser realizado após os 18 meses para a confirmação do caso, uma vez que os anticorpos treponêmicos passivamente adquiridos da mãe negativam-se após a idade de 15 meses. Se forem observados sinais clínicos compatíveis com a SC, os exames sorológicos devem ser repetidos, ainda que não esteja no momento previsto supramencionado. Também se recomenda o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico semestral por dois anos [18].

Aquelas que apresentaram neurosífilis congênita devem ser submetidas a uma avaliação clínica e do LCR em intervalos de 6 meses, até que o exame do líquido seja normal; alterações persistentes indicam avaliação clínico-laboratorial completa e retratamento. Aos 2 anos, essas crianças devem receber uma avaliação de desenvolvimento. Em neonatos de baixo risco, que são assintomáticos e cujas mães foram tratadas adequadamente, sem evidência de recidiva ou reinfecção, mas com um VDRL baixo e estável, nenhuma avaliação é necessária [29]. Crianças tratadas de forma inadequada, na dose e/ou tempo do tratamento preconizado, devem ser encaminhadas para reavaliação clínico-laboratorial, e reiniciar o tratamento, obedecendo aos esquemas já descritos [18].

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo de revisão narrativa permite verificar que é preciso prestar atenção e corretamente implementar as ações estabelecidas pelo MS, no que diz respeito à saúde de gestantes e neonatos, com o objetivo final de identificar e tratar a SC assim que possível. A persistência da SC leva à necessidade de que os profissionais envolvidos nesse cuidado se mantenham cientes de suas multiformes manifestações e aumentem seus níveis de suspeição em relação à doença, para evitar diagnósticos tardios ou perdidos [29].

A vigilância epidemiológica através da notificação obrigatória de todos os casos de SC (incluindo os natimortos e abortos por sífilis) e de doença materna faz-se, então, fundamental para a compreensão da doença e seu comportamento, bem como para a elaboração de estratégias de prevenção e controle. As diretrizes e protocolos do MS a respeito do manejo da SC, com quadro clínico, diagnóstico, tratamento e seguimento bem definidos, são as condutas que precisam estar no imaginário dos profissionais de saúde [3, 40].

Toda gestante deve ser captada precocemente e receber uma assistência pré-natal adequada, realizando no mínimo seis consultas com atenção integral qualificada. O rastreamento de sífilis se dá por meio da realização do VDRL no primeiro trimestre da gestação (idealmente na primeira consulta), de um segundo teste em torno da 28ª semana com ações direcionadas para busca ativa a partir dos testes reagentes (recém-diagnosticadas ou em seguimento), e na admissão na maternidade para realização do parto [3, 18].

No entanto, apenas aumentar o acesso aos testes não possui o efeito de reduzir a incidência de SC, se eles forem conduzidos tardiamente na gestação; mesmo quando a testagem é feita precocemente, o tratamento adequado é necessário para produzir um efeito notável sobre a taxa mencionada [16]. Além disso, cerca de 40% das crianças infectadas a partir de mães não tratadas terão desfechos desfavoráveis, como aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal. Desse modo, é crucial garantir a terapia penicilínica adequada ao estágio da doença, iniciada pelo menos 30 dias antes do parto, e concomitante ao tratamento do(s) parceiro(s), para prevenir a infecção do concepto. Todos os resultados sorológicos e o tratamento devem ser documentados na carteira da gestante [18, 43].

Considerando-se que dois terços dos neonatos com SC são assintomáticos ao nascer, os profissionais de saúde precisam estar atentos ao histórico da gestante, e iniciar a investigação clínica, laboratorial e radiológica dos RN expostos à sífilis independentemente do status do tratamento materno, para que não se perca tempo de diagnosticar e começar a tratar; quando iniciado dentro dos primeiros três meses de vida, o tratamento tem a capacidade de prevenir manifestações clínicas, ainda que não todas. Ademais, a SC adequadamente tratada evolui para a cura, e todos os esforços devem ser empregados para garantir o seguimento apropriado, a fim de se documentar a cura, ou detectar as falhas terapêuticas, que precisarão ser submetidas a novo tratamento. Por esse motivo, também se devem reconhecer os pacientes que não terão condições de serem acompanhados, para então garantir que a terapia adequada seja toda realizada ainda no hospital [3].

Por ser uma doença prevenível, a SC funciona como um evento sentinela da atenção pré-natal. A ocorrência de tantos casos mesmo nas regiões de maior poder socioeconômico – com mais acesso e, supostamente, melhor qualidade do serviço materno-infantil – mostra problemas nessa área. Devido a uma deficiência na implementação das medidas bem estabelecidas, e de baixo custo, discutidas ao longo deste trabalho, observam-se falhas na cobertura e na qualidade da assistência médica prestada desde as UBS até serviços de alta complexidade. São muitas as oportunidades de se detectar o risco ou a vigência da infecção, e de se tomarem as medidas preventivas ou terapêuticas apropriadas em cada situação [29], a fim de limitar o impacto médico, econômico, social e emocional desse agravo [41, 42].

5. REFERÊNCIAS

1. Walker DG, Walker GJ. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis.* 2002 Jul;2(7):432-6. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00319-5. PMID: 12127355.
2. Andrade, Ana Laura Mendes Becker et al. DIAGNÓSTICO TARDIO DE SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REALIDADE NA ATENÇÃO À SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA NO BRASIL. *Revista Paulista de Pediatria [online].* 2018, v. 36, n. 03 [Acessado 25 Fevereiro 2021], pp. 376-381. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00011>>.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
4. Galvez Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. (2019) Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS ONE* 14(2): e0211720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211720>
5. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet.* 2016; 387(10018):587–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5) PMID: 26794078
6. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013; 91(3):217–26. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623> PMID: 23476094
7. Avelleira JCR, Bottino G. Syphilis: diagnosis, treatment and control [in Portuguese]. *An Bras Dermatol.* 2006;81:111–26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962006000200002>
8. Dorado JS, Arellano ER, Pichardo AR, Ezcurra MM. Treponemal infections. Syphilis [in Portuguese]. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada*

Acreditado. 2014;51:2993–3002. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70729-2](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70729-2)

9. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2013;40:85–94.

<http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827bd688>

10. Hopkins AO, Trinh T, Fakile YF, *et al.* Evaluation of the WHO/CDC Syphilis Serology Proficiency Programme to support the global elimination of mother-to-child transmission of syphilis: an observational cross-sectional study, 2008–2015. *BMJ Open* 2020;10:e029434. doi:10.1136/bmjopen-2019-029434

11. Pan American Health Organization. 2010 Situation Analysis: Elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in the Americas. Washington (DC): PAHO; 2011.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Brasília: Ministério da Saúde, Out. 2020. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-sifilis-2020>>.

13. Ordinance no. 542/1986, sect. 1 [in Portuguese]. Official Gazette of the Federative Republic of Brazil. 1986 Dec 24 [cited 2017 Dec 18]. http://www3.crt.saude.sp.gov.br/arquivos/arquivos_biblioteca.crt/Portarian542de22dez86.pdf

14. Ordinance MS/SVS no. 33, of July 14, 2005, National list of compulsory notification aggravations [in Portuguese]. Official Gazette of the Federative Republic of Brazil. 2005 Jul 15 [cited 2017 Dec 18]. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html

15. Domingues RMSM, Saracen V, Hartz ZMDA, Leal MDC. Congenital syphilis: a sentinel event in antenatal care quality [in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2013;47:147–57. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102013000100019>

16. Bezerra M, Fernandes F, de Oliveira Nunes J, *et al.* Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. *Emerging Infectious Diseases.* 2019;25(8):1469-1476. doi:10.3201/eid2508.180298.

17. Rother, Edna Terezinha. Systematic literature review x narrative review. *Acta Paul Enferm.*, v. 20, n. 2, p. v-vi, Feb. 2007.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_congenita_preliminar.pdf>.
19. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstetr Gynecol*. 2012;2012:1-5
20. Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses' Role in Early Identification and Treatment. *Adv Neonatal Care*. 2018 Dec;18(6):438-445. doi: 10.1097/ANC.0000000000000534. PMID: 30020089.
21. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:755-768.
22. Phillips JS, Gaunt A, Phillips DR. Orosyphilis: a neglected diagnosis? *Otol Neurotol*. 2014;35:1011-1013.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis (*Treponema pallidum*) 2015 case definition. (CDC Publication No.14-ID-03). Centers for Disease Control and Prevention. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/congenital-syphilis/case-definition/2015/>. Published 2015. Accessed April 15, 2017.
24. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018 Apr;42(3):176-184. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.005. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29627075
25. Chawla V, Pandit PB, Nkrumah FK. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child*. 1988;63:1393-1394.
26. Davanzo R, Antonio C, Pulella A, et al. Neonatal and post-neonatal onset of early congenital syphilis: a report from Mozambique. *Ann Trop Paediatr*. 1992;12:445- 450.
27. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child*. 2008;93(2):105-109.
28. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):705-722.

29. Kliegman RM, Geme JS, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Edition, Elsevier, 2020.
30. Harcourt B. Oral disorders associated with ocular disease. II. Disorders affecting dentition. *Br J Ophthalmol* 1967 ; 51 : 284 – 5.
31. Moyer VA, Schneider V, Yetman R, et al. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(4):353-357.
32. Brion LP, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Glaser J. Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics.* 1991;88(5):1037-1040.
33. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann.* 2015 May;44(5):e108-14. doi: 10.3928/00904481-20150512-10. PMID: 25996197.
34. Pessoa L, Galvão V. Clinical aspects of congenital syphilis with Hutchinson's triad. *BMJ Case Reports* 2011;10.1136/bcr.11.2011.5130.
35. World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/1/9789241595858_eng.pdf. Published 2007.
36. Workowski AA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(3). <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf>. Published 2015.
37. Moline HR, Smith JF. The continuing threat of syphilis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(2):101-104. doi:10.1097/gco.0000000000000258.
38. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:137-147.
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno5_saude_mulher.pdf>.

40. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
41. Su JR, Brooks LC, Davis DW, Torrone EA, Weinstock HS, Kamb ML. Congenital syphilis: trends in mortality and morbidity in the United States, 1999 through 2013. *Am J Obstetr Gynecol*. 2016;214:381.e1-381.e9.
42. Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2007;34:S5.
43. 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, 2020.