



JÚLIA CAROLINA SANGIOVO

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO
**PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
SÍFILIS CONGÊNITA**

FINAL WORK DEGREE

**ASSISTANCE PROTOCOL FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
CONGENITAL SYPHILIS**

SANTA MARIA, RS

2019

JÚLIA CAROLINA SANGIOVO

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍFILIS
CONGÊNITA**

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina – Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana (UFN), como requisito parcial para obtenção do grau em Medicina – Bacharel em Medicina.

ORIENTADORA: CLAUDIA FUNCK VALLANDRO

SANTA MARIA, RS

2019

RESUMO

A sífilis congênita é uma infecção pela bactéria *Treponema pallidum* e ocorre devido à transmissão transplacentária ou pelo contato direto durante o parto com uma lesão genital infecciosa materna. Apesar de simples, acessível e custo-efetivo, o tratamento não tem sido devidamente aplicado à gestante, resultando em um aumento no número de casos de sífilis congênita. Entre os recém-nascidos vivos, as manifestações clínicas são divididas nos estágios precoce e tardio, ambos caracterizados por vasculite, com progressão a necrose e fibrose. Esse protocolo tem o objetivo de alinhar literaturas e criar um fluxograma para detecção precoce e tratamento correto dos casos de sífilis congênita que não foram evitados durante o pré-natal, além de alertar sobre a gravidade da doença e a necessidade de incentivos para um pré-natal mais efetivo.

Palavras-chave: Sífilis congênita. Tratamento. Diagnóstico.

ABSTRACT

Congenital syphilis is an infection of the bacteria *Treponema pallidum* and occurs due to transplacental transmission or direct contact during labor with a maternal infectious genital lesion. Although simple, accessible and cost-effective, treatment has not been properly applied to the pregnant woman, resulting in an increase in the number of cases. Among live neonates, clinical manifestations are divided into the early and late stages, both characterized by vasculitis, progressing to necrosis and fibrosis. This protocol aims to line up literatures and create a flowchart for early detection and correct treatment of congenital syphilis that were not avoided during prenatal care, as well as to warn about the severity of the disease and the need for incentives to make a more effective prenatal care.

Key words: Congenital syphilis. Treatment. Diagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS	8
3	DIAGNÓSTICO	9
4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	14
5	CASOS ESPECIAIS	15
6	TRATAMENTO	16
7	MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS- TRATAMENTO	21
8	FLUXOGRAMA	22
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

A sífilis congênita é uma infecção pela bactéria *Treponema pallidum* e ocorre devido à transmissão transplacentária ou pelo contato direto durante o parto com uma lesão genital infecciosa, resultando, portanto, da sífilis materna não tratada. (BRASIL, 2015; KLIEGMAN, 2017; MAGALHÃES, 2017; MOHANTY, 2018; SLUTSKER, 2018; WIJESOORIYA, 2016).

É uma doença evitável, podendo ser prevenida por meio de triagem com diagnóstico precoce e tratamento da gestante e do seu parceiro durante a gravidez. Sua ocorrência demonstra uma falha no sistema público de saúde, sendo indicador da qualidade da assistência pré-natal. (BRASIL, 2015; COOPER, 2016; LAFETÁ, 2016; MAGALHÃES, 2017; MURICY, 2015; SLUTSKER, 2018) Apesar de simples, acessível e custo-efetivo, esse tratamento, na forma de penicilina benzatina, com pelo menos 2,4 milhões de unidades, para o qual a bactéria *T. pallidum* é extremamente sensível, não tem sido devidamente aplicado, resultando em um aumento constante no número de casos de sífilis congênita. (CARDOSO, 2018; FELIZ, 2016; MOHANY, 2018; WIJESOORIYA, 2016) O tratamento com penicilina benzatina previne a maioria dos desfechos adversos desde que seja prestado com uma antecedência maior que 30 dias do momento do parto. (WIJESOORIYA, 2016)

Em 2010, apoiados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os Estados Membros da Organização Pan-Americana da Saúde aprovaram a Estratégia e Plano de Ação para a Eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis Congênita, com o objetivo global de eliminar a sífilis congênita como problema de saúde pública até 2015, considerando-se uma incidência de até $\leq 0,5$ casos por mil nascidos vivos como sendo aceitável. (MOHANTY, 2018; COOPER, 2016, CARDOSO, 2018; LAFETÁ, 2016; DOMINGUES, 2016) Apesar de alguns progressos, o Brasil não atingiu a meta de eliminação da sífilis congênita, e a epidemia continua, resultando em mortalidade fetal e neonatal substancial. Em 2010, 6.916 casos (2,27 / 1000 nascidos vivos) de sífilis congênita foram notificados ao Ministério da Saúde e OPAS, enquanto em 2013, o número de casos aumentou para 13.705 (4,70 / 1.000 nascidos vivos) antes de diminuir para 6.793 casos em 2014. (COOPER, 2016)

No mundo, a sífilis é uma infecção emergente, como observado na Itália e nos Estados Unidos da América, destacando a necessidade de rastreamento para todas as gestantes durante o pré-natal e tratamento em tempo hábil, com o objetivo de conter a infecção congênita. Na América Latina, África e Ásia, permanece com elevada incidência e seu controle tem foco na assistência pré-natal. (LAFETÁ, 2016) Em 2012, cerca de 1 milhão de mulheres grávidas tiveram infecções por sífilis e cerca de 350 mil, tiveram um resultado adverso da gravidez induzido por sífilis. Embora mais de três quartos dessas mulheres grávidas com sífilis tivessem

pelo menos uma consulta pré-natal, mais da metade não realizou testes de sífilis ou recebeu tratamento inadequado para prevenir a sífilis congênita. Essas inadequações no atendimento pré-natal levaram a quase 80% dos casos globais de sífilis congênita (quase 275.000 eventos). (WIJESOORIYA, 2016)

A sífilis afeta mais recém-nascidos do que qualquer outra infecção neonatal. Em 2013, a OMS relatou que 1,9 milhão de mulheres grávidas foram infectadas com sífilis em todo o mundo, das quais 66,5% tiveram efeitos fetais adversos. A sífilis congênita contribui de forma significativa para a mortalidade infantil, sendo responsável por 305.000 mortes perinatais no mundo anualmente. (CERQUEIRA, 2017) No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (MS), ao ano, 50 mil gestantes recebem o diagnóstico de sífilis, com prevalência variando de 1,1 a 11,5%, em função da assistência pré-natal e do grau de instrução materna. O resultado é que aproximadamente 12 mil nascidos vivos têm sífilis congênita ao ano. (LAFETÁ, 2016)

A taxa de mortalidade infantil devido à sífilis aumentou 150% no Brasil, de 2,2 por 100.000 nascidos vivos em 2004 para 5,5 por 100.000 nascidos vivos em 2013. Em 2015, o Estado do Rio de Janeiro teve a maior taxa de sífilis durante a gestação (2,2%) e de sífilis congênita no país (16 casos por 1.000 nascidos vivos). O último estudo de monitoramento da sífilis em gestantes realizado no Brasil em 2014, com amostra estatística de hospitais públicos e privados, estimou a prevalência da sífilis em 1,02%, sem diferenças regionais significativas. Uma epidemia da doença foi confirmada pelo Ministério da Saúde em 2016 no país. (CERQUEIRA, 2017)

Uma análise de dados obtidos do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN) referente ao período de 2007 a 2012, e realizada por Leal e colaboradores publicada em 2018, mostrou que tanto a taxa de detecção da sífilis quanto a incidência de doenças entre as gestantes aumentaram, o que foi atribuído a melhoria no reconhecimento dos casos, uma vez que houve ampliação no fornecimento do teste rápido pela Rede Cegonha. (LEAL, 2018) No entanto, alguns infectologistas afirmam que a prevalência crescente se deve ao aumento da prática sexual desprotegida, além de falhas nos serviços de pré-natal, tanto no diagnóstico como no tratamento. (CERQUEIRA, 2017)

A persistência da sífilis congênita fornece evidências da má qualidade do atendimento, sendo uma doença que não tem um grupo de risco específico, devendo ser fundamental a prevenção para a população em geral. (LAFETÁ, 2016) Segundo o estudo Sentinela Parturiente realizado em 2006 no Brasil, a sífilis ocorre em 1,6% das mulheres brasileiras e impacta cerca de 15 mil crianças por ano com sífilis congênita. (FELIZ, 2016) Outro estudo, realizado entre 2011 e 2012 com mais de 24 mil puérperas no Brasil mostrou que a sífilis congênita continuou

sendo um problema de saúde pública ligado a vulnerabilidade social e falhas na atenção pré-natal. A incidência relatada foi de 3,51/1000 nascidos vivos, enquanto a taxa de transmissão vertical foi de 34,3%. (LEAL, 2018) É válido ressaltar que a sífilis favorece a ocorrência de abortos espontâneos, natimortos e óbitos fetais, infecção congênita, baixo peso ao nascer e prematuridade, tendo sido relatada uma relação de seis vezes mais casos de mortes fetais em gestantes com a doença em relação as que não a tiveram. (LEAL, 2018; MOHANTY, 2018; SLUTSKER, 2018; WIJESOORIYA, 2016)

O feto pode ser afetado pela sífilis materna a partir da 9ª semana de gestação, apesar de ocorrer com mais frequência entre a 16ª e 28ª semanas, o que corrobora a necessidade de um diagnóstico precoce e tratamento adequado de acordo com o estágio clínico da infecção da mãe para prevenção da sífilis congênita. Caso o estágio clínico não for definido ou não houver informações anteriores disponíveis sobre tratamentos prévios, deve-se considerar como sífilis terciária ou tardiamente latente. (BRASIL, 2006; CARDOSO, 2018) É de extrema importância realizar avaliações para detectar a cura da doença, a fim de reavaliar o tratamento e controlar possíveis reinfecções, principalmente quando o parceiro não aceita realizar o tratamento. (CARDOSO, 2018) A infecção fetal ocorre mesmo na presença de baixos títulos maternos de VDRL, sendo importante não considerar baixos níveis de VDRL como uma cicatriz sorológica antes de uma anamnese adequada, principalmente em relação a história do tratamento anterior. (CERQUEIRA, 2017; CARDOSO, 2018)

Segundo estudo publicado em 2016 por Domingues e colaboradores, o tratamento adequado com penicilina é capaz de prevenir 97% dos casos de transmissão vertical, sendo os melhores resultados obtidos quando o tratamento é efetuado por volta da 24ª a 28ª semana gestacional. Além da transmissão vertical elevada, 33,9% dos recém-nascidos com diagnóstico de sífilis congênita apresentam desfechos negativos, valor 2,5 vezes superior ao observado em mulheres sem infecção pela sífilis. Deve-se destacar a proporção de óbitos fetais entre os casos de sífilis congênita, seis vezes superior ao observado em mulheres sem diagnóstico de sífilis, e a elevada proporção de internação dos recém-natos. (DOMINGUES, 2016)

A triagem sorológica materna no momento do parto já não é mais apropriada e efetiva para prevenir a transmissão da sífilis para o bebê, porém é de suma importância, visto que é uma boa oportunidade para tratar a mãe e o parceiro, assim como o recém-nascido de forma precoce, já que a maioria dos recém-nascidos são assintomáticas ao nascimento e os primeiros sintomas só surgem por volta do terceiro mês, evitando sífilis congênita tardia e outros desfechos graves causados por essa infecção, como a neurosífilis. (BRASIL, 2006; CARDOSO, 2018) Ocorre também a possibilidade de transmissão do *T. pallidum* por contato

direto do recém-nascido com o canal de parto com lesões genitais ou durante o aleitamento materno se lesões mamárias sífilíticas. (BRASIL, 2006; CERQUEIRA, 2017)

Os casos confirmados de sífilis adquirida ou congênita são de notificação compulsória ao departamento de saúde local. (KLIEGMAN, 2017; LAFETÁ, 2016) É relatada como assintomática em 70% dos casos, porém pode estar associada à alguns desfechos adversos, tais como: morte perinatal em 40% dos casos, 25% de natimortos, 14% dos óbitos neonatais, parto prematuro, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, sífilis ativa no recém-nascido e sequelas a longo prazo, como surdez e comprometimento neurológico. (CARDOSO, 2018; CERQUEIRA, 2017; LAFETÁ, 2016; KLIEGMAN, 2017)

Entre os recém-nascidos vivos, as manifestações clínicas são divididas nos estágios precoce e tardio. Ambos são caracterizados por vasculite, com progressão a necrose e fibrose. Os sinais precoces aparecem durante os dois primeiros anos de vida, e os tardios, de forma gradual, durante as primeiras duas décadas. (KLIEGMAN, 2017; MOHANTY, 2018)

Tendo em vista que apesar do fato de a sífilis congênita poder ser detectada e tratada com sucesso, ela continua sendo um grave problema de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento (MOHANTY, 2018; MURICY, 2015), esse protocolo tem o objetivo de alinhar literaturas e criar um fluxograma para detecção precoce e tratamento correto dos casos de sífilis congênita que não foram evitados pelo pré-natal, além de alertar sobre a gravidade da doença e a necessidade de incentivos para um pré-natal mais efetivo, com busca ativa das gestantes para rastreio da sífilis na primeira consulta pré-natal e entre 28-32 semanas e para que seja oferecido o tratamento correto e seguimento adequado das gestantes.

2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS

Na classificação estatística e internacional de doenças e problemas relacionados a saúde, reconhecida pela sigla CID-10, a sífilis congênita se encontra no A-50.0 ao A-50.9, entre os quais se diferencia a sífilis congênita precoce da tardia e a sífilis congênita não especificada, como descrito a seguir:

- A-50.0: Sífilis congênita precoce sintomática;
- A-50.1: Sífilis congênita precoce, forma latente;
- A-50.2: Sífilis congênita precoce não especificada;
- A-50.3: Oculopatia sífilítica congênita tardia;
- A-50.4: Neurosífilis congênita tardia;
- A-50.5: Outras formas tardias e sintomáticas da sífilis congênita;
- A-50.6: Sífilis congênita tardia latente;
- A-50.7: Sífilis congênita tardia não especificada;
- A-50.9: Sífilis congênita não especificada.

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sífilis congênita é mais complexo do que o diagnóstico da sífilis em gestantes, visto que cerca de 50–70% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento. A recomendação do Ministério da Saúde é que o diagnóstico dos recém-nascidos seja feito com base na investigação clínica e laboratorial da mãe, no exame físico da criança e em uma série de resultados de exames, incluindo estudos de imagem. (BRASIL, 2006; CARDOSO, 2018; CIARLINI, 2017)

A sífilis congênita é uma infecção que ocorre pela disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante para o feto, por meio da placenta, em qualquer fase da gestação. Quando a infecção materna não for tratada, ou principalmente quando ela é recente, com menos de 1 ano de duração e VDRL > 1:8, a evolução da gestação pode ser gravemente afetada em 70 a 100% dos casos, ocorrendo abortamento, óbito fetal, hidropsia não imune, parto prematuro e morte perinatal. Os desfechos adversos citados, quando a infecção materna tem mais de um ano de duração, ocorrem em 20-40% dos casos. (CIARLINI, 2017; CHOWDHARY, 2014)

Nenhum recém-nascido deve deixar o hospital sem o conhecimento do resultado de um teste não treponêmico materno colhido no momento do parto. (CIARLINI, 2017) Os testes não treponêmicos usados para triagem sorológica da sífilis materna são o VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*), sendo o VDRL mais amplamente disponível no Brasil. Ambos têm alta sensibilidade (RPR – 86 a 100% e VDRL – 78 a 100%), são de técnica simples, rápida, de baixo custo e a possibilidade de titulação, o que permite o acompanhamento do tratamento. As principais desvantagens dizem respeito aos resultados falso-positivos, que podem ocorrer por reações cruzadas com outras infecções treponêmicas ou outras doenças tais como lúpus, artrite reumatoide e hanseníase; e os resultados falso-negativos, que podem ser devido ao excesso de anticorpos, fenômeno conhecido como efeito prozona. Pode haver ainda uma diminuição da sensibilidade nos estágios primário e tardio da doença. O resultado do VDRL é descrito qualitativamente, em reagente ou não reagente e quantitativamente, segundo as titulações apresentadas, sendo operador-dependente. Mesmo sem tratamento, o VDRL apresenta queda progressiva dos títulos aos longo dos anos; com a instituição do tratamento há queda que tende à negatificação, podendo, entretanto, manter-se reagente, mesmo após a cura da infecção, o que é chamado de cicatriz sorológica. (BRASIL, 2006)

O teste não treponêmico deve ser realizado no sangue do recém-nascido, evitando-se o sangue do cordão umbilical. Os recém-nascidos de mães com sífilis, mesmo os não infectados podem apresentar anticorpos maternos transferidos passivamente através da placenta. Um

resultado reagente em criança menor de 18 meses de idade só tem significado clínico quando o título encontrado for duas vezes maior que o título encontrado na amostra materna e deve ser confirmado com uma segunda amostra coletada na criança. Em recém-nascido que apresente resultado não reagente nos testes, se a suspeita da ocorrência de sífilis persistir, o VDRL deve ser repetido com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, devido à possibilidade de ainda ocorrer soroconversão, interrompendo o seguimento após dois exames não-treponêmicos consecutivos negativos. Na dúvida ou impossibilidade de seguimento, o recém-nascido deve ser adequadamente tratado. (BRASIL, 2015)

Em síntese, segundo as Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita, publicado em 2006 pelo Ministério da saúde, o exame não treponêmico VDRL serve para:

- “a) Realizar triagem dos recém-nascidos possivelmente infectados, filhos de mães com teste não-treponêmico reagente na gravidez ou parto, para que sejam investigados com exames complementares.
- b) Permitir o seguimento do recém-nascido com suspeita de infecção. Caso os títulos diminuam até a negatificação, conclui-se que são anticorpos passivos maternos e não houve sífilis congênita. Caso os títulos permaneçam reagentes até o terceiro mês de vida, a criança deverá ser tratada, pois após esse período as seqüelas começam a se instalar.
- c) Comparar os títulos com o da mãe (se o título for maior do que o da mãe é uma forte evidência de infecção congênita por sífilis).
- d) Seguimento de recém-nascido tratado. Os títulos deverão diminuir até a negatificação, que pode ocorrer até o fim do segundo ano nos infectados.” (BRASIL, 2006, p.21)

Na gestante o VDRL deve ser realizado na primeira consulta de pré-natal, entre 28 e 32 semanas e no momento do parto. (SARACENI, 2017) Quando o exame for reativo, é recomendado que se faça um teste treponêmico tanto na gestante quanto em seu parceiro, o qual se for negativo descarta a hipótese de sífilis e se considera a possibilidade de uma reação cruzada pela gravidez ou por alguma infecção. A confirmação pelo teste treponêmico é importante, tendo em vista que títulos baixos de VDRL (<1:8) podem representar aumento inespecífico associado à gestação, cicatriz sorológica ou reação cruzada por alguma infecção, como dito anteriormente, mas pode também ser uma sífilis latente ou uma reinfecção. (BRASIL, 2006; CARDOSO, 2018; CIARLINI, 2017)

Atualmente, os testes treponêmicos disponíveis incluem teste de hemaglutinação (TPHA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs), ELISA e os testes imunocromatográficos (testes rápidos). (CARDOSO, 2018) Esses testes são qualitativos para detecção de anticorpos antitreponêmicos específicos, e são úteis para a confirmação do diagnóstico de sífilis, permitindo a exclusão dos resultados falso-positivos dos testes não-treponêmicos, tendo em vista sua alta especificidade (TPHA – 85% a 100%; FTA-Abs – 70%

a 100%; ELISA – 82% a 100%). (BRASIL, 2015; BRASIL, 2006) Se o exame treponêmico for negativo, não é necessária qualquer conduta. (CIARLINI, 2017) Uma vez que esses anticorpos tenham sido detectados, os testes permanecem positivos para o resto da vida, mesmo após tratamento adequado, com raras exceções, nas quais a intervenção terapêutica ocorreu no início da sífilis primária. No recém-nascido, porém, esses testes são de uso limitado, visto que os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária, sendo apenas significativos em maiores de 18 meses, quando os anticorpos maternos já terão desaparecido da circulação sanguínea da criança e o resultado reagente do teste treponêmico confirmará a infecção. (BRASIL, 2015)

Afim de definir o diagnóstico de sífilis congênita, recomenda-se, ainda que sejam realizados exames complementares, como hemograma com plaquetas, perfil hepático, eletrólitos, avaliação neurológica incluindo punção líquórica e ultrassom de SNC, radiografia de ossos longos, avaliação oftalmológica e audiológica. (BRASIL, 2015; CIARLINI, 2017) Caso não haja contraindicações, recomenda-se realizar punção lombar para a coleta de líquido com o objetivo de avaliar a celularidade, o perfil proteico e o VDRL, em todos os casos de sífilis em crianças, para a exclusão do diagnóstico de neurosífilis. A presença de mais de 25 leucócitos/mm³, níveis superiores a 150mg/dL de proteínas e VDRL reagente no líquido de um recém-nascido corroboram o diagnóstico de neurosífilis. Se o exame do líquido for realizado com mais de 28 dias de vida, os parâmetros para diagnóstico da neurosífilis, se alteram e são: mais de 5 leucócitos/mm³, níveis superiores a 40mg/dL de proteínas e VDRL reagente. (BRASIL, 2015; BRASIL, 2006)

A avaliação radiológica com alterações indicativas de envolvimento de metafise e diáfise dos ossos longos (tíbia, fêmur e úmero) são encontradas em 75 a 100% das crianças com evidências clínicas de sífilis congênita recente, incluindo osteocondrite, osteíte e periostite. Entretanto, a sensibilidade é ainda desconhecida em crianças assintomáticas, mas se justifica a realização do exame radiológico visto que entre 4 a 20% dos recém-nascidos assintomáticos infectados, as imagens representam a única alteração. (BRASIL, 2006)

Tendo em vista a impossibilidade de isolamento do *T. pallidum* a partir de culturas, a pesquisa do material coletado de lesão cutâneo-mucosa, de biópsia ou necropsia, assim como de placenta e cordão umbilical é um procedimento útil. A pesquisa do *T. pallidum* com exame direto em campo escuro (sensibilidade de 74 a 86%) em material coletado de lesão cutâneo-mucosa e de mucosa nasal é útil para diagnosticar a infecção, embora a solicitação desse exame não seja prática comum nos serviços que atendem recém-nascidos. A pesquisa em campo escuro só pode ser feita com amostras frescas que permitem a visualização de treponemas vivos e

móveis. Em amostras de biópsia ou necrópsia, pelo treponema estar morto, podem ser usadas colorações especiais ou técnicas de imuno-histoquímica, que permitem a sua visualização. (BRASIL, 2015; BRASIL, 2006)

O Ministério da Saúde elaborou dois critérios diagnósticos de sífilis congênita. O primeiro inclui uma ampla definição de caso, baseada em investigações epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas; o critério epidemiológico inclui, principalmente, o tratamento materno durante a gestação e visa abranger o maior número de recém-nascidos considerados de risco, a fim de indicar o tratamento. O outro critério estabelece o diagnóstico em crianças durante o acompanhamento clínico e laboratorial até os 18 meses de idade. (FELIZ, 2016)

A síndrome clínica da sífilis congênita pode ser dividida em dois estágios, precoce e tardia. A precoce surge até o segundo ano de vida, entretanto o diagnóstico na criança é um processo complexo, visto que mais da metade de todas as crianças são assintomáticas ao nascimento. Sendo assim, ressalta-se que a base para o diagnóstico da criança deve ser uma associação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Erupções bolhosas palmo plantares é um dos sinais mais característicos, embora atualmente seja raramente visto. As principais características clínicas são a prematuridade, baixo peso ao nascer, e excluídas outras causas: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como o pênfigo palmo-plantar e o condiloma plano), periostite, osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo de imagem), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada (principalmente epitrocLEAR), petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite. Entre as alterações laboratoriais podem ser citadas anemia, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia. (BRASIL, 2006; LEE, 2014; KLIEGMAN, 2017)

As manifestações clínicas em recém-nascidos são geralmente tardias, podendo ocorrer meses ou anos mais tarde. (MURICY, 2015) A síndrome clínica da sífilis congênita tardia surge após o segundo ano de vida, ocorrendo em aproximadamente 40% das crianças não tratadas, e deve-se estar atento na investigação para a possibilidade de a criança ter sido exposta ao *T. pallidum* por meio de exposição sexual. As principais características clínicas incluem a tríade de Hutchinson, caracterizada por dentes de Hutchinson (que são incisivos centrais entalhados em forma de pino), ceratite intersticial e surdez neurológica. Além de tibia em “Lâmina de Sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, molares em “amora” (molares multicúspides), rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, e

dificuldade no aprendizado. Os dentes decíduos têm um risco aumentado de cárie dentária. (BRASIL, 2006; CHOWDHARY, 2014; FELIZ, 2016; KLIEGMAN, 2017; COOPER, 2016)

Em menores de seis meses o diagnóstico definitivo de sífilis congênita é estabelecido por meio da avaliação da história clínico-epidemiológica da mãe (incluindo avaliação de adequação, ou não, de tratamento específico) e de exames complementares (laboratoriais e de imagem) na criança que possibilitam a classificação final do caso e a instituição adequada da antibioticoterapia. Nas situações em que a avaliação complementar da criança não for possível, em função da grande importância epidemiológica desta condição, esta criança deve, necessariamente, ser tratada e acompanhada clinicamente, baseado na história clínico-epidemiológica da mãe e no diagnóstico clínico presuntivo quando a criança apresentar sinais e/ou sintomas. (BRASIL, 2006)

Em suma, é preconizado realizar VDRL em amostra de sangue periférico em todos os recém-nascidos cujas mães apresentaram VDRL reagente durante a gestação ou parto ou em suspeita clínica de sífilis congênita. Lembrando que o sangue do cordão umbilical não deve ser utilizado para fins de diagnóstico sorológico devido à presença de sangue materno e ocorrência de atividade hemolítica, o que pode determinar um resultado falso-negativo. Realizar, também, em todos os recém-nascidos com VDRL reagente ou suspeita clínica de sífilis congênita ou ausência de tratamento materno adequado, exame radiológico de ossos longos, hemograma e análise do líquido. E, por fim, disponibilizar o tratamento imediato para os casos detectados de sífilis materna, incluindo o parceiro sexual. (BRASIL, 2006)

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A sífilis congênita é uma doença de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica, a portaria que identifica é a 542 de 22 de dezembro de 1986, inclusive de casos de aborto e natimorto por sífilis, incluídos na portaria 2325 de 8 de dezembro de 2003. Inclui-se como sífilis congênita quatro situações. Primeira: toda criança, ou aborto, ou natimorto de mãe com evidência clínica para sífilis e/ou com sorologia não-treponêmica reagente para sífilis com qualquer titulação, na ausência de teste confirmatório treponêmico realizada no pré-natal ou no momento do parto ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado. Segunda: todo indivíduo com menos de 13 anos de idade com titulações ascendentes do teste não-treponêmico e/ou testes não-treponêmicos reagentes após seis meses de idade, excetuando-se as situações de seguimento terapêutico; e/ou testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade; e/ou títulos em teste não-treponêmico maiores que os títulos maternos. Em caso de evidência sorológica deve-se afastar a possibilidade de sífilis adquirida. Terceira: todo indivíduo com menos de 13 anos com teste não treponêmico reagente e evidência clínica ou do líquido cefalorraquidiano ou de exame radiológico de sífilis congênita. Quarta: qualquer evidência de infecção pelo *T. pallidum* na placenta, cordão umbilical, ou em tecidos da criança, produto de aborto ou natimorto, por meio de exames microbiológicos. (BRASIL, 2006; LAFETÁ, 2016)

5 CASOS ESPECIAIS

Define-se natimorto por sífilis todo feto morto, após a 22ª semana de gestação ou com peso igual ou superior a 500 gramas, cuja mãe portadora de sífilis não foi tratada ou foi inadequadamente tratada. Assim, como no caso de aborto por sífilis, porém nesse caso, a perda gestacional ocorre antes de 22 semanas de gestação, ou com peso inferior a 500 gramas. (BRASIL, 2006)

6 TRATAMENTO

É de suma importância identificar precocemente as gestantes infectadas, e fornecer o tratamento oportuno para a prevenção da sífilis congênita. Em locais onde o acompanhamento é incerto ou difícil, o teste rápido de sífilis deve ser feito na primeira consulta pré-natal para que as mulheres sejam tratadas no local e sem demora. Além disso, o teste sorológico e o tratamento presuntivo do parceiro sexual são essenciais para prevenir a reinfeção e a transmissão para o feto. No Brasil, estima-se que apenas cerca de 12% dos parceiros sexuais receberam tratamento para sífilis, certamente um fracasso da infraestrutura de saúde pública, já que o rastreamento e tratamento de contato é o principal método de controle da transmissão da sífilis nas comunidades. (COOPER, 2016)

A penicilina G é o único agente antimicrobiano efetivo conhecido para prevenir a transmissão vertical da sífilis e tratar a infecção fetal. As gestantes devem receber o regime de penicilina apropriado para o estágio da infecção, e se qualquer dose de terapia for perdida, o ciclo completo da terapia deve ser repetido. Quando o estágio da sífilis é indefinido ou quando não é possível obter informações sobre tratamento prévio, o mesmo tratamento utilizado para sífilis tardia terciária ou latente deve ser administrado. As que tiverem história de alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina. (COOPER, 2016; CARDOSO, 2018) Na impossibilidade da dessensibilização, deverão ser tratadas com eritromicina 500mg, por via oral, de 6 em 6 horas durante 15 dias, para a sífilis recente, ou durante 30 dias, para a sífilis tardia, entretanto, essa gestante não será adequadamente tratada para fins de transmissão fetal, sendo obrigatória a investigação e o tratamento adequado da criança após seu nascimento. (BRASIL, 2006)

Considera-se um tratamento adequado da gestante quando ele é realizado com penicilina, concluído pelo menos 4 semanas antes do parto, com dose da medicação conforme o estágio da doença e o parceiro sexual tenha sido devidamente tratado. Sendo assim, é extremamente comum o tratamento inadequado das gestantes, principalmente pela falta do tratamento do parceiro. (LAFETÁ, 2016; CIARLINI, 2017; BRASIL, 2006) Considera-se o tratamento como inadequado quando for utilizado qualquer medicamento que não a penicilina e/ou quando o tratamento foi incompleto e/ou quando foi utilizado nos últimos 30 dias antes do parto e/ou quando não houve queda nos títulos de VDRL materno após o tratamento. (CIARLINI, 2017; BRASIL, 2006)

De uma forma geral, a sífilis primária é caracterizada por um cancro duro, que pode passar despercebido na mulher quando localizado na parte interna da genitália feminina, associado ou não à adenopatia satélite. Já a sífilis secundária apresenta lesões cutâneo-mucosas

generalizadas e poliadenopatia. E por fim a sífilis terciária, se caracteriza por lesões cutâneo-mucosas, alterações neurológicas, alterações cardiovasculares e alterações ósteo-articulares. (BRASIL, 2006) Acredita-se que a grande maioria dos diagnósticos em gestantes ocorre durante a fase latente ou tardia. (CARDOSO, 2018) O tratamento imediato dos casos diagnosticados em mulheres e seus parceiros deve ser realizado. No parceiro o tratamento da sífilis deve seguir o esquema: caso a sífilis esteja na fase primária, deve ser feito 2.400.000 UI de penicilina G benzatina por via intramuscular (IM) em dose única, com 1.200.000 UI aplicados em cada glúteo. Na sífilis secundária ou assintomática com menos de um ano de evolução (latente recente), deve ser feita duas séries de penicilina G benzatina 2.400.000 UI/IM, sendo aplicados 1.200.000 UI em cada glúteo, com intervalo de uma semana entre cada série, sendo a dose total ao final do tratamento de 4.800.000 UI. Por fim, na sífilis terciária ou assintomática com mais de um ano de evolução (latente tardia) ou com duração ignorada, devem ser realizadas três séries de penicilina G benzatina 2.400.000 UI/IM, sendo aplicados 1.200.000UI em cada glúteo, com intervalo de uma semana entre cada série, tendo como dose total ao final do tratamento 7.200.000 UI. (BRASIL, 2006)

Após o tratamento adequado, os títulos do VDRL na sífilis primária e secundária devem declinar cerca de quatro vezes após três a seis meses e oito vezes após seis a 12 meses, com níveis não-reativos após 12 meses do tratamento. Na infecção latente precoce, a queda de quatro vezes no título ocorre, geralmente, após um ano. Pacientes tratados no estágio latente tardio ou que tiveram múltiplos episódios de sífilis podem mostrar um declínio mais gradual dos títulos. (BRASIL, 2006)

Após realizar o VDRL na gestante, na ausência de um teste confirmatório, considerar para o diagnóstico as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, desde que não-tratadas anteriormente de forma adequada, e fornecer o tratamento adequado. Nas gestantes na sífilis primária, é recomendado uma série de 2.400.000 UI de penicilina G benzatina em dose única, com 1.200.00 UI aplicados em cada glúteo. Se a gestante for estadiada com sífilis secundária ou latente com menos de um ano de evolução, devem ser feitas duas séries de 2.400.00 UI/IM, sendo aplicado em cada glúteo 1.200.00UI, com intervalo de uma semana entre as séries, sendo a dose total de 4.800.000 UI. No caso de sífilis terciária ou com mais de um ano de evolução ou com duração ignorada, devem ser feitas três séries de 2.400.00 UI/IM, sendo aplicadas 1.200.000 UI em cada glúteo, com intervalo de uma semana entre as séries e a dose total final de 7.200.000 UI. Após o primeiro VDRL positivo e a instituição do tratamento, deve ser realizado um VDRL mensal para controle de cura. Se considera resposta adequada ao tratamento o declínio dos títulos. A elevação dos títulos em quatro ou mais vezes, por exemplo

de 1:2 para 1:8, acima do último VDRL realizado, justifica um novo tratamento, mesmo na ausência de sinais ou sintomas específicos de sífilis e deve-se verificar se o tratamento do parceiro foi realizado. Além disso, se houver um intervalo maior do que 7 dias entre as séries, ou interrupção do tratamento, é recomendado reiniciá-lo. (BRASIL, 2006; CIARLINI, 2017)

Mulheres grávidas com diagnóstico de sífilis com titulações elevadas ou tratadas ao final do segundo ou no terceiro trimestre devem realizar uma ultrassonografia obstétrica para avaliação do feto. Nos casos em que houver sinais de sífilis congênita ao ultrassom, a gestante deve ser hospitalizada para realizar monitorização dela e do feto durante as primeiras 24 horas de tratamento, que pode desencadear contrações uterinas transitórias, redução dos movimentos fetais, trabalho de parto prematuro, sofrimento fetal e morte fetal. (BRASIL, 2006)

Após o nascimento, o tratamento da sífilis congênita no período neonatal se dá de acordo com a situação clínico-laboratorial da mãe e tem vários esquemas propostos, sempre tendo como primeira opção a penicilina. (CIARLINI, 2017; BRASIL, 2006) Todos os recém-nascidos de mães com diagnóstico de sífilis na gestação ou no parto, ou na suspeita clínica de sífilis congênita, devem realizar a investigação para sífilis congênita, mesmo nos casos de mães adequadamente tratadas, devido à possibilidade de falha terapêutica durante a gestação, que pode ocorrer em cerca de 14% dos casos. (BRASIL, 2015)

Para o tratamento de todos os recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independente do resultado do VDRL ou outro teste não-treponêmico do recém-nascido, realizar hemograma, radiografia de ossos longos e punção lombar (na impossibilidade da realização desse exame, tratar como neurosífilis), além de outros exames, quando houver indicação clínica. Existem três possibilidades: primeira: presença de alterações clínicas e/ou imunológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas, nesse caso o esquema proposto é com penicilina cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, durante 10 dias. E como opção, pode ser usada a penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, via intramuscular, durante 10 dias. Segunda: presença de alteração liquórica, nesse caso o tratamento deve ser feito com penicilina cristalina na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas, nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, até completar 10 dias de tratamento. Terceira: há ausência de alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou liquóricas, e teste não treponêmico não reagente, sendo assim, o tratamento deve ser feito com penicilina G benzatina em dose única de 50.000 UI/kg via intramuscular. Nesse caso o acompanhamento é obrigatório, incluindo seguimento com VDRL ou outro teste não treponêmico sérico após a conclusão do

tratamento. Nos casos em que não é possível garantir que o recém-nascido será acompanhado, ele deve ser tratado com o primeiro esquema citado. (BRASIL, 2006; COOPER, 2016)

Com vistas ao tratamento de recém-nascidos de mães adequadamente tratadas se realiza o VDRL em amostra de sangue periférico do lactente; se este for reagente com titulação maior do que a materna, ou na presença de alterações clínicas, se indica a realização de hemograma, radiografia de ossos longos e análise do líquido. Nesse caso, se houver alterações clínicas e/ou radiológicas, e/ou hematológica sem alterações líquóricas, o tratamento deverá ser feito como no primeiro esquema citado: penicilina cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, durante 10 dias. E como opção, pode ser usada a penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, via intramuscular, durante 10 dias. Se houver alteração líquórica, o tratamento deverá ser feito como no segundo esquema citado: penicilina cristalina na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas, nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, até completar 10 dias de tratamento. (BRASIL, 2006)

Já nos recém-nascidos de mães adequadamente tratadas, é recomendado realizar o VDRL em amostra de sangue periférico do recém-nascido e se for assintomático e o VDRL não for reagente proceder apenas ao seguimento clínico-laboratorial. Entretanto, na impossibilidade de garantir o seguimento do recém-nascido, deve-se proceder o tratamento com penicilina G benzatina via intramuscular, em dose única de 50.000 UI/Kg. No caso de o recém-nascido ser assintomático e tiver o VDRL reagente, com título igual ou menor que o materno acompanhar clinicamente. Porém, na impossibilidade do seguimento, deve-se investigar e tratar com o primeiro esquema citado, se não houver alterações líquóricas ou com o segundo esquema citado, caso apareçam alterações no líquido. (BRASIL, 2006)

Crianças com mais de 28 dias de vida, e com quadro clínico e imunológico sugestivo de sífilis congênita devem ser cuidadosamente investigadas. Sendo o diagnóstico confirmado, deve-se proceder ao tratamento, observando-se o intervalo das aplicações que, para a penicilina cristalina deve ser de 4 em 4 horas, e para a penicilina G procaína de 12 em 12 horas, mantendo-se os mesmos esquemas de doses recomendados acima. (BRASIL, 2006; BRASIL, 2015)

A penicilina benzatina não promove níveis treponemicidas no líquido cefalorraquidiano, sendo nesses casos utilizada a penicilina cristalina. Sendo válido ressaltar, que em qualquer dos esquemas de tratamento, se mais de um dia de tratamento for perdido, todo ele deve ser reiniciado. (CIARLINI, 2017)

Na indisponibilidade da penicilina, se usa como opção terapêutica a ceftriaxona 25-50mg/kg/dia endovenosa ou intramuscular, por 10 a 14 dias. Porém os dados são insuficientes

com relação a efetividade do tratamento não penicilínico para sífilis congênita. Necessitando nesses casos, um acompanhamento em intervalos mais curtos (a cada 30 dias) para avaliação quanto à necessidade de retratamento devido à falha terapêutica com avaliação clínica, sorológica e do líquido. (BRASIL, 2015; COOPER, 2016)

Um estudo publicado em 2017 por Saraceni e colaboradores, mostrou que na avaliação dos casos de sífilis congênita notificados, a punção lombar para avaliação líquórica foi realizada em apenas 62,6% dos lactentes investigados, mesmo sabendo-se que este exame é mandatório para a escolha entre penicilina procaína IM ou penicilina cristalina EV. Sendo a proporção de recém-nascidos sem exame de líquido tratada com penicilina cristalina corretamente de 59,1%, reforçando a tese do desconhecimento de protocolos clínicos. (SARACENI, 2017)

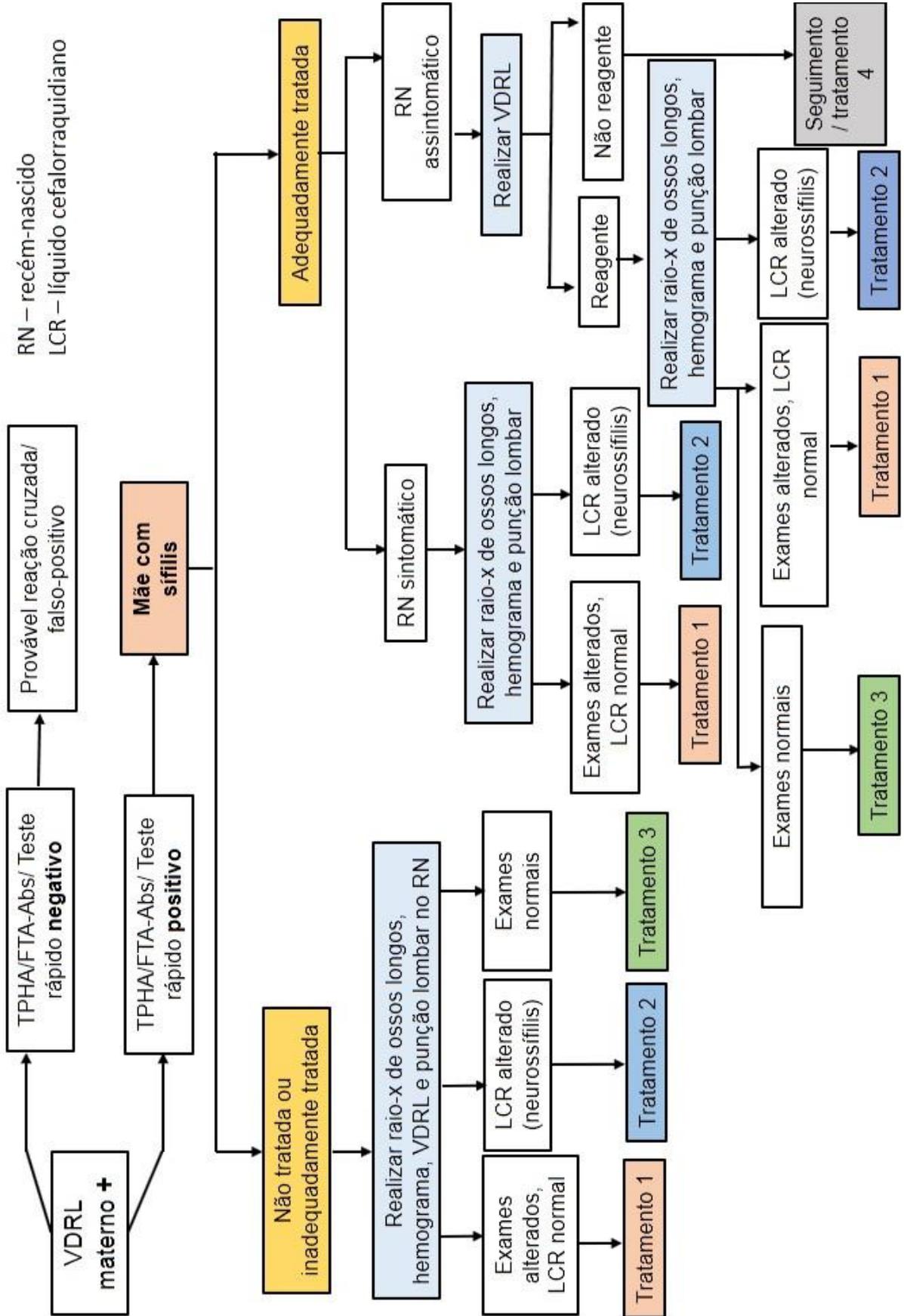
O acompanhamento é imprescindível e deve ser realizado na puericultura para a detecção de sinais e sintomas clínicos. Sendo papel do pediatra, antes da alta hospitalar, esclarecer a mãe sobre os riscos da não identificação da criança caso esta tenha sífilis. Sequelas, principalmente surdez e déficit de aprendizagem, são sutis, mas podem se apresentar de forma irreversível, no futuro. (BRASIL, 2006).

7 MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O seguimento do recém-nascido exposto à sífilis durante a gestação não está em conformidade com as metas recomendadas pelo Ministério da Saúde, pois a proporção de crianças expostas à sífilis que tiveram o seguimento descontinuado foi de 63,8%. Os fatores associados ao abandono do seguimento foram mães com idade superior a 30 anos, mães com três ou mais filhos, e ausência de coinfeção com HIV e /ou hepatite viral. Tendo isso em mente, para garantir o acompanhamento das crianças expostas, não basta considerar as necessidades médicas da criança, também é necessário atender às necessidades das famílias. É importante monitorar essas crianças a partir do desenvolvimento de estratégias para promover o vínculo com as famílias, melhorando a adesão ao seguimento e, principalmente, fornecendo atendimento multidisciplinar quando necessário. (FELIZ, 2016)

O seguimento pediátrico deverá ser realizado com consultas mensais até o sexto mês de vida e, em seguida a cada dois meses até o primeiro ano; realização de VDRL trimestral (com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses) interrompendo o seguimento com dois exames consecutivos de VDRL negativos; exame do líquido a cada seis meses até a normalização do mesmo, caso haja alterações persistentes, se indica reavaliação clínica e laboratorial completa e retratamento. Acompanhamento especializado, oftalmológico, neurológico e audiológico a cada seis meses por dois anos. Realizar FTA-Abs ou TPHA para sífilis após os 18 meses para a confirmação do caso. Caso sejam observados sinais clínicos compatíveis com sífilis congênita, deve-se repetir os exames sorológicos, ainda que não esteja no momento previsto acima. Diante da elevação do título sorológico ou da sua não negatificação até os 18 meses de idade, reinvestigar o paciente e proceder o tratamento. Nos casos de crianças tratadas de forma inadequada, quanto à dose e/ou tempo do tratamento preconizado, deve-se convocar a criança para reavaliação clínico-laboratorial e reiniciar o tratamento, obedecendo aos esquemas anteriormente descritos. (LAFETÁ, 2016; BRASIL, 2006; BRASIL, 2015)

8 FLUXOGRAMA



Tratamento 1: Penicilina cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, até completar 10 dias **OU** Penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, via intramuscular, durante 10 dias.

Tratamento 2: Penicilina cristalina na dose de 50.000 UI/kg/dose, via endovenosa, a cada 12 horas, nos primeiros 7 dias de vida e após a cada 8 horas, até completar 10 dias de tratamento.

Tratamento 3: Penicilina G benzatina em dose única de 50.000 UI/kg via intramuscular e realizar o seguimento. Caso o seguimento não seja viável, realizar tratamento 1.

Tratamento 4: na impossibilidade de garantir o seguimento do recém-nascido, deve-se proceder o tratamento com penicilina G benzatina via intramuscular, em dose única de 50.000 UI/Kg.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS, 2ª ed-Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006. 72 p.

BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. 122 p.

CARDOSO, Ana Rita Paulo et al. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita entre 2008 e 2010 em Fortaleza, Estado do Ceará, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 563-574, fevereiro de 2018.

CERQUEIRA, Luciane Rodrigues Pedreira de et al. A magnitude da sífilis: da prevalência à transmissão vertical. **Rev. Inst. Med. trop. São Paulo**, São Paulo, v. 59, e78, 2017.

CHOWDHARY, Nagalakshmi et al. Early detection of congenital syphilis. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 32, n. 4, p. 333, 2014.

CIARLINI, Nerci de Sá Cavalcante. **Sífilis Congênita**. 2. ed. [s. L.]: Ebsersh, 2017. 4 p.

COOPER, Joshua M et al. “In time: the persistence of congenital syphilis in Brazil - More progress needed! Em tempo: a persistência da sífilis congênita no Brasil - Mais avanços são necessários!” **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, vol. 34, n. 3, p. 251-253, 2016.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; LEAL, Maria do Carmo. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical: dados do estudo Birth in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, e00082415, 2016.

FELIZ, Marjorie Cristiane et al. Adesão ao acompanhamento do recém-nascido exposto à sífilis e fatores associados à perda de seguimento. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, v. 19, n. 4, p. 727-739, dezembro de 2016.

KLIEGMAN, R. et al. Nelson Tratado de Pediatria. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 3568p.

LAFETA, Kátia Regina Gandra et al. Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 19, n. 1, p. 63-74, Mar. 2016.

LEAL, Maria do Carmo et al. Saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil nos 30 anos desde a criação do Sistema Único de Saúde (SUS). **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1915-1928, junho de 2018.

LEE, Sang Hee; KIM, Jong Hoon; KIM, Soo-Chan. Early congenital syphilis presenting with vesicobullous eruptions beyond palmoplantar regions. **Acta dermato-venereologica**, v. 94, n. 3, p. 321-322, 2014.

MAGALHÃES, Magda et al. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Reality in a Portuguese Central University Hospital. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 39, n. 06, p. 265-272, 2017.

MOHANTY, Srujana; SOM, Tapas; PRAHARAJ, Ashok K. The continuing scourge of congenital syphilis in the face of declining seropositivity: A challenge to control efforts. **Indian J Med Microbiol**, v. 36, p. 295-297, 2018.

MURICY, Carmen Lucia; PINTO JUNIOR, Vitor Laerte. Sífilis congênita e materna na capital do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 48, n. 2, p. 216-219, abril de 2015.

SARACENI, Valeria et al. Epidemiological surveillance of vertical transmission of syphilis: data from six federal units in Brazil/Vigilancia epidemiologica da transmissao vertical da sifilis: dados de seis unidades federativas no Brasil/Vigilancia epidemiologica de la transmission vertical de la sifilis: datos de seis unidades federativas de Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 41, n. 3, 2017.

SLUTSKER, Jennifer Sanderson; HENNESSY, Robin R.; SCHILLINGER, Julia A. Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases—New York City, 2010–2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 39, p. 1088, 2018.

WIJESOORIYA, N. Saman et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. **The Lancet Global health**, v. 4, n. 8, p. 525-533, 2016.