

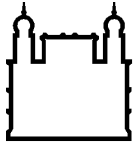
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO
POR SIFÍLIS EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO
HIV NO RIO DE JANEIRO

ADRIANA FERREIRA MEDEIROS

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

ADRIANA FERREIRA MEDEIROS

Prevalência e fatores de risco associados à infecção por sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em MEDICINA TROPICAL

Orientadores: Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto
Profa. Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa

RIO DE JANEIRO
Fevereiro de 2019

Ferreira Medeiros, Adriana.

Prevalência e fatores de risco associados á infecção por Sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro / Adriana Ferreira Medeiros. - Rio de Janeiro, 2019.

xvi ,82f f.; il.

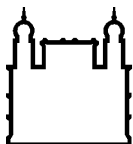
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2019.

Orientador: José Henrique da Silva Pilotto.

Co-orientadora: Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvea.

Bibliografia: f. 64-76

1. Sífilis. 2. HIV. 3. Gestante. 4. Prevalência. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

ADRIANA FERREIRA MEDEIROS

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR
SÍFILIS EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS
PELO HIV NO RIO DE JANEIRO**

ORIENTADORES: Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto
Profa. Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Profa. Dra. Claudia Teresa Vieira de Souza – Presidente (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fiocruz)

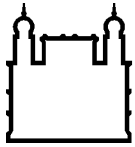
Prof. Dr. Esaú Custódio João Filho (Hospital Federal dos Servidores do Estado)

Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra (Instituto Nacional de infectologia Evandro Chagas-Fiocruz)

Profa. Dra. Maria de Lourdes Benamor Teixeira - Revisora (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fiocruz)

Profa. Dra. Dalziza Victalina de Almeida (Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz)

Rio de Janeiro, 27 de fevereiro de 2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Anexar a cópia da Ata que será entregue pela SEAC já assinada

À minha mãe Arethusa, grande amiga e
companheira na longa estrada da vida.
Por todo amor e dedicação à nossa
família.

Ao meu pai Jorge Medeiros (*in
memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto, pelas orientações para o desenvolvimento e conclusão deste estudo.

À Prof.^a Dr.^a Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa pela amizade, pelos ensinamentos e incentivo, sem os quais não seria possível finalizar essa importante etapa da minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Esaú Custódio João Filho pela oportunidade de integrar o Ambulatório de Prevenção da Transmissão Materno-fetal do HIV do Serviço de DIP/HFSE e pelos ensinamentos recebidos.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Benamor Teixeira, pela contribuição fundamental na análise estatística e revisão da dissertação.

À minha irmã Mildred, por toda a ajuda e companheirismo nesses 2 anos de trabalho árduo.

Aos meus irmãos Ephraim e Erik pela amizade e pelo estímulo no desenvolvimento dos meus projetos de vida.

Às gestantes do Ambulatório de Pesquisa Clínica do DIP/UMF.

À equipe do Ambulatório de Pesquisa Clínica do DIP/UMF e do Ambulatório do DIP/HFSE, em especial às colegas obstetras Camile Braga e Patrícia Amorim, pela valiosa contribuição para esse trabalho.

À colega e amiga Simone de Souza Soares pela amizade, incentivo e por suprir minhas ausências no Serviço, sem as quais não teria sido possível o desenvolvimento e a conclusão do estudo.

Às funcionárias do Ambulatório de Pesquisa Clínica do DIP/UMF e do Serviço de DIP/HFSE, Clênia Jardim Soares, Taynná Figueiredo e Soraia Nogueira pela ajuda em etapas importantes do projeto.

Aos colegas e amigos Elisangela Martins de Lima e Marcos Davi Gomes de Sousa pelo incentivo para iniciar o mestrado e durante toda jornada.

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do IOC-FIOCRUZ e às colegas da turma DIP 2017 Raquel Cristina Maia e Viviane Meyer.

Se cada um de nós se colocar como observador distante da vida, concluirá que ela é deslumbrante. Mas para cada indivíduo, de qualquer espécie, a vida representa uma luta permanente. E é uma luta *fascinante*...

Davi Pereira Neves



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR SÍFILIS EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV NO RIO DE JANEIRO

RESUMO

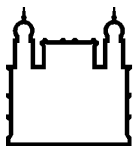
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Adriana Ferreira Medeiros

Nos últimos anos tem sido observado um aumento das notificações de casos de sífilis em gestantes e de doença congênita. Por se tratar de uma infecção sexualmente transmissível (IST), a sífilis pode estar associada a outros agentes transmitidos por via sexual, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Paralelamente a coinfeção HIV/sífilis em gestantes pode facilitar a transmissão do HIV para o feto. Apesar da melhoria no acesso ao atendimento pré-natal após a implantação da Rede Cegonha pelo Ministério da Saúde, a sífilis persiste como problema de saúde pública e a identificação dos fatores de risco e da prevalência da infecção por sífilis em gestantes portadoras do HIV é fundamental para o desenvolvimento de políticas públicas da saúde da mulher e para implementação de estratégias preventivas, visando uma melhoria da qualidade de assistência pré-natal. Nesse contexto, o objetivo principal do estudo foi descrever a prevalência e os fatores associados à infecção por sífilis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em uma coorte no Rio de Janeiro, e descrever os desfechos obstétricos e neonatais associados à infecção por sífilis nessa população. Foi realizado um estudo transversal e a coleta de dados foi efetuada em base de dados onde são armazenadas informações de uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV, acompanhada no pré-natal em um Centro de Prevenção da Transmissão Materno-fetal do HIV. As variáveis que apresentaram significância na análise univariada ($p < 0.10$) e as variáveis descritas na literatura como preditoras foram incluídas na análise multivariada, permanecendo no modelo as variáveis com significância estatística ($p < 0.05$).

Foram incluídas 1024 gestantes, acompanhadas entre janeiro de 2012 a dezembro de 2016. A taxa de prevalência de sífilis nessa população foi de 14,4%. Ter o conhecimento do diagnóstico da infecção pelo HIV antes do início da gestação atual foi um fator protetor para a infecção por sífilis. O nível de escolaridade também apresentou significância estatística no modelo multivariado, sendo à infecção por sífilis associada a um menor tempo de estudo. Dentre as gestantes com sífilis na gestação, 83 recém-natos foram diagnosticados com sífilis congênita. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de sífilis congênita nas diferentes faixas de linfócitos T CD4+ materno.

Palavras – Chave: Sífilis; HIV; Gestante; Prevalência



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALENCE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH SYPHILLIS IN A HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN COHORT IN RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Adriana Ferreira Medeiros

In recent years, there has been an increase in reports of syphilis in pregnant women and congenital syphilis. Because it is a sexually transmitted infection (STI), syphilis may be associated with other sexually transmitted agents, such as Human Immunodeficiency Virus (HIV). In parallel, HIV/syphilis coinfection in pregnant women may facilitate the HIV vertical transmission to the fetus. Despite the improved access to prenatal care after the implementation of the Rede Cegonha by the Ministry of Health, syphilis persists as a public health burden and identification of risk factors and the prevalence of syphilis infection in HIV-infected pregnant women is essential for the development of public policies on women's health and for the implementation of preventive strategies aimed at improving the quality of prenatal care. In this context, the main goal of the study was to describe the prevalence and factors associated with syphilis infection in HIV-infected pregnant women followed in a cohort in Rio de Janeiro, and to describe the obstetric and neonatal outcomes associated with syphilis infection in this population. A cross-sectional study was conducted in which data were collected from a cohort of HIV-infected pregnant women, followed up at prenatal care at a Center for HIV Prevention of Mother-to-Child Transmission. The variables identified as statistically significant in the univariate analysis ($p < 0.10$) and the variables previously described in the literature as predictors were included in the multivariate analysis, remaining in the model the variables with statistical significance ($p < 0.05$).

A total of 1024 pregnant women were included, followed between January 2012 and December 2016. The prevalence rate of syphilis in this population was 14.4%. Being aware of the diagnosis of HIV infection before the start of current gestation was a protective factor for syphilis infection. The schooling level was also statistically significant in the multivariate model, and syphilis infection was associated with less years of formal education. Among the pregnant women with syphilis during pregnancy, 83 newborns were diagnosed with congenital syphilis. There was no statistically significant difference between the occurrence of congenital syphilis in the different ranges of maternal CD4 + T lymphocytes counts.

Key words: Syphilis, HIV, Pregnancy, Prevalence

ÍNDICE

RESUMO	IX
ABSTRACT	X
1 INTRODUÇÃO.	1
1.1 Agente etiológico	7
1.2 Epidemiologia da sífilis em gestantes	8
1.3 Epidemiologia da sífilis congênita	15
1.4 Coinfecção Sífilis/HIV	16
1.5 Patogênese	19
1.6 Quadro Clínico	19
1.6.1 Sífilis primária	20
1.6.2 Sífilis secundária	21
1.6.3 Sífilis latente	24
1.6.4 Sífilis terciária	24
1.6.5 Neurosífilis	24
1.6.6 Manifestações clínicas na coinfecção sífilis e HIV	25
1.6.7 Manifestações clínicas da sífilis na gestação	25
1.6.8 Manifestações clínicas da sífilis congênita	25
1.7 Diagnóstico	27
1.7.1 Diagnóstico da sífilis na gestação	31
1.7.2 Diagnóstico da sífilis congênita	32
1.7.3 Diagnóstico laboratorial da sífilis em portadores do HIV	34
1.8 Tratamento	35
1.8.1 Tratamento da sífilis na gestação	36
1.8.2 Tratamento da sífilis congênita	37
1.8.3 Reação de Jarish-Herxheimer	37
1.8.4 Alergia à penicilina	38

2	OBJETIVOS	39
	2.1 Objetivo Geral	39
	2.2 Objetivos Específicos	39
3	MATERIAL E MÉTODOS	40
4	ASPECTOS ÉTICOS	43
5	RESULTADOS	44
6	DISCUSSÃO	57
7	CONCLUSÃO	63
8	PERSPECTIVA	63
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
10	ANEXO - PARECER DO CEP	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	<i>Treponema pallidum</i> (Microscopia eletrônica)	8
Figura 2	Taxa de detecção de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico Brasil, 2010 - 2017	9
Figura 3	Cancro duro em lábio inferior	21
Figura 4	Sífilis secundária (Lesões em palma das mãos e planta dos pés)	22
Figura 5	Sífilis maligna	23
Figura 6	Manifestações clínicas da sífilis congênita	27
Figura 7	Estágios clínicos e métodos diagnósticos de sífilis	28
Figura 8	Diagrama da população do estudo	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos com dados de prevalência de sífilis no Brasil e no mundo (população não gestante)	3
Tabela 2	Estudos com dados de prevalência de sífilis em gestantes no Brasil e no Mundo	12
Tabela 3	Estudos com dados de prevalência de sífilis em gestantes portadoras do HIV no Brasil e no Mundo	18
Tabela 4	Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE) – 2012 - 2016 (N = 1024)	47
Tabela 5	Distribuição dos casos de sífilis diagnosticados em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV segundo o trimestre da gestação - Rio de Janeiro - 2012 – 2016 (N=148)	53
Tabela 6	Tratamento para sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV com diagnóstico de sífilis na gestação – Rio de Janeiro - 2012 - 2016 (N=148)	54
Tabela 7	Tratamento dos parceiros das gestantes infectadas pelo HIV que apresentaram diagnóstico de sífilis durante a gestação – Rio de Janeiro - 2012 - 2016 (N=148)	54
Tabela 8	Desfecho das gestações atuais em relação ao diagnóstico de sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro - 2012 - 2016 - (N=1024)	55
Tabela 9	Análise de regressão logística dos fatores associados à infecção por sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE) – 2012-2016	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Sensibilidade e Especificidade dos testes não treponêmicos para a sífilis	29
Quadro 2	Resumo das recomendações de testes diagnósticos específicos na sífilis congênita	33
Quadro 3	Esquemas terapêuticos para a sífilis	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

β-HCG	β-gonadotrofina coriônica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CD4	Linfócito T CD4
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DIP	Doenças Infecto-Parasitárias
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ELISA	<i>Enzima- Linked Immunosorbent Assay</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FTAabs	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i>
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de confiança
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
IQR	Intervalo interquartil
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
ISTs	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MS	Ministério da Saúde
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PAHO	<i>Pan American Health Organization / Organização Pan – Americana de Saúde</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RN	Recém- nato

SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TARV	Terapia Antirretroviral
TP	<i>Treponema Pallidum</i>
TPHA	<i>Treponema Pallidum hemagglutination assay</i>
UI	Unidades internacionais
UMF	Unidade Materno-Fetal
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VO	Via oral
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa causada por uma espiroqueta - *Treponema Pallidum* (TP), que pode ser transmitida através da via sexual, vertical e por transfusão de sangue (Azulay et al., 2015). Era uma doença desconhecida na Europa até o final do século XV, quando ocorreu no continente uma epidemia (Carrara 1997). O termo sífilis começou a ser utilizado em 1530 no poema do médico, poeta e matemático Girolamo Fracastoro, mas seu uso tornou-se frequente apenas no século XVIII (Neto et al., 2009).

A evolução natural da doença se caracteriza por manifestações clínicas distintas intercaladas por períodos de latência sendo observadas alterações imunológicas e histológicas específicas em cada fase (Brasil, 2016c; Kasper & Fauci, 2010). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a sífilis atinja 12 milhões de pessoas em todo o mundo (Brasil, 2018a) e a estimativa global de novos casos de sífilis em 2016 foi de 6 milhões de casos (Taylor et al., 2018).

Nos últimos anos tem sido observado um aumento global no número de casos de sífilis, inclusive em gestantes. Como consequência da transmissão materno-fetal da infecção, diversos desfechos desfavoráveis são observados, tais como abortamento, morte neonatal, parto prematuro, baixo peso ao nascer além de manifestações precoces ou tardias da doença, principalmente em recém-natos de gestantes não tratadas (Brasil, 2017d; Qin et al., 2014a). Um relatório da OMS publicado em 2008, acerca da incidência e prevalência das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em adultos com idade entre 15 e 49 anos, revela que as maiores taxas de incidência e prevalência de sífilis em ambos os sexos são observadas no continente Africano, seguido do Sudeste Asiático e das Américas (WHO, 2008).

A sífilis é a infecção congênita mais comum no mundo e apresenta elevada morbimortalidade (Brasil, 2016c). Ocorre através da transmissão vertical do *T. pallidum* para o concepto. Em 2014, a OMS publicou um guia com critérios e processos para validação da eliminação da transmissão-materno fetal do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e da sífilis (WHO, 2014) e entre os anos de 2015 e 2018 validou 11 países e territórios que eliminaram a transmissão materno-fetal do *Treponema pallidum*, de acordo com os critérios estabelecidos naquele guia (Taylor

et al., 2018). O primeiro deles foi Cuba em 2015 (WHO, 2015), em seguida a Tailândia e posteriormente Belarus, Moldávia, Anguilla, Antígua e Barbuda, Bermuda, Ilhas Cayman, Montserrat, São Cristóvão e Nevis e a Malásia (Taylor et al., 2018). A experiência bem-sucedida desses países e as estratégias utilizadas para o controle desse agravo, podem auxiliar o Brasil na estruturação dos programas de controle da sífilis materna, contribuindo para a redução dos casos de sífilis congênita.

Posteriormente, em 2016 a OMS estabeleceu uma estratégia global de combate as ISTs com metas de obter até 2030 a redução (80% dos países) das taxas de sífilis congênita visando atingir taxas de incidência inferiores a 50 casos por 100.000 nascidos vivos. Com essa mesma estratégia, visa também a redução e a queda da incidência em 90% da infecção por sífilis e gonorreia entre o período de 2018 e 2030 (Regional Committe for África, 2017).

Os desafios ao combate a sífilis congênita são: a baixa testagem para sífilis no atendimento pré-natal, a indisponibilidade da penicilina benzatina em alguns países (Nurse-Findlay et al., 2017) e o baixo uso deste antimicrobiano pelos profissionais de saúde nas gestantes infectadas principalmente em países da África (Taylor et al.,2018).

A prevalência da sífilis pode variar amplamente conforme a população estudada. A Tabela 1 descreve os estudos com dados de prevalência de sífilis no Brasil e no mundo para a população não gestante.

Tabela 1: Estudos com dados de prevalência de sífilis no Brasil e no mundo (população não gestante)

Autores/ Ano de publicação	Localidade	População do estudo	Período do estudo	Número de participantes	Prevalência
Grinsztejn et al., 2006	Brasil (Rio de Janeiro)	Mulheres vivendo com o HIV	1996-2004	458	13,5%
Guimarães et al., 2009	Brasil (Estudo multicêntrico – Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Amazonas, Tocantins, Paraná, Ceará, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul)	Pacientes portadores de doença mental	2006	2.238	1,1%
Pinto et al., 2012	Brasil (São Paulo)	Mulheres vivendo com o HIV	2008-2009	598	6,2%
Yang et al., 2016	China	Doadores de sangue	2010- 2014	211.639	0,6%
Juarez-Figueroa et al., 2017	México	Centro de testagem e aconselhamento para HIV e outras ISTs	2011-2012	10.447	6,0%
Menezes et al., 2017	África do Sul	Mulheres	2012 -2013	388	5,9%
Correa et al., 2017	Brasil (Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã, e Três Lagoas - Mato Grosso do Sul)	População privada de liberdade (Homens e mulheres)	2013	3.363	10,5% (Total) 9,4%(Homens) 17%(Mulheres)

Benzaken et al., 2017	Brasil (Territórios indígenas no Amazonas e Roraima)	População Indígena	2009 - 2011	40.934	1,8%
Niama et al., 2017	Congo	Profissionais do sexo (mulheres)	2011 - 2012	805	2,2%
Shimelis et al., 2017	Etiópia	Pacientes vivendo com o HIV (Homens e mulheres)	2015	477	11,9%
Sehgal et al., 2017	Índia	Doadores de sangue	2013-2016	12.118	0,3%
Rawat et al., 2017	Índia	Doadores de sangue	2008-2014	220.482	1,6%
Oniango et al., 2018	Quênia	Doadores de sangue	2015- 2016	1.215	1,6%
Pizzicato et al., 2017	Peru	HSH e Transgêneros	2011	5.101	13,8%
Ginindza et al., 2017	Suazilândia	Mulheres	2015	655	1,4%
Vu et al., 2017	Tanzânia	Profissionais do sexo (Mulheres)	2013	1.914	8,0%
Villaroel et al., 2018	Bolívia	População privada de liberdade (Mulheres)	2013	219	12,8%
Mota et al., 2018	Brasil	Militares (Exército)	2016	37.282	1,1%
Deressa et al., 2018	Norte da Etiópia	Doadores de sangue	2014-2017	8.460	0,7%
Aguilar et al., 2018	Paraguai	População Indígena	2016	1.732	6,8%

Foram observadas na população não gestante taxas de prevalência variando de 0,2 % na Índia (Sehgal et al., 2017) a 13,5% no Brasil (Grinsztejn et al., 2006) em trabalhos publicados nos últimos 15 anos no Brasil e no mundo. As maiores prevalências são observadas entre os grupos com características de vulnerabilidade como pacientes vivendo com HIV (Grinsztejn et al., 2006; Pinto et al., 2012; Shimelis et al., 2017), profissionais do sexo (Niama et al., 2017; Vu et al., 2018), pessoas privadas de liberdade (Correa et al., 2017; Villarroel-Torrico et al., 2017), homens que fazem sexo com homens e transgêneros (Pizzicato et al., 2017).

A prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em alguns estudos em população de doadores de sangue variou de 0,2 % (Sehgal et al., 2017) a 1,6% (Rawat et al., 2017) e a testagem de rotina para sífilis, assim como em outras infecções com potencial de transmissão através da transfusão sanguínea, é de fundamental importância para garantir a segurança do procedimento.

Um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 2006 com o objetivo de identificar a prevalência das ISTs na população de pacientes psiquiátricos, identificou uma prevalência de 1,1 % de infecção por sífilis (Guimarães et al., 2009). Nesse grupo de pacientes foi observada uma probabilidade maior na ocorrência de uma IST em relação à população geral. Esse subgrupo de pacientes tem dificuldade em incorporar medidas de prevenção em função das doenças psiquiátricas de base (Guimarães et al., 2009). Estudos nessa população auxiliam no direcionamento das medidas de prevenção, com o conhecimento das taxas e das características dos indivíduos com maior risco de aquisição dessas infecções.

Estudos em populações indígenas são realizados com o objetivo de conhecer a prevalência e estabelecer também políticas de prevenção nessas comunidades. O estudo de Benzaken realizado entre comunidades indígenas na Amazônia Brasileira entre os anos de 2009 e 2011 para avaliar a prevalência de infecção por sífilis e HIV demonstrou um risco maior de infecção por sífilis entre os homens e entre os indivíduos com maior mobilidade fora da comunidade de origem em relação aos indígenas de comunidades isoladas (Benzaken et al., 2017). A prevalência entre as gestantes nesse estudo (1,5%) foi maior do que a encontrada em outro estudo nacional realizado entre 2011 e 2012 com dados de hospitais públicos e privados (Domingues et al., 2014). Um estudo realizado em 2016 avaliando a prevalência da sífilis em mulheres indígenas em idade fértil de comunidades no Paraguai, demonstrou uma prevalência de 6,8%, maior que a

encontrada no estudo de Benzaken (1,5%). O risco de infecção variou entre as comunidades estudadas e foi maior entre mulheres com múltiplas parcerias sexuais e também entre as que relatavam a prática de sexo transacional (Aguillar et al., 2018).

Outra subpopulação estudada quanto a prevalência de sífilis é a subpopulação de militares. Os militares do Exército Brasileiro são avaliados periodicamente para identificação de infecção por sífilis em ação conjunta do Departamento Brasileiro de ISTs, HIV e Hepatites e do Ministério da Defesa. O último estudo realizado avaliando militares do sexo masculino na faixa etária entre 17 e 22 anos (Motta et al., 2018), identificou uma prevalência de 1,1 % nesse grupo, e um risco aumentado de infecção entre os indivíduos que relataram IST prévia e entre os que relataram relações sexuais com indivíduos do mesmo sexo. A prevalência encontrada no subgrupo de homens que fazem sexo com homens foi de 4.6% (Motta et al., 2018).

De acordo com a OMS, a soroprevalência de sífilis em populações-chave como as profissionais do sexo e homens que fazem sexo com homens (HSH) é um indicador no progresso para o controle das ISTs, além disso esforços maiores continuam sendo necessários para ampliar a cobertura na prevenção e tratamento nessas populações com o objetivo de reduzir a carga da sífilis na população geral. A média da soroprevalência, dos países que reportaram para OMS esse dado nessas subpopulações, entre 2016 e 2017, foi de 3.2% entre as profissionais do sexo e de 6% nos HSH. Porém, alguns desses países relataram prevalências acima de 5% nos dois grupos. A média das soroprevalências entre as profissionais do sexo, nos países africanos que participaram desse projeto foi de 13,6 % sendo, portanto, a maior média reportada entre todos os países participantes. A maior média entre os HSH foi encontrada na região das Américas, (12, 4 %) (Taylor et al., 2018).

Na última década, tem sido observado no Brasil, um aumento do número de casos de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita, o que pode ser atribuído, em parte, ao aprimoramento do sistema de vigilância e a ampliação da utilização de testes rápidos para diagnóstico. No ano de 2016 a sífilis foi considerada um grave problema de saúde pública no país (Brasil, 2018a). Apesar da melhoria do acesso, do aumento do número médio de consultas de pré-natal (Domingues et al., 2014) e dos esforços intensivos para a melhoria da assistência pré-natal no Brasil com a implantação da Rede Cegonha, a sífilis congênita persiste como importante

problema de saúde pública, estando também frequentemente associada a vulnerabilidade social e sexual das gestantes (Domingues & Leal, 2016).

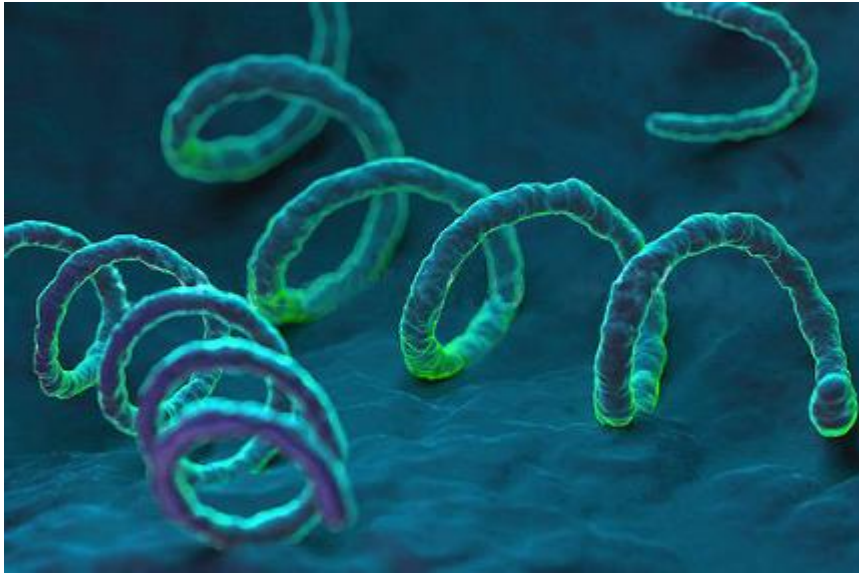
Os critérios para a definição de casos de sífilis adquirida, sífilis em gestante e sífilis congênita, para fins de vigilância epidemiológica no Brasil, foram alterados em setembro de 2017. Na definição de sífilis em gestantes foram incluídas as mulheres diagnosticadas no pré-natal, no parto e ou puerpério (Brasil, 2017c) e atualmente na definição de caso de sífilis congênita, não se considera mais o tratamento da parceria sexual da mãe para critério diagnóstico epidemiológico do recém-nato (Brasil, 2018a).

Para o controle da sífilis no Brasil são necessárias políticas públicas direcionadas para o acesso ao diagnóstico precoce, abordagem adequada das parcerias sexuais e tratamento da infecção na população geral e nas populações chave (Brasil, 2018a). A identificação de fatores de risco para infecção por sífilis nas mulheres gestantes vivendo com HIV e a identificação dos desfechos obstétricos e neonatais nessa subpopulação, é de fundamental importância para o desenvolvimento de políticas públicas da saúde da mulher. e melhoria da qualidade de assistência pré-natal.

1.1 O agente etiológico da sífilis

O agente etiológico da sífilis (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*) (Figura 1) foi identificado em 1905 pelo zoologista alemão Fritz Richard Schaudinn ao examinar um preparado a fresco do material de uma ulceração na vulva de uma mulher com sífilis secundária (Souza 2005). É um microrganismo gram negativo espiralado, delgado, medindo entre 5 a 15 micra, capaz de realizar movimentos de rotação e flexão em seu maior eixo, facilitando a penetração nos tecidos (Jawetz et al., 2009). Tem grande motilidade e habilidade de se aderir às células, não sendo possível o seu cultivo *in vitro* (Brasil 2016c, Tsimis & Sheffield, 2017).

Figura 1 - *Treponema pallidum* (Microscopia eletrônica)



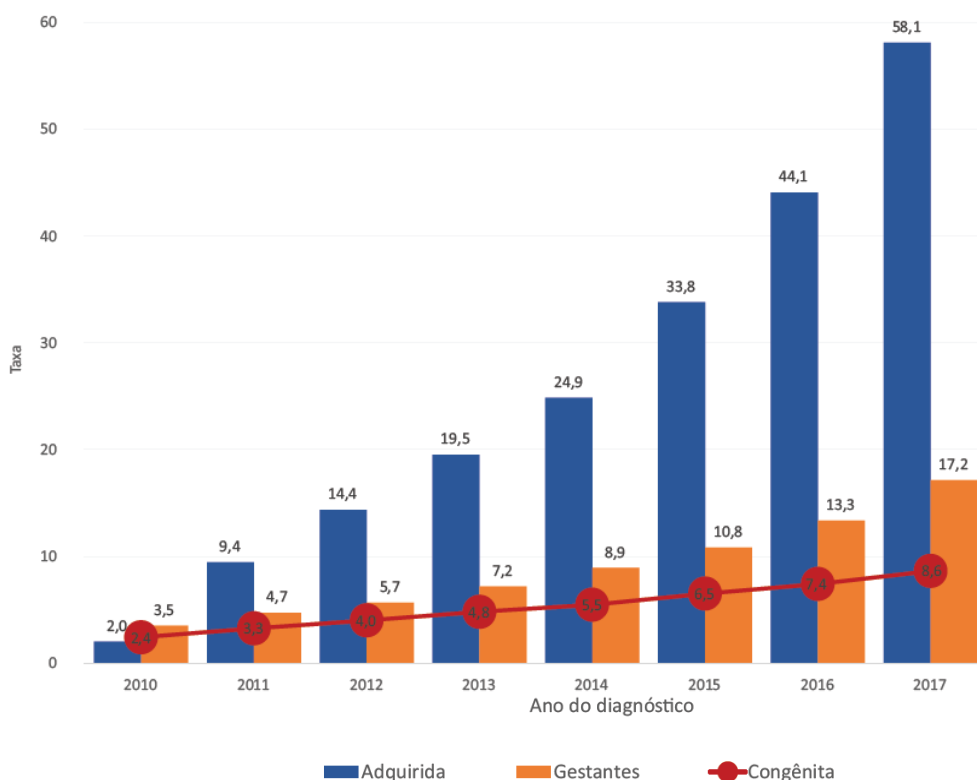
Fonte: Imagem extraída da página da Fiocruz, disponível em <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1450-sifilis-cresce-e-atinge-status-de-epidemia-no-distrito-federal-diz-governo>. Acesso em 12 dez. 2018.

1.2 Epidemiologia da sífilis em gestantes

O continente africano é a região aonde se observa a maior prevalência de sífilis em gestantes (Davey et al., 2016), com grande número de mulheres não testadas no pré-natal e não submetidas ao tratamento, ocasionando um elevado número de gestações com desfecho desfavorável (Unemo et al., 2017; Mabey et al.2017). Na Europa, desde 2010, tem sido observado um aumento de casos de sífilis entre homens, principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH) e uma diminuição dos casos entre as mulheres (ECDC, 2016b). Na América Latina, a prevalência de sífilis em gestantes varia entre os países, com taxas entre 0,1 a 7,0 % e uma estimativa de 63.000 infecções em 2012, resultando em 14.000 eventos adversos (EMTCT Plus, 2017). A testagem para sífilis em mulheres em acompanhamento pré-natal nos países da América Latina alcançou 83% e a taxa de tratamento da sífilis materna na região foi 84% no ano de 2015 (EMTCT Plus, 2017). No Brasil, no período de 2010 a 2017, foi observado um aumento das taxas de

detecção de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e da taxa de incidência da sífilis congênita (Figura 2).

Figura 2 : Taxa de detecção de sífilis adquirida, Taxa de detecção em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita , segundo o ano de diagnóstico. Brasil 2010 a 2017



Fonte: Boletim epidemiológico de sífilis 2018 – Brasil 2018c

Em 2017, a maioria dos casos de sífilis adquirida ocorreu na Região Sudeste, no estado do Rio de Janeiro. No Brasil foi observada uma proporção de sete casos em homens para dez casos em mulheres. As mulheres, principalmente as negras e jovens, na faixa etária de 20 a 29 anos, representam o grupo mais afetado pela infecção pelo *T. pallidum* no país, representando 14,4% de todos os casos notificados de sífilis adquirida e em gestantes. Quando foi realizada a comparação por sexo, as mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos representavam 26,2% do total de casos notificados, e os homens nessa mesma faixa etária representavam 13,6% (Rio de Janeiro, 2018). Em relação às gestantes entre 2005 e 2018, foi verificado um

aumento do número de casos notificados (259.087), o que pode sugerir o aprimoramento da vigilância epidemiológica e maior acesso da população ao diagnóstico desta infecção (Rio de Janeiro, 2018). Em 2017, o maior número de casos em gestantes foi observado nas regiões Sudeste e Nordeste (Brasil, 2016b; Brasil, 2017a). No estado do Rio de Janeiro, a taxa de detecção de sífilis em gestantes em 2017 foi maior que a taxa regional e nacional, com 34,5 casos para cada 1.000 nascidos vivos (Brasil, 2018b). Entre os anos de 2013 e 2017, a taxa de detecção da sífilis em gestante da Região Metropolitana I do Rio de Janeiro (que compreende Rio de Janeiro, Belford Roxo, Duque de Caxias, Guapimirim, Japeri, Macaé, Nilópolis, Nova Iguaçu, Queimados, São João de Meriti, Mesquita) foi a maior entre as nove regiões do Estado. A Região Noroeste Fluminense apresentou o maior crescimento de taxa de 2016 para 2017 passando de 6,1 por 1000 nascidos vivos para 14,6 por 1000 mil nascidos vivos, o que representa um crescimento de 139% (Brasil, 2018c).

Na população geral de gestantes, estudos publicados nos últimos 10 anos no Brasil e no mundo investigando a prevalência da sífilis e de outras infecções com risco de transmissão vertical, demonstraram prevalências de sífilis entre 0,1% na Índia (Ebenezer et al.,2018) e 18,6% na Etiópia (Konje et al., 2018) (Tabela 2). As pacientes desses estudos também foram rastreadas para a infecção pelo HIV e as que tiveram resultado reagente para sorologia para HIV na triagem desconheciam a condição de portadoras do vírus. O estudo ‘Nascer no Brasil’ publicado em 2014 avaliou a testagem pré-natal de gestantes em maternidades públicas e privadas do país e identificou uma taxa de prevalência da infecção pelo *T. pallidum* de 1.0% (Domingues et al. 2014).

Os estudos que avaliaram os fatores de risco associados à infecção pelo *T. pallidum* em gestantes na população geral identificaram as seguintes variáveis de risco: cor não branca (Moura et al., 2015; Padovani et al., 2018); faixa etária (Endris et al., 2015; Moura et al., 2015); baixo nível de escolaridade (Gonzales et al., 2014; Padovani et al., 2018; Macedo et al., 2017); estado civil (solteira ou união estável) (Gonzales et al., 2014) ; presença de outra IST na gestação atual ou anterior (Lima et al., 2009; Macedo et al., 2017), história prévia de abortamento e natimorto em gestações anteriores (Endris et al., 2015); multiparidade (Gonzales et al., 2014; Manyahi et al., 2015; Macedo et al., 2017); início tardio do pré-natal (Moura et al., 2015); número reduzido de consultas de pré natal (Gonzales et al., 2014, Macedo et

al., 2017); ausência de acompanhamento pré-natal (Padovani et al., 2018) e infecção por sífilis nos parceiros (Ormaeche et al., 2012). O estudo “Nascer no Brasil” de 2014, identificou uma prevalência maior da infecção em pacientes com menor escolaridade (menos de 8 anos de escolaridade); cor preta ou parda (autodeclarada); ausência de acompanhamento pré-natal e pré-natal realizado em hospital público (Domingues et al., 2014). Em um estudo descritivo realizado em Palmas (Tocantins), 82,4% das 171 gestantes com diagnóstico de sífilis eram não brancas e 42,2% com baixo nível de escolaridade (Cavalcante et al., 2017).

Alguns estudos avaliaram variáveis relacionadas ao parceiro das gestantes com sífilis: múltiplas parcerias sexuais (Lima et al., 2009); uso de drogas ilícitas (Lima et al., 2009; Macedo et al., 2017; Nobrega et al. 2013), história de uso de álcool (Lima et al., 2009,) e história de IST (Lima et al., 2009; Nobrega et al., 2013).

Tabela 2: Estudos com dados de prevalência de sífilis em gestantes no Brasil e no Mundo

Autores/Ano de publicação	Localidade	Período estudo	Número participantes	Prevalência
Figueiró-Filho et al. 2007	Brasil (Campo Grande- MS)	2002-2003	32.512	0,8%
Inagaki et al., 2009	Brasil (Aracaju - SE)	2007	9.550	0,9%
Lima et al., 2009	Brasil (Vitória - ES)	1999	534	2,7%
Gonçalves et al., 2010	Brasil (São Jose do Rio Preto - SP)	2006-2007	574	0,9%
Machado Filho et al., 2010	Brasil (Manaus -AM)	2008	674	1%
Kupek et al., 2012	Brasil (Itajaí -SC)	2004-2007	10.147	0,4%
Ormaeche et al., 2012 *	Peru	2007-2008	1.251	1,6 %
Yanez-Alvarez et al., 2012	México	2005-2009	2.331	0,3%
Domingues et al., 2013	Brasil (Rio de Janeiro -RJ)	2007-2008	2.422	1,9%
Guerrier et al., 2013	Nova Caledônia	2008 -2011	3.353	1,7%
Nóbrega et al., 2013	Brasil (Salvador - BA)	2008-2009	3.300	0,5%

Gonzales et al., 2014	Peru	2000-2010	652.636	0,7%
Domingues et al., 2014	Brasil (Estudo nacional -SINAN)	2011- 2012	23.894	1,0%
Qin et al., 2014b	China	2007-2012	279.334	0,3%
Sánchez-Gómez et al., 2014	Equador	2011-2012	5.874	0,2%
Endris et al., 2015	Etiópia	2011	385	2,9%
Manyahi et al., 2015	Tanzânia	2011	39.698	2,5%
Moura et al., 2015	Brasil (Maceió-AL)	2007-2012	54.744	2,8%
McGettrick et al., 2015	Irlanda	2005–2012	66.038	0,3%
Cerqueira et al., 2017	Brasil (Rio de Janeiro -RJ)	2012 -2014	2.041	4,0%
Domingues et al., 2017 **	Brasil (Estudo nacional)	2012-2014	241	8,7%
Li et al., 2017	Xangai	2001-2015	2.8 milhões	0,2 -0.3%
Niama et al., 2017	Congo	2011	2.979	3,9%
Schonfeld et al., 2017	Etiópia	2014-2015	580	2,2%
Völker et al., 2017	Gana	2011-2012	180	5%

Amsalu et al., 2018	Etiópia	2015-2016	494	5,1%
Dopfer et al., 2018	Alemanha	2015	47	2,9%
Ebenezer et al., 2018	Índia	2011-2015	51. 164	0,1%
Konje et al., 2018	Etiópia	2016-2017	1.719	18,5%
Padovani et al., 2018	Brasil (Paraná)	2011-2015	306	0,6%

* Indígenas ** Privadas de liberdade *** Refugiadas

1.3 Epidemiologia da Sífilis Congênita

Em todo o mundo, a infecção por sífilis na gestação é responsável por aproximadamente 300.000 casos de mortes fetais e neonatais anualmente e pelo aumento do risco de morte prematura (Brasil, 2018a). O número de crianças que nascem anualmente com sífilis congênita na América Latina e Caribe é estimado entre 166.000 a 344.000 (Brasil, 2017a). Em 2014 foram notificados 69 casos de sífilis congênita em 23 países da União Europeia (ECDC, 2016a). Em 2015, na região das Américas, foram estimados 22.800 casos de sífilis congênita em 37 países e territórios no entanto, 20 países da região reportaram dados sugerindo que estão próximos de atingir a meta de eliminação da sífilis materno-fetal (PAHO, 2016), sendo Cuba o primeiro país do mundo a receber a certificação da OMS de eliminação da transmissão materno-fetal da sífilis e do HIV (WHO, 2015). Nos Estados Unidos, após a redução dos casos de sífilis congênita entre 2008 e 2012, as taxas nacionais tem aumentado anualmente desde 2012. Em 2017, o número total de casos notificados foi de 918 casos, incluindo 64 natimortos e 13 mortes infantis e a taxa nacional foi 23,3 por 100 000 nascidos vivos. Essa taxa representa um aumento de 43,8% em relação a 2016 e 153,3% em relação a 2013. Como tem sido observado historicamente, o aumento de casos de sífilis congênita ocorreu em paralelo ao aumento de casos de sífilis primária e secundária entre as mulheres (CDC, 2018). As maiores taxas de sífilis congênita nos Estados Unidos são observadas entre negros (58,9 casos por 100.000 nascidos vivos), seguida dos índios americanos /nativos do Alasca (35,5 casos por 100.000).

No Brasil, de 1998 a junho de 2017, 188.445 casos foram notificados em menores de 1 ano em todo o país e em 2017, foram notificados 24.666 casos de sífilis congênita, a maioria dos quais (43,2%) na Região Sudeste (Brasil, 2018a). No estado do Rio de Janeiro, em 2017, foram notificados 4.139 casos de sífilis congênita e a taxa de incidência foi uma das mais altas do país com 18,9 casos por 1000 nascidos vivos (Rio de Janeiro, 2018). A região Metropolitana II que inclui os municípios de Niterói, São Gonçalo, Itaboraí, Rio Bonito, Cachoeiras de Macacu, Maricá e Tanguá registrou a maior taxa de incidência do estado com 26,9 por 1.000 nascidos vivos (Rio de Janeiro, 2018).

Em um estudo descritivo realizado em Palmas (Tocantins), Cavalcante e colaboradores avaliaram as características das gestantes cujos recém natos foram diagnosticados com sífilis congênita. Nessa população, 92,2% das gestantes referiram cor não branca, 48% apresentavam segundo grau incompleto ou completo, faixa etária de 20-34 anos em 73,5 % e relato de tratamento dos parceiros em apenas 11,8% dos casos (Cavalcante et al., 2017). O estudo de Domingues e Leal com os dados de incidência de sífilis congênita do Estudo Nascer no Brasil, identificou como fatores de risco materno associados à sífilis congênita, pacientes de cor não branca, menor escolaridade materna, início mais tardio do pré-natal, menor número de consultas e menor percentual de realização de exames sorológicos (Domingues & Leal, 2016). Neste estudo também foi observada uma prevalência maior de infecção pelo HIV nas gestantes com sífilis e uma OR de 15,01 (IC 95%: 4,96 – 45, 48) nas gestantes com desfecho de sífilis congênita (Domingues & Leal, 2016). No estudo de Lovero que avaliou os fatores de risco e as falhas nas estratégias de prevenção da transmissão vertical do HIV no Rio de Janeiro foi identificado um risco quatro vezes maior de sífilis congênita em crianças infectadas pelo HIV (Lovero et al., 2018).

1.4 Coinfecção Sífilis/HIV

Por se tratar de uma IST, a sífilis pode estar associada às outras infecções adquiridas por via sexual, tais como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As taxas de coinfecção sífilis/HIV variam de acordo com a região geográfica e com o tipo de população estudada (Tabela 3). Na população geral vivendo com HIV as taxas de prevalência de sífilis podem variar conforme o estudo: 5,3% (Callegari et al., 2014), 7,3% (Shimelis et al., 2015), 10% (Mboowa & Inda, 2015) e 9,5 % (Kalichman et al., 2011). Em 2017, o percentual de casos de sífilis primária e secundária, entre os coinfectados com HIV, foi maior entre os HSH (45.5%), e de 4,5% a taxa entre as mulheres nos EUA (CDC, 2018).

Em gestantes vivendo com HIV foi descrita uma taxa de 10% em três estudos recentes (Fernandes 2014, Yeganeh et al., 201, Acosta et al., 2016).

As lesões genitais causadas pela sífilis podem facilitar a transmissão e a aquisição do HIV pelas vias sexual e perinatal (Brasil, 2015). Estudos em gestantes demonstram que a coinfecção sífilis/HIV pode facilitar a transmissão vertical do HIV

(Lee et al., 1998; Mwapasa et al., 2006; Thorne et al., 2008; Yeganeh et al., 2015; Kinikar et al., 2017). Em um estudo multicêntrico em gestantes vivendo com HIV sem tratamento antirretroviral (TARV), visando avaliar a prevenção da transmissão intraparto do HIV, com o uso de três esquemas de profilaxia antirretroviral em neonatos (Yeganeh et al., 2015), foi observada uma razão de chance duas vezes maior de ocorrência da transmissão vertical do HIV nas gestantes coinfectadas com sífilis. Em um estudo realizado em Porto Alegre em 2016, a taxa de transmissão vertical no grupo de gestantes coinfectadas (sífilis/HIV) foi de 10% em comparação com a taxa de 4% observada nas gestantes vivendo com HIV sem sífilis (Acosta et al., 2016). O diagnóstico e o tratamento adequado da gestante coinfectada com sífilis/HIV durante o pré-natal reduzem o risco de transmissão do HIV a percentuais inferiores a 2% e elimina o risco de sífilis congênita (Nobrega et al., 2013). Nesse sentido tem sido mandatória a investigação de sífilis em gestantes vivendo com HIV.

Em relação a evolução clínica, a coinfeção com o HIV pode acarretar manifestações atípicas e mais agressivas (Brasil, 2015). A investigação da infecção por sífilis em pacientes coinfectados é a mesma dos pacientes sem infecção pelo HIV. Eventualmente podem ocorrer resultados falso negativos, nesta subpopulação (Brasil, 2015; MMWR, 2015).

Existem poucos estudos na literatura que avaliaram os fatores associados à infecção por sífilis em gestantes vivendo com o HIV. Landes identificou o estado civil (solteira), parceiro usuário de drogas e contagem de células CD4⁺ < 200 céls/mm³ como fatores associados à infecção pelo *T. pallidum* (Landes et al., 2007). No estudo de Acosta, o grupo de gestantes com coinfeção sífilis/HIV tinha menor nível de escolaridade, maior prevalência de mulheres que se identificavam como negras e que não tinham realizado o pré-natal. Kinikar encontrou em gestantes vivendo com o HIV, mulheres com menor nível de escolaridade e que não receberam atendimento pré-natal. Yeganeh identificou a cor não branca e o consumo de álcool materno durante a gestação, como fatores associados à coinfeção com o *T. pallidum* (Yeganeh et al., 2015; Kinikar et al., 2017; Acosta et al., 2016).

Tabela 3: Estudos com dados de prevalência de sífilis em gestantes portadoras do HIV no Brasil e no Mundo

Autores/ano de publicação	Local	Período do estudo	Número de participantes	Prevalência
Mwapasa et al., 2006	Malawi	2000-2004	1.147	8,0%
Landes et al., 2007	Europa	1999 -2005	1.050	2,0%
Thorne et al., 2008	Ucrânia	2003-2005	521	3,5%
Tornatore et al., 2012	Brasil (Rio Grande - RS)	2006-2008	130	3,1%
Travassos et al., 2012	Brasil (Salvador -BA)	2010-2011	63	9,5%
Fernandes, 2014	Brasil (Nova Iguaçu- RJ)	2005-2007	210	10,5%
Maia et al., 2015	Brasil (Belo Horizonte - MG)	1998-2013	664	3,8%
Yeganeh et al., 2015	Multicêntrico Internacional	2004-2010	1.664	10%
Acosta et al., 2016	Brasil (Porto Alegre - RS)	2010-2013	1.500	10,3%
Kinikar et al., 2017	Índia	2002-2007	658	5%

1.5 Patogênese

A sífilis pode ser transmitida através da via sexual, vertical e por transfusão sanguínea. A transmissão sexual da infecção ocorre quando a bactéria penetra no organismo através da superfície da mucosa anal ou vaginal ou contato oro-genital com um parceiro infectado. O período de incubação é de aproximadamente 21 dias (variando de 10 a 90 dias) (Tsimis & Sheffield, 2017). As formas clínicas da sífilis adquirida podem ser classificadas de acordo com as manifestações da infecção em: primária, secundária, latente e terciária e segundo o tempo de infecção, em sífilis recente (menos de um ano de evolução) e sífilis tardia (mais de um ano de evolução) (Azulay et al., 2015). A sífilis latente é o período em que o paciente não apresenta sinais e sintomas e é classificada considerando o tempo de infecção, em latente recente (até um ano de infecção) e latente tardia (mais de um ano de infecção). A maior probabilidade de transmitir a infecção ocorre nos estágios primários e secundários da doença. A partir do local da inoculação ocorre a invasão e disseminação da bactéria por via linfática e sanguínea com resposta ganglionar, e posteriormente ocorre o aparecimento do cancro sífilítico (ou cancro duro) três a quatro semanas depois, caracterizando a sífilis primária (Azulay et al., 2015).

1.6 Quadro Clínico

A sífilis é uma infecção sistêmica com envolvimento de múltiplos órgãos e pode apresentar sinais e sintomas que mimetizam o quadro clínico de outras doenças. É conhecida como a “Grande Imitadora” em função do polimorfismo das apresentações clínicas que podem simular outras doenças infecciosas (Yang et al., 2018) reumatológicas (Genovese et al., 2018), neoplasias (Zhang et al., 2017; Sasaki et al., 2018; Vora & French, 2017) entre outras. As manifestações clínicas podem ser influenciadas pelo estado imunológico do paciente, com a possibilidade de apresentações pouco usuais e evolução mais rápida para o terciarismo nos pacientes com imunodeficiência. Manifestações clínicas pouco usuais também podem ocorrer em pacientes imunocompetentes, sendo necessário considerar a possibilidade de infecção pelo *T. Pallidum* em inúmeras situações clínicas (Alves et al., 2017).

1.6.1 Sífilis Primária

É caracterizada pelo aparecimento de uma lesão única no local de inoculação, rica em treponemas, denominada cancro duro (Cancro Sifilítico) (Brasil, 2018a) (Figura 3). A lesão é indolor, ulcerada, com bordas elevadas e quando o sítio de inoculação é a região genital, frequentemente se localiza no sulco balanoprepucial ou glande, no homem, e na mulher, no ponto de entrada do trato genital e no colo uterino. Devido à localização e ao fato da lesão ser indolor, raramente é identificada nas mulheres. A presença de numerosos cancros pode ser observada em indivíduos portadores do HIV. A lesão primária também pode ser localizada na língua, lábios, ânus, dedos e em outros locais. A linfadenopatia que acompanha o cancro também é indolor, podendo ser bilateral. Geralmente a lesão involui espontaneamente em um período de 30 a 60 dias, sem deixar cicatriz e antes do aparecimento da sífilis secundária, em mais de 80% dos casos (Azulay et al., 2015; Rac. et al., 2016; Tsimis & Sheffield, 2017).

Figura 3 :Cancro duro em lábio inferior



Fonte: Imagem extraída da página do CMJA GROUP , disponível em <http://www.cmaj.ca/content/183/17/2015.figures-only> . Acesso em 10 dez.2018.

1.6.2 Sífilis Secundária

Nesta fase da doença geralmente são observados sinais e sintomas sistêmicos decorrentes da bacteremia, e tem como característica a presença de lesões disseminadas na pele e mucosas que se manifestam geralmente após dois a três meses do aparecimento do cancro e na maioria das vezes quando a lesão primária já cicatrizou espontaneamente, são lesões muco cutâneas generalizadas acompanhadas de linfadenopatia generalizada (Azulay et al., 2015). As erupções cutâneas podem ser maculares (roséolas) e/ou papulares localizadas principalmente no tronco; eritematoescamosas nas plantas dos pés e palmas das mãos que não são patognomônicas, mas sugestivas da sífilis secundária (Figura 4). São observadas ainda placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas; lesões

papulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano ou condiloma lata); alopecia em clareira e madarose (perda da sobrancelha, em especial do terço distal), febre, mal-estar, cefaléia, adinamia e linfadenopatia generalizada. As lesões secundárias são ricas em treponemas. Nessa fase da doença, são comuns sinais e sintomas sistêmicos da infecção, mimetizando manifestações clínicas de outras enfermidades e, dessa forma, sendo frequentemente confundida com outros diagnósticos (Brasil, 2015). As lesões mucocutâneas podem ser acompanhadas de febre, cefaléia, adenopatia generalizada, astenia, artralgia, esplenomegalia, periostite, hepatite, meningoencefalite, gastrite, uveíte anterior e posterior (Pratas et al., 2018; Manabe et al., 2016; Azulay et al., 2015; Tsimis & Sheffield, 2017). A sífilis primária (cancro) e secundária (sífilides) constituem a sífilis recente, cuja duração média é de um ano (Azulay et al., 2015).

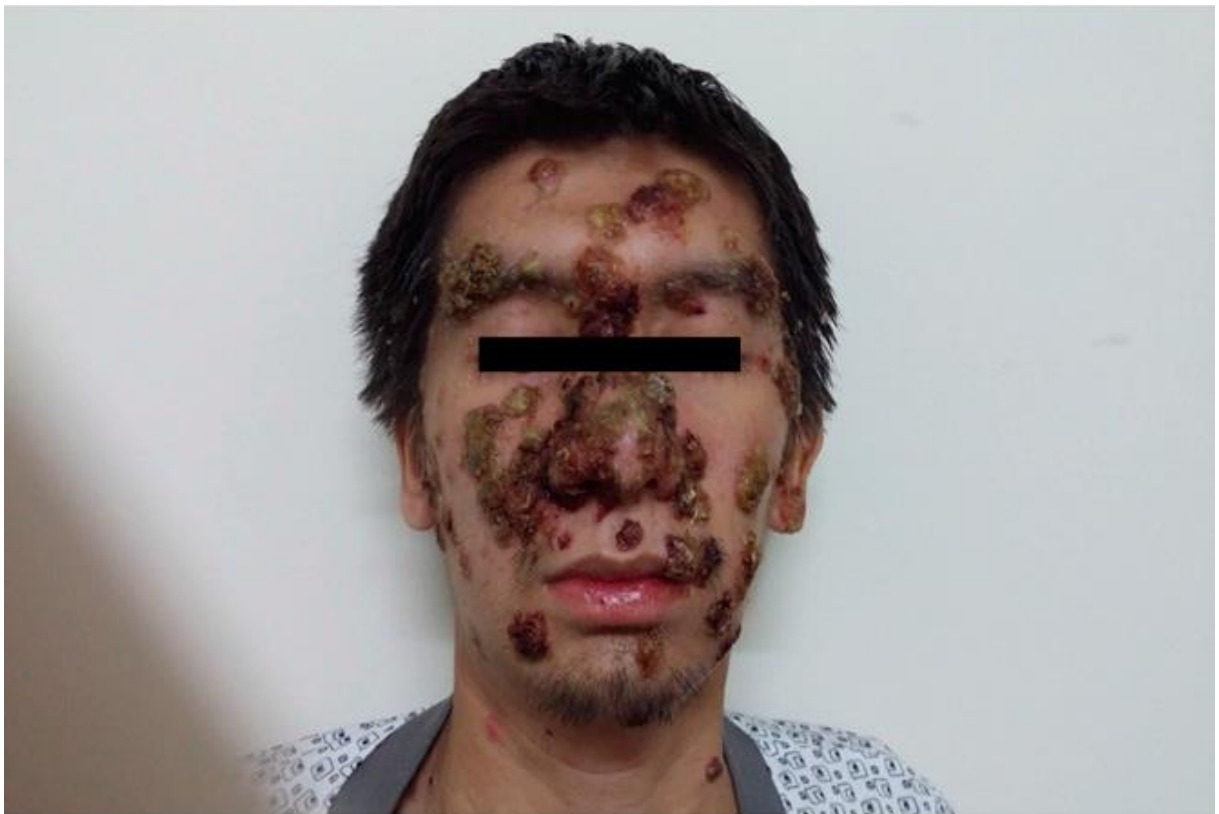
Figura 4 : Sífilis secundária



Fonte: Imagem extraída da página do MD consult .Disponível em :
<https://www.mdsaude.com/2009/01/dst-sifilis.html> . Acesso em :10 dez .2018.

A sífilis maligna é uma apresentação rara da sífilis secundária e acomete principalmente pacientes portadores de imunodeficiência, como os portadores de HIV (Marchalik et al., 2018; Sammet & Draenert, 2017; Passoni et al., 2005) e eventualmente pacientes imunocompetentes (Alves et al., 2015). Também é conhecida como sífilis nóduloulcerativa, com o aparecimento de lesões nodulares dolorosas, bem demarcadas que evoluem para ulceração e necrose (Figura 5). Esta apresentação tem boa resposta ao tratamento antimicrobiano e os exames sorológicos treponêmicos apresentam títulos elevados (Delgado & Caceres, 2017).

Figura 5 : Sífilis Maligna



Fonte: Imagem extraída da revista: American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Malignant Syphilis in a Human Immunodeficient Virus-Infected Patient (Delgado et al. 2017)

1.6.3 Sífilis Latente

A sífilis latente é o período iniciado após a resolução dos sinais e sintomas da infecção recente, não sendo observadas manifestações clínicas nesse período. A maioria dos diagnósticos inclusive nas gestantes é feita nesse período, através dos testes imunológicos (Brasil, 2017d). Aproximadamente 25% dos indivíduos intercalam lesões de secundarismo com os períodos de latência, durante o primeiro ano da infecção (Brasil, 2017d). É subdividida em sífilis latente precoce (<12 meses) e latente tardia (> 12 meses de infecção) (Tsimis & Sheffield, 2017).

1.6.4 Sífilis terciária

A sífilis terciária ocorre com menos frequência na atualidade e geralmente aparece após um período de latência de um ou vários anos, manifestando-se por lesões tumorais com tendência a liquefação (gomas) em qualquer órgão ou sistema, lesões tuberculocircinadas, acometimento do sistema cardiovascular (dilatação aórtica, regurgitação aórtica, estenose do óstio carotídeo) e a neurosífilis (Azulay et al., 2015). As lesões da sífilis tardia são decorrentes da hipersensibilidade celular ao treponema, portanto não são contagiosas (Azulay et al., 2015). Em relação à neurosífilis, as manifestações neurológicas podem estar presentes em qualquer estágio da infecção (Brasil 2015, Tsimis & Sheffield, 2017).

1.6.5 Neurosífilis

O *T. pallidum* pode invadir o Sistema Nervoso Central (SNC) no início da infecção e as manifestações neurológicas podem ser identificadas desde os estágios iniciais (Sasaki et al., 2018; Vora et al., 2018). Pode ser observado quadro de meningoencefalite; doença meningovascular ocasionando acidente vascular cerebral em jovens; alterações em nervos cranianos; e no estágio tardio gomas cerebrais, que são extremamente raras e podem mimetizar tumores cerebrais malignos (Sasaki et al., 2018; Zang et al., 2017), além de *tabes dorsalis* que é uma degeneração da coluna posterior e de ramos dorsais posteriores, resultando em parestesias, disestesias, perda da sensibilidade proprioceptiva e vibratória e marcha típica com base alargada (Azulay et al., 2015). Evidências sugerem que a neurosífilis ocorre com maior frequência e tem evolução mais acelerada em pacientes coinfectados

com o HIV e nesses pacientes também ocorreria progressão mais rápida da doença para o estágio terciário (Charlton et al., 2018, Kodama et al., 2018).

1.6.6 Manifestações clínicas na coinfeção sífilis e HIV

Nos pacientes portadores do HIV, a infecção pelo *T. Pallidum* geralmente evolui com manifestações clínicas semelhantes aos pacientes não coinfetados, mas eventualmente são mais agressivas ou atípicas (Brasil, 2015; MMWR, 2015). Pode ser observado um número maior de cancros com resolução mais lenta; os estágios primários e secundários podem se sobrepor com maior frequência e podem ser observadas lesões primárias e secundárias concomitantemente por ocasião do diagnóstico. O secundarismo ocorre com maior frequência; as lesões cutâneas podem apresentar manifestações atípicas e os sinais e sintomas podem ocorrer de forma mais exuberante. O acometimento oftalmológico e do SNC é observado com maior frequência e há evolução mais rápida para neurosífilis. São relatados casos de neurosífilis mimetizando a apresentação clínica da encefalite herpética, sendo importante a inclusão desta suspeita no diagnóstico diferencial (Brasil, 2015).

1.6.7 Manifestações clínicas da sífilis na gestação

As manifestações clínicas da sífilis nas gestantes são semelhantes as manifestações na população geral (Brasil, 2017a). A gestação não muda o curso da sífilis, porém a infecção pode acarretar desfechos adversos para o concepto (Brasil, 2017d).

1.6.8 Manifestações clínicas da sífilis congênita

A sífilis congênita (Figura 6) resulta da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada (não tratada ou inadequadamente tratada) para o concepto e pode ocorrer durante todo o período da gestação e em qualquer estágio clínico da infecção materna (intrauterina) ou menos frequentemente no momento do parto, através do contato do recém-nato com lesões genitais em atividade (Tsimis & Sheffield, 2017; Brasil, 2017c). Não existem dados associando a transmissão da

bactéria pela amamentação (Brasil, 2017c) (Figura 6). O risco de transmissão depende do estágio da sífilis apresentado pela gestante e da duração da exposição do feto. Dessa forma, o risco de infecção pelo conceito é de aproximadamente 100% na fase primária, 90% na fase secundária e 30% na fase latente (Brasil, 2016a).

O feto pode ser infectado pelo *T. pallidum* em qualquer fase da gestação, porém os danos fetais são observados geralmente a partir da 16^a semana de gestação. Nesse período ocorre uma reação imunológica intensa à presença do *T. pallidum* no organismo, não observada anteriormente devido a imaturidade do sistema imunológico do feto. Dessa forma as alterações patogênicas da sífilis congênita parecem ser causadas não pelo efeito direto da bactéria e sim pela resposta imune do hospedeiro (Kasper & Fauci, 2010; Tsimis & Sheffield, 2017; Rac. et al., 2016). O acometimento placentário pelo *T. pallidum* pode acarretar redução do fluxo sanguíneo para o feto, e conseqüente restrição do crescimento intrauterino que pode levar ao óbito fetal (Brasil, 2017a).

As alterações fisiopatológicas da infecção fetal são caracterizadas precocemente por um acometimento hepático e da placenta e em seqüência, acometimento do fluido amniótico, alterações hematológicas, ascite e produção de imunoglobulina M (IgM) fetal. Caso a mãe não seja tratada outras anormalidades podem também ocorrer (Rac et al., 2016).

Os desfechos associados comumente à transmissão perinatal são: aborto, natimorto ou óbito neonatal, assim como sífilis congênita sintomática ou assintomática ao nascimento (Brasil, 2017b). A sífilis congênita se divide em sífilis congênita precoce, quando as manifestações clínicas ocorrem antes dos dois primeiros anos de vida e tardia, aquela que se manifesta após os dois anos de idade (Azulay et al, 2015; Brasil, 2017b). Sífilis congênita precoce é caracterizada pelas seguintes alterações: rinite hemorrágica, irite, rash maculopapular evoluindo para descamação, placas mucosas, fissuras anais e periorais, microadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e osteocondrite. Na sífilis congênita tardia podem ser observadas ceratite intersticial, iridociclite, coroidorretinite, tibia em sabre, neurolabirintite e surdez, alterações cranianas (fronте olímpica), nariz em sela, alterações dentárias (Dentes de Hutchinson) e alterações no fundo de olho (Azulay et al. ,2015).

Um grande problema observado na prática clínica são os bebês filhos de gestantes infectadas pelo *T. pallidum*, não tratadas, que nascem assintomáticos e podem apresentar complicações clínicas tardiamente. Estes recém-natos devem ser avaliados rigorosamente no que diz respeito à história clínica, epidemiológica e exames sorológicos maternos visando detectar possíveis complicações (Kasper & Fauci, 2010; Brasil, 2017d).

Figura 6: Manifestações clínicas da sífilis congênita

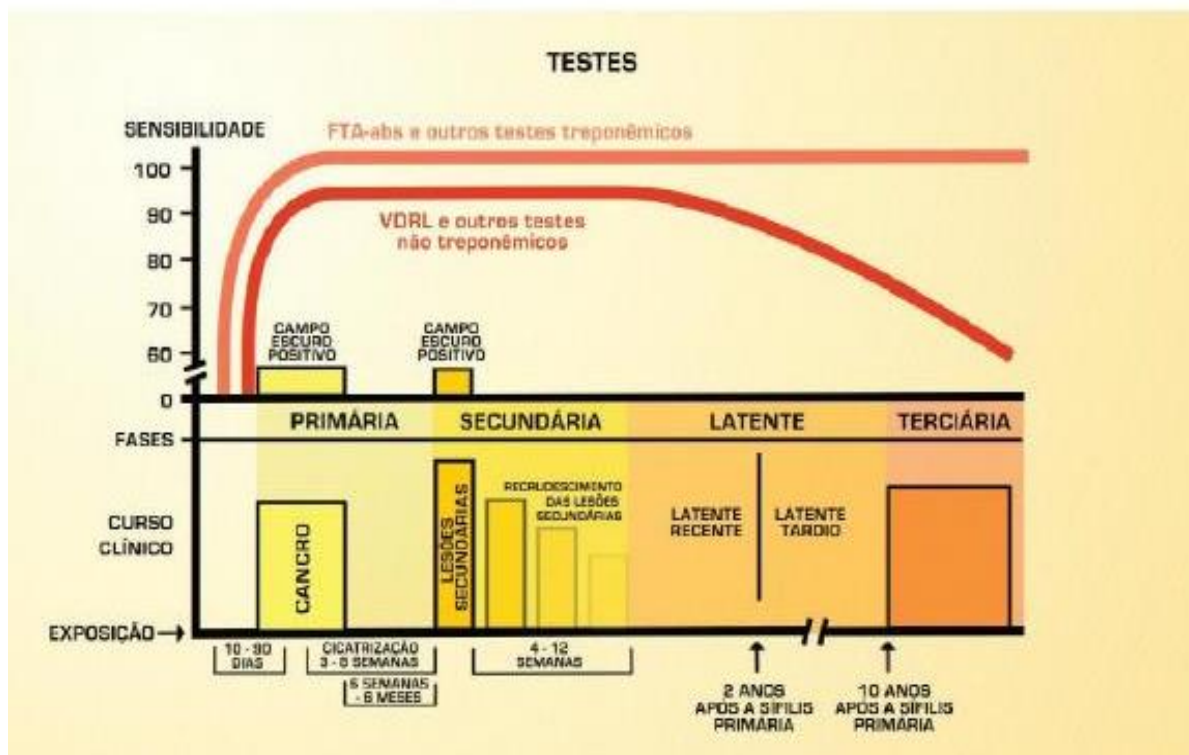


Fonte: Sífilis congênita mimetizando lúpus neonatal (Spaccarelli et al., 2018)

1.7 Diagnóstico

Existem dois tipos de testes diagnósticos disponíveis: os exames diretos e os testes imunológicos/sorológicos, e o estágio clínico da infecção deve ser sempre considerado para a escolha do melhor método (Figura 7) (Brasil, 2016c). A maioria dos casos de sífilis é diagnosticada na sua fase assintomática, sendo os exames sorológicos os mais utilizados para o diagnóstico. O *T. pallidum* não pode ser cultivado, acarretando, portanto, dificuldades no diagnóstico da infecção (Brasil, 2016c).

Figura 7: Estágios clínicos e métodos diagnósticos da sífilis



Fonte: Manual técnico de diagnóstico da sífilis 2016 (MS, 2016a)

Os exames diretos são utilizados nas fases precoces da doença (primária e secundária) e são os seguintes: microscopia em campo escuro; exame de material corado; e imunofluorescência direta (Brasil, 2016c; Tsimis & Sheffield, 2017).

Os Testes imunológicos se subdividem em dois grupos: os não treponêmicos como o VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*) (Brasil, 2016c), e os testes treponêmicos como o TPHA (Ensaio de hemaglutinação para *T. pallidum*) (Brasil, 2016c); o FTA-ABS (Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção); ELISA (Ensaio imunossorvente ligado a enzima) e os testes rápidos treponêmicos (imunocromatográficos). Além disso existem os testes moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (Brasil, 2016c).

Os testes não treponêmicos possuem especificidade e sensibilidade semelhantes (Quadro 1) (Brasil, 2016c). O Ministério da Saúde estabelece como

critérios para a padronização dos testes rápidos treponêmicos no Brasil, sensibilidade mínima de 94,5% e especificidade mínima de 93% (Brasil, 2016c).

Quadro 1: Sensibilidade e especificidade dos testes não treponêmicos para sífilis

Teste	Sensibilidade (%) de acordo com o estágio da sífilis				Especificidade (%)
	Primária	Secundária	Latente	Terciária	
VDRL	78(74-87)	100	95(88-100)	71 (37-97)	98(96-99)
RPR	86(77-100)	100	98(95-100)	73	98(93-99)
USR	80(72-88)	100	95(88-100)		99
RST	82(77-86)	100	95(88-100)		97
TRUST	85(77-86)	100	98(95-100)		99(98-99)

Fonte: Adaptado do Manual técnico de diagnóstico da sífilis 2016 (Brasil, 2016c)

Inicialmente os testes imunológicos utilizados para o diagnóstico de sífilis, dependiam de uma estrutura laboratorial para sua execução. Entretanto o desenvolvimento dos testes rápidos treponêmicos permitiu uma ampliação nas oportunidades de testagem e tratamento das populações-chave, como por exemplo as gestantes, principalmente em locais com poucos recursos (Casas et al., 2017).

Atualmente estão disponíveis testes rápidos combinados para detecção da infecção pelo HIV e sífilis que facilitam a testagem principalmente em regiões onde é observada uma diminuição significativa na transmissão vertical do HIV em função do sucesso dos programas de eliminação da transmissão materno-fetal do HIV, mas um grande número de casos de sífilis em gestantes e sífilis congênita ainda é diagnosticado devido a falha na testagem da infecção pelo *T. pallidum* (Taylor et al., 2017). Uma revisão sistemática avaliou o perfil de sensibilidade e especificidade desses testes combinados para cada patógeno e a custo efetividade na prevenção dos eventos adversos na gestação e concluiu que esses testes têm grande valor quando inseridos na rotina de pré-natal para a testagem das gestantes (Gliddon et al., 2017). O resultado deve ser analisado separadamente para cada patógeno e não

pode ser interpretado como definitivo, havendo necessidade de testes complementares para concluir o diagnóstico (WHO, 2017).

O diagnóstico de sífilis necessita da associação dos dados clínicos, história epidemiológica avaliada de forma criteriosa e da escolha dos exames diagnósticos adequados para a fase da doença. Por ser uma infecção sistêmica com potencial de acometer todos os órgãos e sistemas do organismo e também de apresentar evolução atípica em indivíduos imunocomprometidos e eventualmente em imunocompetentes, a sífilis deve ser considerada como diagnóstico diferencial de inúmeras entidades clínicas. Considerando que a maior parte dos diagnósticos de casos de sífilis adquirida e na gestação é realizado na fase latente, e portando é diagnosticada por meio de testes sorológicos, existem fluxogramas (MMWR, 2015, Brasil, 2016c) que estabelecem quais os testes e em qual sequência eles devem ser utilizados (testes treponêmicos e não treponêmicos), considerando a população estudada, o local de testagem e os recursos disponíveis (Brasil, 2016c).

Os testes imunológicos treponêmicos são os primeiros a se tornarem reativos após a infecção e permanecem reativos por toda a vida em até 85% dos casos, não tendo utilidade para o controle de cura após o tratamento. Os testes não treponêmicos se tornam reagentes em seguida aos treponêmicos e são utilizados para o diagnóstico e controle pós-tratamento (Brasil, 2016c). Eventualmente testes não treponêmicos podem gerar resultados falso-negativos em pacientes com sífilis devido ao efeito prozona. Este fenômeno ocorre devido à relação desproporcional entre as quantidades de antígeno e anticorpos presentes na reação. Ocorre principalmente na sífilis secundária devido à grande produção de anticorpos nesta fase da doença (Kasper & Fauci, 2010).

1.7.1 Diagnóstico da sífilis na gestação

A transmissão congênita da sífilis é conhecida desde o século XIX (Hawkes, 2013) e desde a década de 1940, após o advento da penicilina, é recomendado o diagnóstico precoce da sífilis nas gestantes a fim de evitar os desfechos adversos para o concepto e para o recém-nato (Kanee, 1948).

O CDC e o Ministério da Saúde do Brasil, recomendam a testagem universal para as gestantes, idealmente no primeiro trimestre (MMWR, 2015; Brasil, 2017d). Em um estudo recente que avaliou a custo-efetividade da testagem sorológica para sífilis na gravidez, a retestagem de rotina no final do período gestacional, foi considerada custo-efetiva em áreas com alta prevalência da infecção na população geral (Albright, 2015). No Brasil a testagem de rotina no terceiro trimestre é recomendada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2017d).

A sífilis na gestação, em países com baixa prevalência da doença em mulheres e por conseguinte em gestantes, também geralmente ocorre nas populações com vulnerabilidade social (Kanai et al., 2018; Furegato et al., 2017; Li et al., 2017; Slutsker et al., 2018; CDC, 2018) e os profissionais de saúde devem estar capacitados para identificar, abordar e tratar essas populações.

No Brasil, de acordo com o Manual Técnico para diagnóstico da sífilis de 2016, os testes recomendados para o diagnóstico de sífilis nas gestantes são os testes treponêmicos rápidos ou os testes treponêmicos convencionais (Elisa, FTA-Abs, TPHA e outros) e os não treponêmicos (VDRL, RPR, TRUST etc.) (Brasil, 2016c). A testagem além de ser recomendada no primeiro e terceiro trimestre da gestação, também deve ser realizada no momento da internação para o parto e em caso de abortamento (Brasil, 2015; Brasil, 2017d). A parceria sexual também deve ser avaliada e testada sendo oferecido tratamento se indicado (Brasil, 2017d). A prevenção da sífilis congênita depende do diagnóstico oportuno e tratamento da gestante e seus parceiros (Brasil, 2015; Brasil, 2017d). O Ministério da Saúde iniciou em 2011 a implantação da Rede Cegonha, visando reduzir a morbimortalidade materna e infantil, sendo uma das estratégias do programa a implantação de testes rápidos para diagnóstico de sífilis, HIV e Hepatite B com o objetivo de reduzir a sífilis congênita e a transmissão vertical do HIV e da hepatite B (Brasil, 2011). Testes rápidos treponêmicos apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes aos testes treponêmicos realizados em laboratório e tem sido utilizado em locais com acesso reduzido a laboratórios para a testagem da sífilis sendo usualmente

realizados na própria unidade de saúde (Ministério da Saúde, 2016b). A obtenção do resultado da sorologia para sífilis no momento de sua realização permite a aplicação imediata da primeira dose do tratamento com penicilina benzatina para a gestante e seu parceiro, e pode ser aplicada com segurança em unidades básicas de saúde (Brasil, 2017a; Galvão et al., 2013). Em pacientes imunocompetentes, os testes não treponêmicos com titulações acima de 1:8 usualmente são indicativos de infecção recente e de maior risco de desfechos adversos na gestação, porém o risco de infecção fetal permanece mesmo na presença de sífilis latente com baixos títulos nos testes treponêmicos realizados (MMWR, 2015; Krakauer et al., 2012).

1.7.2 Diagnóstico da sífilis congênita

A sífilis congênita é diagnosticada através da avaliação epidemiológica da situação materna e dos exames clínico e laboratoriais do recém-nato (pesquisa direta, reação em cadeia da polimerase, teste treponêmico, não treponêmico, hemograma completo, exame do líquido cefalorraquidiano exames de bioquímica e exames de imagem da criança) (Brasil, 2016a).

Os testes imunológicos utilizados para o diagnóstico da sífilis congênita são os mesmos utilizados para o diagnóstico da sífilis adquirida, apresentado, porém particularidades na sua interpretação (Brasil, 2017d).

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos contra os antígenos do *T. pallidum* e as imunoglobulinas G maternas atravessam a barreira placentária podendo ser detectadas na criança antes dos 18 meses de idade. Não existe correlação entre a titulação dos anticorpos treponêmicos e o diagnóstico da sífilis congênita, deste modo a utilização destes testes é limitada e somente após os 18 meses de idade, quando os anticorpos maternos já tiverem sido eliminados da circulação sanguínea da criança, um resultado reagente pode sugerir infecção (Brasil, 2017d).

A imunoglobulina IgM não atravessa a barreira placentária e sua presença pode definir infecção na criança, porém os testes disponíveis para a sua detecção (FTAabs IgM e imunoenaios) tem baixa sensibilidade e um resultado não reagente não exclui o diagnóstico de sífilis congênita (Brasil, 2017d).

Os testes imunológicos indicados para o diagnóstico da infecção por sífilis e o seguimento destas crianças, são os testes não treponêmicos (VDRL, RPR, TRUST)

cuja titulação tem correlação com o diagnóstico da sífilis congênita. A titulação desses testes permite avaliar se eles são exclusivamente maternos ou se também foram produzidos pela criança. O resultado do teste em crianças menores de 18 meses, tem significado clínico quando a titulação for maior em 2 titulações em relação aos títulos maternos e deve ser confirmado com uma segunda amostra (Brasil, 2017d). Quando houver suspeita de sífilis congênita, um teste não treponêmicos não reagente não exclui o diagnóstico e deve ser repetido considerando a possibilidade de soroconversão. No quadro 2, observamos um resumo das recomendações de testes diagnósticos específicos na sífilis congênita. Caso não seja possível realizar o seguimento, a criança deve ser tratada (Brasil, 2017d).

Quadro 2: Resumo das recomendações de testes diagnósticos específicos na sífilis congênita

Pesquisa direta	Testes imunológicos		
Pesquisa a presença da espiroqueta do <i>T. pallidum</i> a partir de amostra obtida da lesão	Treponêmicos		Não treponêmicos
	IgG	Resultado significativo após 18 meses de idade	- Coletar sangue do RN, evitando sangue do cordão umbilical -Significativo em menores de 18 meses de idade quando o título do RN for maior em 2 diluições comparado ao título materno em coletas simultâneas
	IgM	-Baixa Sensibilidade -Teste não reagente não exclui infecção	-Deve ser confirmado com segunda amostra -Seguimento de RN com suspeita epidemiológica e testes não reagentes em 1,3,6,12,18 meses de idade - Interromper após 2 exames consecutivos não reagentes

RN: Recém-nato

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e Hepatites Virais (Brasil, 2017d)

As crianças expostas cujas mães não foram tratadas ou receberam tratamento não adequado, assim como as crianças que apresentem alterações no exame físico, devem ter avaliação complementar aos testes imunológicos com a realização dos seguintes exames: hemograma, hepatograma e eletrólitos, punção líquórica, radiografia de ossos longos e avaliação oftalmológica e audiológica (Brasil, 2017d).

A avaliação da gestante com exame ultrassonográfico é uma ferramenta útil para o diagnóstico da sífilis congênita antes do nascimento (Tsimis & Sheffield, 2017). Alterações fetais causadas pela infecção pelo *T. pallidum* podem em alguns casos ser observadas no exame ultrassonográfico a partir da 20^a semana de gestação. Esses fetos apresentam maior comprometimento clínico e maior chance de falha no tratamento fetal intraútero. Antes dessa idade gestacional, o tratamento antimicrobiano tem maior chance de ser bem-sucedido, sem risco de falha terapêutica, por não existirem ainda alterações clínicas muito exuberantes (Rac et al., 2016). Entretanto, existem relatos de recém-natos cujos exames de imagem realizados no período gestacional, antes do tratamento materno, não evidenciaram anormalidades, mas que ao nascimento necessitaram de tratamento para sífilis congênita. Portanto é um exame que tem limitações. (Tsimis & Sheffield, 2017). A ultrassonografia obstétrica após o tratamento materno para sífilis também é útil quando realizada de forma seriada para observar o desaparecimento das anormalidades evidenciadas no exame inicial (Tsimis & Sheffield, 2017). Existe a recomendação de investigação para sífilis congênita em todos os recém-natos de gestantes diagnosticadas com sífilis, inclusive aqueles cujas mães foram tratadas adequadamente em função da possibilidade de falha terapêutica que pode ocorrer em cerca de 14% dos casos (Brasil, 2015).

1.7.3 Diagnóstico laboratorial da sífilis em portadores de HIV

O diagnóstico da infecção pelo *T. pallidum*, no paciente portador do HIV é realizado de forma semelhante ao da população geral, entretanto podem ser observadas algumas diferenças nos resultados dos exames, como por exemplo títulos mais altos no momento do diagnóstico e resultados falso negativos que podem ser causados pelo efeito prozona (Brasil, 2018b; Marchalik et al., 2018; Mahévas et al., 2016). Caso exista forte suspeita clínica, outros métodos

diagnósticos como biópsia de lesões podem ser utilizados para elucidação diagnóstica (Brasil, 2018b; MMWR, 2015).

Em relação ao diagnóstico de neurosífilis, a investigação da infecção pelo *T. pallidum* deve ser incluída no diagnóstico diferencial das encefalites (Brasil, 2018b). Entre os pacientes assintomáticos, o benefício de realizar investigação neurológica de rotina, com a realização de punção líquórica não encontra respaldo na literatura devido aos poucos dados disponíveis a esse respeito (Brasil, 2018b). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), as indicações para punção lombar nessa população são: presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos; evidência de sífilis terciária ativa e após a ocorrência de falha ao tratamento (Brasil, 2018b).

1.8 Tratamento

O medicamento de escolha para todas as formas clínicas da sífilis é a penicilina (Tuddenham & Ghanem, 2015) e o esquema de tratamento depende do estágio da doença definido no momento do diagnóstico (Quadro 3). É o único medicamento com eficácia comprovada na prevenção da transmissão materno-fetal da sífilis e no tratamento da infecção fetal (Brasil, 2015; Brasil, 2016a; MMWR, 2015).

No tratamento da gestante, se houver um intervalo maior que 14 dias entre a administração das doses de penicilina, o esquema terapêutico deverá ser reiniciado (Brasil, 2017a).

Quadro 3: Esquemas terapêuticos para a sífilis

Estágio da infecção	Esquema terapêutico	Esquemas alternativos (exceto para gestantes)
Sífilis primária, secundária e latente recente (até 1 ano de duração)	- Penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo	-Doxiciclina 100 mg, VO, 2xdia, por 15 dias; - Ceftriaxona 1g, IV ou IM, 1xdia, por 8 a 10 dias
Sífilis latente tardia (com mais de 1 ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	-Penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, (1,2 milhão UI em cada glúteo), semanal, por três semanas. Dose total de 7,2 milhões UI.	- Doxiciclina 100 mg, VO, 2xdia, por 30 dias; - Ceftriaxona 1g, IV ou IM, 1xdia, por 8 a 10 dias
Neurosífilis e sífilis ocular	-Penicilina cristalina, 18-24 milhões UI/dia, IV, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias.	- Ceftriaxona 2 g, IV ou IM, 1xdia, por 10 a 14 dias.

IM – Intramuscular; IV – Intravenoso; UI – Unidades Internacionais; VO – Via oral

Fonte: Adaptado de Brasil, 2015 /Brasil, 2017b /MMWR, 2015

1.8.1 Tratamento da sífilis na gestação

Em gestantes deve ser administrada uma dose inicial de penicilina benzatina (2.400.000 UI) diante de qualquer resultado de teste diagnóstico positivo para sífilis. As pacientes devem receber a primeira dose do medicamento e prosseguir com a investigação diagnóstica, através da realização dos exames sequenciais estabelecidos no fluxograma escolhido, associado à história clínica e epidemiológica (infecção e tratamento prévios e avaliação da parceria sexual). Na impossibilidade de definir o estágio exato da infecção, as mesmas devem ser tratadas como portadoras de sífilis latente tardia. O único medicamento com eficácia e segurança

comprovada na prevenção da transmissão vertical do *T. Pallidum* e no tratamento do concepto é a penicilina. Outros antibióticos não são indicados no período gestacional, seja pela toxicidade para o feto ou pela incapacidade de atravessar a barreira placentária (exemplo: tetraciclina orais e macrolídeos). Existem ainda relatos de resistência aos macrolídeos. (Brasil, 2017d). Não existem estudos controlados em gestantes que tenham determinado a eficácia da ceftriaxona no tratamento do feto, não sendo, portanto, um medicamento recomendado para o tratamento da sífilis na gestação (Brasil, 2017d). A opção pelo uso da ceftriaxona nas gestantes deve acontecer apenas em situações pontuais como o desabastecimento da penicilina e apenas para gestantes com sífilis latente recente (via intramuscular 1g por 10 a 14 dias), sendo nestes casos necessários notificar, investigar e tratar a criança para sífilis congênita. Como esquemas alternativos não são recomendados durante a gestação (Brasil, 2017d) qualquer outro tratamento realizado nesta população deverá ser considerado como tratamento não adequado da mãe, e o RN deverá submetido a avaliação clínica e laboratorial.

Para os casos de sífilis tardia ou de duração desconhecida, não existem outras opções terapêuticas descritas na literatura (Brasil, 2017d).

1.8.2 Tratamento da sífilis congênita

Os medicamentos de escolha para o tratamento da sífilis congênita são as penicilinas cristalina e procaína. A penicilina cristalina tem maior penetração no SNC em relação a penicilina procaína e a penicilina benzatina por ter pouca penetração no SNC, não é recomendada para o tratamento de caso suspeito ou confirmado de sífilis congênita. Não são recomendados outros antibióticos no tratamento da infecção congênita (Brasil, 2017c).

1.8.3 Reação de Jarish-Herxheimer

Pode ocorrer geralmente dentro de 24 horas após a administração do antimicrobiano para o tratamento da sífilis e mais frequentemente em pacientes em estágios precoces da infecção quando é maior a bacteremia (Kasper & Fauci, 2010). Ocorre devido a liberação de lipoproteínas pela causada pela destruição das bactérias (Kasper & Fauci, 2010) e pelo aumento simultâneo das citocinas pró-inflamatórias (Tsimis & Sheffield, 2017). Trata-se de uma reação febril aguda associada a cefaléia, mialgia, rash e hipotensão (Tsimis & Sheffield, 2017). Nos

pacientes com sífilis secundária pode ocorrer exacerbação das lesões mucocutâneas (Kasper & Fauci, 2010). A resolução dos sintomas ocorre em 12/ 24 horas e antipiréticos podem ser utilizados para o tratamento sintomático (Rac et al., 2017; MMWR, 2015). Não deve ser confundida com uma reação alérgica e os pacientes devem ser orientados sobre a possibilidade de sua ocorrência. Nas gestantes, a reação pode precipitar parto prematuro, anormalidades na frequência cardíaca fetal e natimorto (Rac et al., 2017; Tsimis & Sheffield, 2017; MMWR, 2015) quando o antibiótico for administrado na segunda metade da gestação (Tsimis & Sheffield, 2017) e pode ser necessário avaliar a internação da paciente para monitorização fetal (Rac et al., 2017; Tsimis & Sheffield, 2017). A possibilidade de ocorrência da reação não deve retardar o tratamento nas gestantes (MMWR, 2015).

1.8.4 Alergia a penicilina

Considerando que a penicilina é a única medicação com eficácia comprovada para a prevenção da sífilis congênita e para o tratamento do feto, caso a gestante relate alergia comprovada ao antimicrobiano, ela deveria ser encaminhada para uma unidade hospitalar de referência para ser submetida a dessensibilização e posterior tratamento com o medicamento (MMWR 2015, Rac et al., 2017; Brasil, 2015; Dallé et al., 2018). Entretanto, em nosso meio a disponibilidade de local de referência com infraestrutura adequada para atendimento às gestantes (material, profissionais habilitados) é escassa, e na prática clínica, estes testes raramente são realizados na rede de assistência à saúde (Municipal e Estadual) do Rio de Janeiro.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Descrever a prevalência e os fatores de risco associados à infecção por sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas no Centro de Prevenção da Transmissão Materno-Fetal do HIV do Serviço de Doenças Infecto Parasitárias (DIP)/ Unidade Materno Fetal (UMF) do Hospital Federal dos Servidores do Estado-RJ.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a prevalência da sífilis na coorte de gestantes infectadas pelo HIV.
- Descrever os principais fatores de risco associados à sífilis na coorte de gestantes infectadas pelo HIV.
- Descrever os desfechos obstétricos e neonatais associados à infecção por sífilis nestas gestantes.
- Descrever a frequência da sífilis congênita correlacionando com a contagem de linfócitos T- CD4⁺ materna (cél/m³) e com a carga viral do HIV (cópias/mL).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo transversal, com coleta de dados em uma base eletrônica de dados de uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV, acompanhada no pré-natal em um Centro de Prevenção da Transmissão Materno-fetal do HIV.

3.2 Localidade

As gestantes foram acompanhadas durante o pré-natal no ambulatório da Unidade Materno-Fetal (UMF)/ Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP), no Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) no Rio de Janeiro. O Serviço de DIP do HFSE acompanha desde 1996 uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV, sendo um dos centros de referência do estado do Rio de Janeiro para a prevenção da transmissão materno-fetal do HIV.

3.3 População do estudo

Foi realizada a coleta retrospectiva de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais no banco de dados do Centro de Pesquisa do Serviço de DIP/HFSE das gestantes que foram acompanhadas no pré-natal do ambulatório deste serviço, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016.

3.3.1 Critérios de inclusão:

- Foram incluídos os dados das gestantes que tiveram gravidez documentada por pelo menos um dos seguintes exames: dosagem de β -gonadotrofina coriônica (β -HCG) na urina, dosagem de β -HCG no sangue, batimentos cardíacos fetais positivos no doppler ou ultrassonografia.
- Gestantes que procuraram o atendimento pré-natal no DIP/HFSE com infecção pelo HIV documentada, segundo os critérios do Ministério da Saúde.

- Gestantes infectadas pelo HIV com história de rastreamento clínico e sorológico para sífilis (testes treponêmicos e não treponêmicos) na chegada ao DIP/UMF para o acompanhamento pré-natal.
- Pacientes que apresentaram gestações múltiplas, somente foram incluídos os dados maternos e neonatais da primeira gestação.

Para fins desse estudo, os seguintes critérios foram estabelecidos

3.3.2 Critério de definição de caso de sífilis em gestante (Brasil, 2017)

Para fins deste estudo foram considerados casos de sífilis as pacientes que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios:

- Gestantes com teste não treponêmico reagente em qualquer titulação e teste treponêmico reagente realizados no pré-natal; independente de qualquer evidência clínica de sífilis (Brasil, 2017b).
- Gestantes com teste treponêmico reagente e teste não treponêmico não reagente ou não realizado, sem registro de tratamento prévio (Brasil, 2017b)
- Gestantes com apenas um teste sorológico (treponêmico ou não treponêmico) reagente, e diagnosticada como sífilis pelo médico assistente do Centro.
- Gestantes cujos recém-natos foram diagnosticados e tratados para sífilis congênita ao nascimento.

3.3.3 Critérios de definição de caso de sífilis congênita (Brasil, 2017c)

Para fins deste estudo foram considerados casos de sífilis congênita os RN que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios

- Todo recém-nato (RN) nascido de mulher portadora de sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada.
- RN com teste não treponêmico com título de duas diluições acima dos títulos maternos (colhidos simultaneamente no parto).
- RN com manifestação clínica, alteração líquórica ou radiológica sugestiva de sífilis congênita e teste não treponêmico não reagente.

Para fins deste estudo o termo “Gestações Múltiplas” foi utilizado para definir as pacientes que apresentaram mais de uma gestação no período estudado (janeiro de 2012 a dezembro de 2016).

3.3.4 Critérios de exclusão:

- Pacientes com abandono de acompanhamento pré-natal antes do parto, transferência para outra Unidade de Saúde ou óbito.
- Pacientes com desfechos obstétricos e neonatais desconhecidos (exceto para a análise de prevalência da infecção materna).

3.4 Coleta e Análise de dados

As informações coletadas pelos profissionais de saúde durante o atendimento das gestantes acompanhadas no pré-natal do DIP/HFSE, são inseridas rotineiramente no banco de dados do Centro de Pesquisa do DIP/HFSE. Os dados e todas as variáveis que foram utilizadas neste estudo foram extraídas deste banco de dados. Um manual com orientações sobre os procedimentos e com a definição dos conceitos utilizados é utilizado para orientar o preenchimento correto das fichas pelos profissionais de saúde durante o atendimento e para inserção desses dados no banco.

Um servidor seguro acessível apenas aos membros autorizados da equipe, armazena o banco de dados e cada participante incluído no banco possui um número único de identificação que permite desvincular os dados de informações pessoais. Os dados foram armazenados no software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0.

Foram coletadas para análise as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas e os resultados dos exames laboratoriais da coorte de gestantes infectadas pelo HIV. As variáveis selecionadas para compor a análise foram: idade, etnia, estado civil, escolaridade, uso de drogas, tabagismo, etilismo, número de gestações, desfechos obstétricos e neonatais, número de consultas de pré-natal, resultados dos testes sorológicos para sífilis, resultados da contagem de linfócitos T-CD4+ (cél/m³) e da carga viral do HIV (cópias/mL), informações sobre a

classificação clínica da sífilis, tratamento da mãe e das parcerias sexuais e sobre o tipo de antibiótico utilizado para o tratamento.

A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS v 18.0 e a estatística descritiva foi utilizada para exploração dos dados. A exploração de inconsistências e dos dados ausentes também foi realizada. Foram analisados os dados maternos e neonatais referentes a primeira gestação (para participantes gestantes com múltiplas gestações acompanhadas no Serviço); dados das gestantes infectadas pelo HIV com desfechos obstétricos e neonatais conhecidos (Infecção por sífilis congênita); dados neonatais de ambos os neonatos gemelares somente para análise dos desfechos neonatais.

Para descrever as variáveis do estudo foi utilizada a estatística descritiva. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR) e as variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação das medianas e o qui-quadrado e teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das proporções. O nível de significância considerado foi de 5%. As variáveis que apresentaram nível de significância na análise univariada ($p < 0.10$) e as variáveis de relevância clínica ou epidemiológica já descritas na literatura foram incluídas na análise multivariada realizada através de regressão logística binomial. Permaneceram no modelo as variáveis com significância estatística ($p < 0.05$).

4 ASPECTOS ÉTICOS

O banco de dados utilizado na realização do estudo não possui identificação nominal das pacientes. Desta forma, foram mantidos o sigilo e a confidencialidade das informações durante o estudo. Esse projeto, portanto, foi conduzido de acordo com as normas de Boas Práticas em Pesquisa Clínica.

O Estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE (CEP-HFSE) sob o número: 2448. 061. Por se tratar de pesquisa envolvendo banco de dados de identificado, o estudo foi dispensado da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016 foram identificadas 1133 gestações. Após a exclusão de 101 gestações múltiplas e oito gestantes sem teste sorológico para sífilis, 1024 gestantes foram incluídas no estudo e tiveram seus dados analisados (Figura 8).

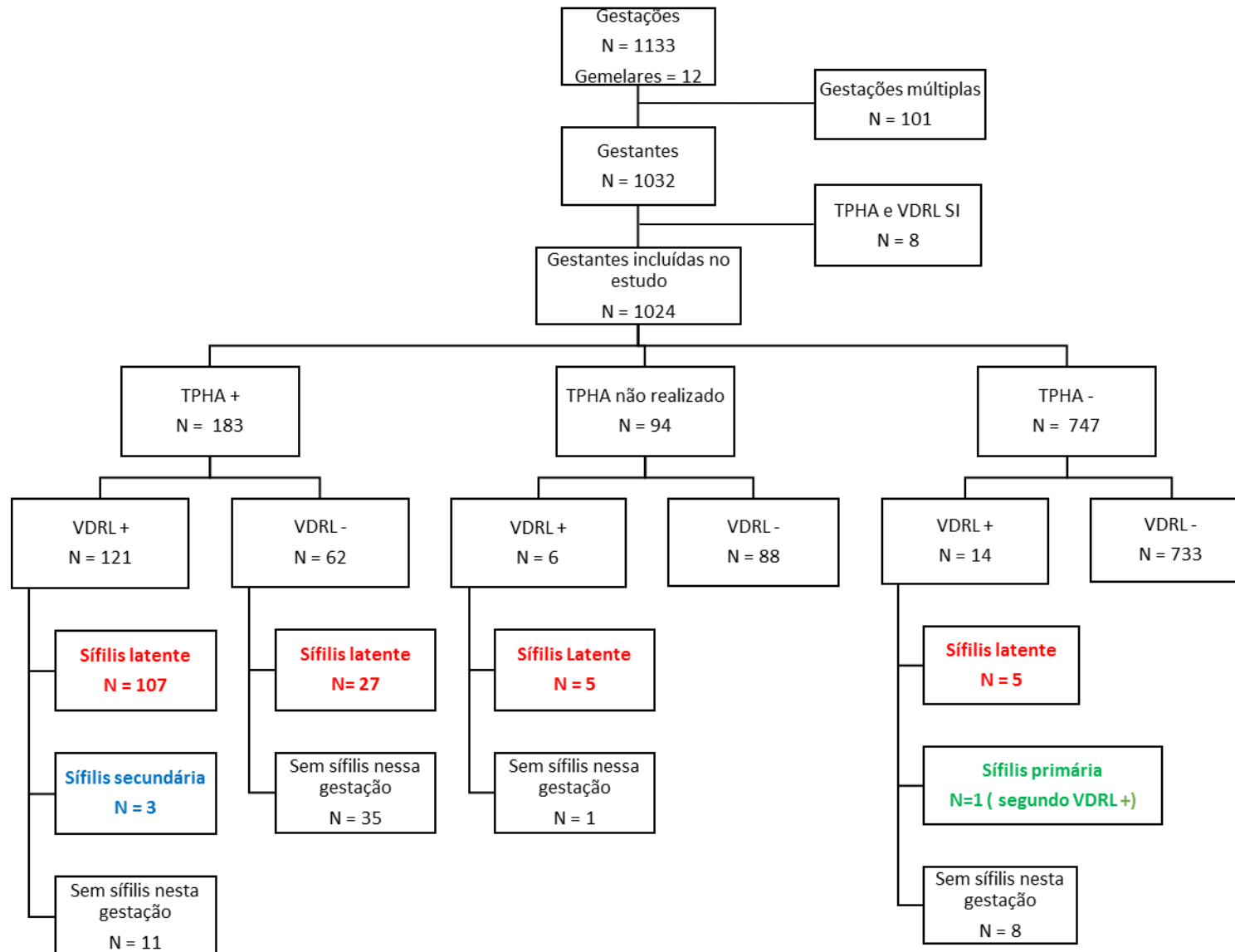


Figura 8: Diagrama da população do estudo

Considerando o número total de gestantes incluídas no estudo, 762 mulheres (75,4%) apresentavam cor não branca (autodeclarada), 620 (61,1%) tinham parceiros fixos e a mediana dos anos de estudos foi de 9,0 anos. A mediana de idade foi de 27 anos (IQR) e não variou entre o grupo de pacientes com e sem diagnóstico de sífilis. Em relação a contagem de linfócitos T CD4⁺ na entrada da coorte, 87,5% das pacientes tiveram resultados acima de 200 céls/mm³ com uma mediana de 450 céls/mm³. (IQR), sem diferença estatística entre os grupos de gestantes com e sem o diagnóstico de sífilis. A mediana de carga viral do HIV na entrada da coorte entre as gestantes com sífilis foi de 4307,50 cópias (log) e entre as gestantes sem o diagnóstico de sífilis foi de 3250,0 cópias (log). Entre as gestantes que apresentaram diagnóstico de sífilis, houve um percentual maior de gestantes que desconheciam o diagnóstico da infecção pelo HIV quando engravidaram (693/ 67,7%). As características sociodemográficas maternas estão descritas na Tabela 4.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o diagnóstico de sífilis nas gestantes e o número de consultas de pré-natal, o número de gestações e a idade gestacional no parto. A mediana do Índice de Capurro foi de 38 semanas no grupo que apresentava o diagnóstico de sífilis e de 39 semanas no grupo sem sífilis.

Em relação ao uso de drogas ilícitas, 180 (17,6%) gestantes informaram uso de alguma droga ilícita antes da gestação e 43 (4,2%) durante o período gestacional. O uso de álcool foi relatado por 465 participantes (45,6%) antes e por 163 (16%) durante a gestação.

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE) – 2012 - 2016 (N = 1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de Sífilis		Teste estatístico	P-Value
		SIM	NÃO		
		N (%)	N (%)		
SÓCIODEMOGRÁFICAS					
Idade na entrada da coorte (n= 1022) mediana (Q₁ – Q₃)	27 (22 -32)	26 (21 - 31)	27 (23 - 32)	Mann-Whitney	0,91
Idade na entrada da coorte (n = 1022) N^o (%)				χ ²	0,35
< 20	129 (12,6)	23 (15,7)	106 (12,1)		
≥ 20 < 35	740 (72,4)	106 (72,1)	634 (72,5)		
≥ 35	153 (15,0)	18 (12,2)	135 (15,4)		
Cor da pele (n= 1011) N^o (%)				χ ²	0,50
Branca	249 (24,6)	33 (22,4)	216 (25,0)		
Não-Branca	762 (75,4)	114 (77,6)	648 (75,0)		
Parceria (n = 1015) N^o (%)				χ ²	0,40
Com parceria	620 (61,1)	84 (57,9)	536 (61,6)		
Sem parceria	395 (38,9)	61 (42,1)	334 (38,4)		
Anos de escolaridade (n= 1014) mediana (Q₁ – Q₃)	9 (7 - 12)	8 (6 - 12)	10 (7 - 12)	Mann-Whitney	< 0,01
Anos de escolaridade (n= 1014) N^o (%)				χ ²	<0,01

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE) – 2012 - 2016 (N = 1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de Sífilis		Teste estatístico	P - Value
		SIM	NÃO		
		N (%)	N (%)		
≤ 7	324 (32,0)	69 (46,6)	255 (29,4)		
> 8 e ≤ 10	270 (26,6)	48 (32,4)	222 (25,6)		
> 11	420 (41,4)	31 (20,9)	389 (44,9)		
Uso de droga ilícita antes da gestação (n= 1021) N^o (%)				χ^2	0,02
Sim	180 (17,6)	36 (24,3)	144 (16,5)		
Não	841 (82,4)	112 (75,7)	729 (83,5)		
Uso de droga ilícita na gestação (n= 1021) N^o (%)				χ^2	<0,01
Sim	43 (4,2)	13 (8,8)	30 (3,4)		
Não	978 (95,8)	135 (91,2)	843 (96,6)		
Tabagismo antes da gestação (n= 1020) N^o (%)				χ^2	0,11
Sim	324 (31,8%)	55 (37,4)	269 (30,8)		
Não	696 (68,2)	92 (62,6)	604 (69,2)		
Tabagismo na gestação (n= 1019) N^o (%)				χ^2	0,25
Sim	168 (16,5)	29 (19,7)	139 (15,9)		

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE)- 2012 -2016 (N=1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de sífilis		Teste estatístico	P-value
		SIM N(%)	NÃO N(%)		
Não	851 (83,5)	118 (80,3)	733 (84,1)		
Uso de Álcool antes da gestação (n= 1019) N^o (%)				χ^2	<0,01
Sim	465 (45,6)	83 (56,5)	382 (43,8)		
Não	554 (54,4)	64 (43,5)	490 (56,2)		
Uso de Álcool na gestação (n = 1018) N^o (%)				χ^2	<0,01
Sim	163 (16)	27 (18,4)	136(15,6)		
Não	855 (84)	120 (81,6)	735 (84,4)		
CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS A GESTAÇÃO					
Número de visitas no pré-natal (n= 1009) mediana (Q₁ – Q₃)	7 (5 - 9)	7 (5 - 9)	7 (5 - 9)	Mann-Whitney	0,83
Número de visitas no pré-natal (n= 1009) N^o (%)				χ^2	0,24
<6	311 (31,8)	39 (26,7)	272 (31,5)		
≥6	698 (69,2)	107 (73,3)	591 (68,5)		

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE)- 2012 -2016 (N=1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de sífilis		Testa Estarístico	P-value
		SIM N(%)	NÃO N (%)		
Número de gestações anteriores (n= 1021) mediana (Q₁ – Q₃)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 - 3)	Mann-Whitney	0,36
Número de gestações anteriores (n= 1021) N^o (%)				χ ²	0,46
Primeira gestação	245 (24,4)	32 (21,6)	213 (24,4)		
Mais de uma gestação	776 (76,0)	116 (78,4)	660 (75,6)		
Total de Abortos prévios (n= 1020) mediana (Q₁ – Q₃)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	Mann-Whitney	0,88
Número de partos pré-termo (n = 1002) mediana (Q₁ – Q₃)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	Mann-Whitney	0,11
História de prematuridade (n= 1002) N^o (%)				χ ²	0,13
Sim	882 (86,1)	123 (83,1)	759 (86,6)		
Não	120 (11,7)	23 (15,5)	97 (11,1)		
Natimortos prévios (n= 1020) mediana (Q₁ – Q₃)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	Mann-Whitney	0,05
Mortes neonatais (n= 1019) mediana (Q₁ – Q₃)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	Mann-Whitney	0,29

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE)- 2012 -2016 (N=1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de sífilis		Teste Estatístico	p-value
		Sim	Não		
		N(%)	N(%)		
Idade gestacional no parto (n= 947) mediana (Q₁ – Q₃)	38 (38 - 39)	38 (38 - 39)	38 (38 - 39)	Mann-Whitney	0,91
DESFECHOS NEONATAIS					
Capurro (n= 923) mediana (Q₁ – Q₃)	38 (39 - 39)	38 (38 - 39)	38 (39 - 39)	Mann-Whitney	0,92
Altura ao nascer (n= 934)	48 (46,5 – 50,0)	48,5 (47 – 50)	48 (46,5 – 50)	Mann-Whitney	0,27
Peso ao nascer (n= 952)	3030 (2690 – 3330)	3047,50 (2777,50 – 3392,50)	3030 (2688,75 – 3322,50)	Mann-Whitney	0,40
CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO HIV					
Conhecimento do diagnóstico da infecção pelo HIV antes do início da gestação atual (n= 1024) N^o (%)				χ ²	< 0,01
Sim	328 (32,0)	33 (22,3)	295 (33,7)		
Não	693 (67,7)	115 (77,7)	578 (66,0)		
Carga viral da entrada da coorte (cópias/mL) (n= 1017) mediana (Q₁ – Q₃)	3493 (78,5 – 17567,5)	4307,50 (659,2 – 19131,5)	3250,0 (56,0 – 16886,5)		0,08

Tabela 4: Características sociodemográficas, laboratoriais, obstétricas e desfechos neonatais em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE)- 2012 -2016 (N=1024)

Variáveis	Total de gestantes	Diagnóstico de sífilis		Teste Estatístico	P= value
		SIM	NÃO		
		N(%)	N((%)		
CD4⁺ (cels/mm³) na entrada da coorte (n= 1016) mediana (Q₁ – Q₃)	451 (291,0 – 643,7)	450,50 (267,2 -626,7)	451 (294,7 – 648,7)		0,52
CD4⁺ (cels/mm³) na entrada da coorte (n= 1016) N^o (%)				χ ²	0.59
< 200	127 (12,5)	16 (10,8)	111 (12,8)		
≥ 200	889 (87,5)	132 (89,2)	757 (87,2)		

A prevalência de sífilis na coorte foi de 14,4% (148/1024). A maioria das pacientes com sífilis foi diagnosticada no segundo trimestre da gestação N=86 (58%), sendo 19 (13%) dos casos diagnosticados no primeiro trimestre e 43 (29%) no terceiro trimestre conforme apresentado na Tabela 5. Convém ressaltar que não foi identificado nenhum diagnóstico de sífilis nas mulheres que tiveram outras gestações posteriormente a gestação incluída no estudo.

Tabela 5: Distribuição dos casos de sífilis diagnosticados em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV segundo o trimestre da gestação no Rio de Janeiro – 2012 - 2016 - (N=148)

Trimestre	N	%
Primeiro trimestre	19	13
Segundo trimestre	86	58
Terceiro trimestre	43	29
Total	148	100

A maioria dos casos de sífilis, 144 (97,3%), foi classificada como sífilis latente no momento do diagnóstico, três (2%) foram classificadas como sífilis secundária e um (0.7%) como sífilis primária. Noventa e seis por cento das pacientes realizaram tratamento adequado com penicilina benzatina na dosagem correta para a fase clínica da infecção no momento do diagnóstico (Tabela 6). Entretanto quase 3% não foram tratadas e o motivos encontrados foram: recusa ao tratamento por uma gestante; em dois casos o tratamento não pode ser realizado pois uma paciente era dependente química e a outra era moradora de rua e, na quarta situação, a gestante iniciou tardiamente o pré-natal não sendo possível completar o tratamento (36ª semana de gestação).

Tabela 6: Tratamento para sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV com diagnóstico de sífilis na gestação – Rio de Janeiro - 2012 - 2016 (N=148)

Tratamento materno realizado	N	%
Sim	142	96
Não*	4	2.7
Sem informação	2	1.3
Total	148	100

*Não = Tratamento não realizado ou tratamento incompleto

Entre as pacientes que relataram ter parceria estável (N=117/148), 53 (45,3%) destes parceiros foram tratados (Tabela 7).

Tabela 7 :Tratamento dos parceiros das gestantes infectadas pelo HIV que apresentaram diagnóstico de sífilis durante a gestação – 2012 - 2016 (N=148)

Tratamento do parceiro para sífilis	N	%
Realizado	53	36
Não realizado	43	29
NA *	31	21
Sem Informação	21	14
Total	148	100

*Não aplicável – paciente sem parceria atual

Entre as mulheres com diagnóstico de sífilis nessa gestação, 2% (3/148) sofreram aborto espontâneo conforme apresentado na Tabela 8. Não houve associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de sífilis materna e os desfechos obstétricos desfavoráveis (aborto, natimorto e neomorto). Nos 3 casos de abortamento, uma gestante recebeu tratamento adequado, uma não foi tratada e não foi possível obter informações sobre a terceira paciente. Também não houve associação entre o diagnóstico de sífilis congênita e a contagem de linfócitos TCD4⁺ (< 200 céls/mm³) ou o nível de carga viral (> 200 cópias/ml).

Tabela. 8: Desfechos das gestações atuais em relação ao diagnóstico de sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro - 2012 -2016 (N=1024)

Desfecho da gestação	Diagnóstico de sífilis materna		
	Sim	Não	Total
RN vivo	145	829	974
Natimorto	0	10	10
Aborto espontâneo	3	14	17
Neomorto	0	3	3
RN vivo/ gemelar com 1 neomorto	0	1	1
Sem informação	0	19	19
Total	148	876	1024

A análise univariada demonstrou associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o diagnóstico de sífilis nas gestantes, o uso de álcool e drogas ilícitas antes e durante a gestação atual e um menor nível de escolaridade.

Quanto às características relacionadas à co-infecção pelo HIV, ter conhecimento do status sorológico para o HIV antes da gestação atual foi um fator protetor para o diagnóstico de sífilis ($P < 0,01$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o diagnóstico de sífilis na gestação e a contagem de linfócitos CD4⁺ ou o nível da carga viral materna na entrada da coorte (Tabela 4).

As variáveis incluídas na análise multivariada foram: “anos de estudo”, “uso de drogas ilícitas e uso de álcool antes e durante a gestação atual”, “ocorrência de natimortos em gestações anteriores” e “ter conhecimento do status sorológico para o HIV antes da gestação atual”. As variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) no modelo multivariado foram o “nível de escolaridade” e a variável “Ter conhecimento do status sorológico para o HIV antes da gestação atual”. Essas variáveis estão apresentadas na tabela 9.

Quanto a ocorrência de sífilis congênita, 138 das 148 pacientes com diagnóstico de sífilis na gestação apresentavam dados de desfechos neonatais (diagnóstico de sífilis congênita ou não). Dentre esses, 60% (83/138) dos neonatos foram diagnosticados com sífilis congênita após o nascimento.

Em relação a transmissão vertical do HIV nessa coorte, a taxa de transmissão no período estudado foi de 0,7 % (2012 – 2016).

Tabela 9: Análise de regressão logística dos fatores associados à infecção por sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (HFSE) – 2012 a 2016 (N = 1024) – regressão logística

Variáveis	p	OR	95% IC	
			Inferior	Superior
Anos de escolaridade	<0,001	0,859	0,814	0,908
Ter o conhecimento do status Sorológico para HIV quando engravidou	0,003	0,579	0,403	0,831

OR = Odds Ratio, IC = Intervalo de Confiança

6 DISCUSSÃO

Nos últimos anos vem sendo observado no Brasil, um aumento do número de casos de sífilis em gestantes e de desfechos desfavoráveis consequentes à transmissão materno-fetal da infecção nas pacientes não tratadas. Vários autores relatam que gestantes com a coinfeção sífilis/HIV tem um risco aumentado de transmissão materno fetal do HIV (Lee et al., 1998; Mwapassa et al., 2006; Thorne et al., 2008; Yeghaneh et al., 2015). Deste modo é de fundamental importância o conhecimento da prevalência e dos fatores de risco para infecção por sífilis em gestantes para o desenvolvimento de políticas públicas da saúde da mulher e para implementação de estratégias preventivas, visando uma melhoria da qualidade da assistência pré-natal em nosso país.

A taxa de prevalência de infecção por sífilis encontrada neste estudo, foi superior às encontradas em outros estudos nacionais e internacionais que também avaliaram gestantes vivendo com o HIV. Nos estudos internacionais, as seguintes taxas de prevalência de sífilis na gestação foram descritas: 3,5% (Thorne et al., 2008); 5% (Kinikar et al., 2017); 8% (Mwapasa et al., 2006) e 10% (Yeghaneh et al., 2015). Em estudos prévios nacionais as seguintes taxas foram reportadas: 3,1% (Tornatore et al., 2012); 3,8 % (Maia et al., 2015); 10,5 % (Fernandes, 2014); 10,3 % (Acosta et al., 2016).

Os estudos realizados na população geral de gestantes evidenciam prevalências mais baixas da infecção no Brasil e no mundo, exceto dois estudos que identificaram taxas semelhantes a descrita neste estudo. Um deles foi realizado no Brasil com a avaliação de dados de gestantes privadas de liberdade, que identificou uma prevalência de 8,7% (Domingues et al., 2017) e o estudo de Konje realizado na Etiópia entre os anos de 2016 e 2017, com prevalência de infecção por sífilis nas gestantes, de 18,6% (Konje et al., 2018).

Neste estudo, o baixo nível de escolaridade (< 7anos) foi a variável associada ao risco de sífilis materna no modelo multivariado. Os estudos de Kinikar e Acosta também encontraram associação entre um menor tempo de estudo e a infecção por sífilis em gestantes vivendo com o HIV (Kinikar et al., 2017; Acosta et al., 2016). O conhecimento do diagnóstico da infecção pelo HIV antes do início da gestação atual foi um fator protetor para infecção por sífilis durante a gestação, sugerindo

possivelmente que essas pacientes, em algum momento após o diagnóstico da infecção pelo HIV, receberam orientação adequada quanto a possibilidade de se prevenir das ISTs e outros agravos.

Nosso estudo não identificou associação estatisticamente significativa com a cor da pele (autoreferida), uso de álcool, drogas ilícitas e ou tabaco, outras características maternas e desfechos neonatais. A presença de outras ISTs não foi avaliada neste estudo. A mediana de consultas de pré-natal no grupo de pacientes com e sem sífilis foi de 7 consultas, uma a mais que o número mínimo de consultas preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2000) e essa variável não foi associada estatisticamente ao desfecho sífilis materna.

Os estudos que avaliaram os fatores de risco associados à infecção por sífilis na população geral de gestantes e nas gestantes vivendo com o HIV identificaram como fatores de risco características das populações vulneráveis, tais como mulheres com menor nível de escolaridade (Acosta et al., 2016), raça não branca (Yeganeh et al., 2015), história de uso de álcool ou drogas ilícitas durante a gestação (Acosta et al., 2016), história de não ter realizado acompanhamento pré-natal (Domingues et al., 2014) ou ter um número de consultas de pré-natal e sorologias para sífilis inferior ao preconizado pelos protocolos de prevenção e tratamento de sífilis (Gonzales et al., 2014). Embora alguns estudos sugiram que a prevalência da infecção pelo *T. pallidum* seja maior nas gestantes vivendo com o HIV em relação à população geral de gestantes (Mutagoma et al., 2017), os fatores de risco associados se assemelham nas duas populações.

As gestantes vivendo com HIV que realizaram acompanhamento pré-natal no período estudado não apresentaram perfil de imunodeficiência avançada, com uma mediana de linfócitos T CD4⁺ de 450 céls/mm³ e mediana de carga viral do HIV de 3493 cópias/mL. Com relação a associação entre contagem de linfócitos TCD4⁺, nível da carga viral do HIV e a infecção pelo *T. pallidum*, em um estudo realizado na Europa entre os anos de 1999 e 2005 em gestantes vivendo com o HIV (Landes et al., 2007), a contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 200 céls/mm³ foi um fator de risco independente associado à infecção por sífilis, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis* sugerindo, segundo os autores que a progressão da imunodeficiência teria influência na susceptibilidade às ISTs (Landes et al., 2007). Uma associação semelhante foi encontrada em estudo realizado com a mesma subpopulação em Salvador entre os anos 2010 e 2011 por Travassos e

colaboradores que identificou como o principal fator de risco para a aquisição de ISTs, a contagem de linfócitos CD4+ < 500 céls/mm³ e nível de carga viral elevada do HIV (Travassos et al., 2012). Entretanto, no presente estudo não foi identificada associação entre essas variáveis e sífilis.

O diagnóstico de sífilis congênita não foi associado estatisticamente à contagem de linfócitos T CD4+ materna inferior a 200 céls/mm³ e nem a quantificação da carga viral do HIV superior a 200 cópias/mL.

A eficiência do tratamento materno depende da adesão ao tratamento proposto para a gestante, do uso da medicação correta e a posologia adequada para a fase da doença no momento do diagnóstico. Outro aspecto importante é a abordagem e tratamento do parceiro, em função da possibilidade de reinfeção materna e transmissão materno-fetal da sífilis caso o parceiro esteja infectado e não seja corretamente tratado. O tratamento do parceiro é importante, portanto, para reduzir a incidência de sífilis no período gestacional e conseqüentemente o número de casos de sífilis congênita (Cerdeira et al., 2015).

No nosso estudo, entre as pacientes que relataram ter parceiro sexual fixo (117/148), somente 45,3% deles foram tratados adequadamente, apesar das gestantes e, quando possível seus parceiros terem sido orientados quanto a importância desse tratamento. Esses dados estão em concordância com dados apresentados em estudos de vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis no Brasil, que demonstraram baixo percentual de tratamento dos parceiros das gestantes cujos recém-natos foram diagnosticados como portadores de sífilis congênita. Essa taxa variou entre os estados avaliados (7,9 % no Rio de Janeiro e 19,1% no Amazonas) (Saraceni et al., 2017). Em outro estudo de 2016, Dallé e colaboradores encontraram resultado semelhante relatando que somente 12,4% dos parceiros foram tratados (Dallé et al., 2016). O estudo de Domingues publicado em 2013 que avaliou a qualidade da assistência pré-natal para a prevenção da transmissão vertical da sífilis no Rio de Janeiro, identificou 16 casos de sífilis congênita e nenhum registro de tratamento do parceiro no histórico materno destas crianças. Cabe ressaltar que três gestantes relataram não ter mais contato com o parceiro (Domingues et al., 2013). O baixo percentual de parceiros tratados para sífilis, também foi identificado em um estudo realizado em Fortaleza (Campos et al., 2010). Além da baixa adesão ao tratamento, dentre os 14 (24,1%) parceiros que receberam tratamento, apenas 6 fizeram o tratamento completo (Campos et al.,

2010). O estudo de Padovani identificou ausência do tratamento do parceiro em 64% dos casos (Padovani et al., 2018).

Embora em nossa coorte, entre as pacientes que relataram ter parceiro (117/148), o percentual dos que foram tratados tenha sido comparativamente superior (45,3%), esse percentual está aquém do ideal para impedir a reinfecção das gestantes efetivamente tratadas, e prevenir a transmissão para o concepto. Os parceiros muitas vezes não acompanham o pré-natal em função da distância entre o hospital e a residência e pelo fato do atendimento ser realizado no horário de trabalho, impossibilitando o comparecimento e dificultando a sua abordagem. A abordagem dos parceiros pelas Clínicas de Saúde da Família, localizadas próximo ao domicílio e em horários alternativos (sábado ou após as 17 horas), poderia contribuir para um aumento no número de parceiros abordados e tratados. A demora das pacientes em revelar o diagnóstico da infecção pelo HIV e da sífilis ao parceiro por medo ou sentimento de fragilidade, pode dificultar ou impossibilitar a abordagem correta destes parceiros em relação a essas duas ISTs no período do pré-natal. Outros três fatores a serem considerados e que podem ter contribuído para essa situação são a recusa do parceiro em ser tratado, mesmo após receber orientação adequada sobre a importância do tratamento; tratamento incompleto devido à dificuldade em retornar às Unidade de Saúde para receber as doses subsequentes da medicação ou a falta da medicação nas Unidades de Saúde já que o período deste estudo coincidiu com períodos de desabastecimento de penicilina no Brasil e outras partes do mundo (Nurse-Findlay et al., 2017).

Em relação aos desfechos conhecidos das gestações estudadas 3,3% (28/857) das gestantes sem diagnóstico de sífilis apresentaram desfecho desfavorável (aborto, natimorto, neomorto), enquanto que na população de gestantes com sífilis ocorreram três abortos espontâneos (2%). Oitenta e três diagnósticos de sífilis congênita assintomática ocorreram no grupo de mães com diagnóstico de sífilis. A análise estatística não demonstrou associação significativa entre diagnóstico de sífilis materna e os desfechos obstétricos desfavoráveis não sendo, portanto, possível confirmar associação de sífilis com os abortamentos ocorridos entre as gestantes infectadas pelo *T. pallidum* dessa coorte.

Os estudos que avaliam os desfechos adversos da sífilis materna nos conceptos incluem gestantes que receberam tratamento adequado para sífilis e gestantes que não foram tratadas adequadamente para a infecção. As gestantes

cujos dados foram avaliados nesse estudo foram tratadas com penicilina com dose correta para a fase da doença em 96% dos casos apresentando, porém, baixo percentual de tratamento do parceiro. O estudo de Domingues e Leal de 2016 com dados nacionais de sífilis congênita na população geral de gestantes, identificou um número de óbitos fetais 6 vezes superior nos casos de sífilis congênita o que não foi observado no presente estudo. Em outro estudo avaliando a mesma população, os desfechos perinatais prematuridade e baixo peso ao nascer foram associados a sífilis materna e foram descritas duas mortes por sífilis congênita (Padovani et al., 2018). Uma revisão sistemática com meta-análise identificou maior frequência de desfechos obstétricos adversos em gestantes com diagnóstico de sífilis, em comparação as gestantes sem a infecção (Qin et al., 2014a).

Em relação as gestantes vivendo com o HIV, o estudo de Acosta identificou uma frequência maior de natimortos naquelas coinfetadas com o *T. pallidum* (Acosta et al., 2016). O estudo de Yeganeh e colaboradores com gestantes vivendo com HIV, coinfetadas com o *T. pallidum*, e que não receberam tratamento, evidenciou 120/171 crianças com diagnóstico de sífilis congênita sendo que seis delas eram sintomáticas.

O presente estudo identificou a baixa escolaridade como fator de risco para a infecção por sífilis. Essa condição indica em nosso meio um perfil de vulnerabilidade, considerando que o baixo nível de escolaridade pode dificultar a compreensão de informações sobre prevenção dos agravos à saúde ou falta de acesso as mesmas. Como contraponto, o diagnóstico da infecção pelo HIV anterior a gestação pode sugerir que a gestante já estivesse em acompanhamento especializado recebendo informações relativas à prevenção das ISTs. O acesso da população geral e da população de gestantes às informações sobre prevenção e cuidados de saúde, em serviços de saúde bem organizados e estruturados pode favorecer a diminuição da incidência e da prevalência da sífilis e demais ISTs.

É importante destacar o papel dos agentes de saúde comunitários na prevenção da sífilis congênita, considerando que a identificação, abordagem e tratamento das gestantes e seus parceiros deve ser realizado com prioritariamente nas unidades básicas de saúde (Brasil 2017d). A atuação dos agentes de saúde como educadores da sua população alvo, levando informações e discutindo as abordagens de prevenção das ISTs é de fundamental importância para o controle da sífilis na gestação e da sífilis congênita.

Foram consideradas limitações deste estudo, a avaliação do diagnóstico de sífilis congênita apenas nos neonatos e a não inclusão dos dados de seguimento de longo prazo dos mesmos (devido a possibilidade de terem sido diagnosticadas crianças com sífilis congênita após o período neonatal e esses dados não terem sido incluídos na análise), por se tratar de um estudo com coleta de banco de dados e prontuário e, a impossibilidade de resgatar informações sobre o tratamento de 21(14%) dos parceiros das gestantes.

7 CONCLUSÕES

1. A prevalência de sífilis na coorte de gestantes infectadas pelo HIV foi alta (14,4%), quando comparada a outros estudos nacionais na mesma subpopulação.
2. O baixo nível de escolaridade foi o fator associado à infecção e o conhecimento prévio da infecção pelo HIV foi o fator protetor para a aquisição da sífilis.
3. Não foi possível confirmar associação de sífilis materna com desfechos de abortamentos ocorridos entre as gestantes infectadas pelo *T. pallidum* nesta coorte.
4. A frequência de sífilis congênita na coorte de gestantes foi alta (60,1 %).
5. Não houve associação entre sífilis congênita e a contagem de linfócitos T CD4⁺ e o nível de carga viral materna.

8 PERSPECTIVAS

Contribuir para o aprimoramento da abordagem das gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas no Serviço de DIP/UMF/HFSE e seus parceiros na prevenção da sífilis congênita e contribuir para a capacitação dos profissionais de saúde do serviço.

Outros estudos envolvendo maior número de participantes, multicêntricos na subpopulação de gestantes infectadas pelo HIV podem vir a contribuir para a melhoria da qualidade da assistência pré-natal e redução das taxas de sífilis materna e neonatal.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, L.M.W.; GONÇALVES, T.R.; BARCELOS, N.T. Coinfecção HIV/Sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Rev. Panam. Salud Publica**. 2016; 40 (6):435-42.

AGUILAR, G.; ESTIGARRIBIA, G.; ORTIZ, A. et al. Prevalence of syphilis and related risk behaviors among women in five distinct indigenous populations in Paraguay. **Sex. Transm. Dis.** Publish Ahead of Print, NOV 2018. doi: 10.1097/OLQ.000000000000094.

ALBRIGHT, C.; EMERSON, J.; WERNER, E. et al. Third-Trimester Prenatal Syphilis Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. **Obstet. Gynecol.** .2015;126(3):479-85.

ALVES, J.; ANTONIO, A.M.; MATOS, D. et al. Malignant lues in an immunocompetent patient. **Int. J. STD AIDS**. 2015; 26(7):518–20.

AMSALU, A.; FEREDÉ, G.; ASSEGU, D. High seroprevalence of syphilis infection among pregnant women in Yiregalem hospital southern Ethiopia. **BMC Infect. Dis.** 2018;18(1):109. Published 2018 Mar 6. doi:10.1186/s12879-018-2998-8.

AZULAY, D.R.; AZULAY, R.D.; NERY, J.A.C. **Sífilis**. In: Coura JC. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias 2. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015;1610 – 1619.

BENZAKEN, A.S.; SABIDÓ, M.; BRITO, I. et al. HIV and syphilis in the context of community vulnerability among indigenous people in the Brazilian Amazon. **Int. J. equity in Health**. 2017;16(1), 92. doi:10.1186/s12939-017-0589-8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 570, de 1º de junho de 2000** [documento na internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2000. Disponível em: <http://www.mp.al.gov.br>

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. **Diário Oficial República Federativa do Brasil**, 27 jun. 2011; Seção 1:109.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015;120p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em**

Saúde: [recurso eletrônico] – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016 a;773 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico -Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis, AIDS e Hepatites. **Manual técnico para diagnóstico da Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 c.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Sífilis**. Brasília :Ministério da Saúde 2017a;48(36).

BRASIL. Ministério da Saúde- Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços –**Guia de Vigilância em Saúde**. 2.ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2017b. 705p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota informativa nº 2-SEI/2017. DIAHV/SVS/MS. Altera os Critérios de Definição de Casos para notificação de Sífilis Adquirida, Sífilis em Gestantes e Sífilis Congênita**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de doenças sexualmente transmissíveis, AIDS e Hepatites. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017d.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 49, nº 45, p.1-48, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 30-175, 2018 b.

BROOKS, G.F.; CAROL, K.C.; BUTEL, J.S. et al. **Espiroquetas e outros microrganismos espiralados**. In:Microbiologia médica de Jawets, Melnick& Adelberg .24. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2009 ;332 – 339.

CALLEGARY, F.M.; PINTO-NETO, L.F.; MEDEIROS, C.J. et al. Syphilis and HIV coinfection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil: Syphilis and HIV infection. **AIDS Behav**. 2014 ;18(01): doi 0.1007/s 10461-013-0533-x.

CAMPOS, A.L.A.; ARAÚJO, M.A.L.; MELO, S.P. et al. Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. **Cad. Saúde Pública**. 2010;26(9):1747-55.

CARRARA, S. **A geopolítica simbólica da sífilis: um ensaio de antropologia histórica**. História, Ciências, Saúde: Manguinhos, III (3):391-408, 1997.

CASAS, C.P.R.; MARTYN-ST, J.M., HAMILTON, J. Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**. 2018;8:e018132. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018132.

CAVALCANTE, P.A.M.; PEREIRA, R.B.L.; CASTRO, J.G.D. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. **Epidemiol. Serv. Saúde**. 2017;26(2):255-264.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017**. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.

CERDA, R.; PEREZ, F.; DOMINGUES, R.M.S.M. et al. Prenatal Transmission of Syphilis and Human Immunodeficiency Virus in Brazil: Achieving Regional Targets for Elimination. **Open Forum Infectious Diseases**. 2015;2(2): ofv073. doi:10.1093/ofid/ofv073.

CERQUEIRA, L.R.P.; MONTEIRO D.L.M.; TAQUETTE, S.R. et al. The magnitude of syphilis: from prevalence to vertical transmission. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 2017;59: e78. Published 2017 Dec 21. doi:10.1590/S1678-9946201759078.

CHARLTON, A.O.; PURI, P.; DAVEY, L. et al. Rapid progression to gummatous tertiary syphilis in a patient with HIV. **Australas J Dermatol**. 2018. doi: 10.1111/ajd.12860. [Epub ahead of print].

Correa, M.E.; CRODA, J.; COIMBRA, M.C.A.R. et al. High Prevalence of *Treponema pallidum* Infection in Brazilian Prisoners. **The Am. J. of Trop. Med. Hyg**. 2017;97(4): 1078-84.

DALLÉ, J.; BAUMGARTEN, V.Z.; RAMOS, M.C. et al. Maternal syphilis and accomplishing sexual partner treatment: still a huge gap. **Int J STD AIDS**. 2016, nov: 1-5.

DALLÉ, J.; RAMOS, M.C.; JIMENEZ, M.F. et al. Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: a successful program. **Rev. Bras. Ginecol. Obst**. 2018;40(1):43-46.

DA MOTTA, L.R.; SPERHACKE, R.D.; ADAMI, A.G. et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016: Results from a national survey. **Medicine** (Baltimore). 2018;97(47): e13309. doi: 10.1097/MD.00000000000013309.

DAVAY, D.L.J.; SHULL, H.I.; BILLINS, J.D. et al. Prevalence of curable sexually transmitted infections in pregnant women in Low and Middle – income countries from 2010 to 2015. **A Systematic Review. Sexually Transmitted Diseases**. 2016; 43(7);450-58.

DELGADO, S.; CACARES, J. Malignant Syphilis in a Human Immunodeficient Virus-Infected Patient. **Am J Trop Med Hyg**. 2017;96(3):523-524.

DERESSA, T.; BIRHAN, W.; ENAWGAW, B. et al. Proportion and predictors of transfusion-transmissible infections among blood donors in North Shewa Zone, Central North Ethiopia. **PloS one**. 2018;13(3): e0194083. doi: 10.1371/journal.pone.0194083.

DOMINGUES, R.M.S.; SARRACENI, V.; HARTZ, Z.M.A. et al. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Rev.Saúde Pública**. 2013;47(1):1-157.

DOMINGUES, R.M.S.M.; SZWARCOWALD, C.L.; JUNIOR, P.R.B.S. et al. Prevalência de sífilis na gestação e testagem pré-natal: Estudo Nascer no Brasil. **Rev. Saúde Pública** 2014;48(5):766-774.

DOMINGUES, R.M.S.M.; LEAL, M.C. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. 2016;32(6): e00082415.

DOMINGUES, R.M.S.M.; LEAL, M.C.; PEREIRA, A.P.E. et al. Prevalence of syphilis and HIV infection during pregnancy in incarcerated women and the incidence of congenital syphilis in births in prison in Brazil. **Cad. Saúde Pública**. 2017;33(11): e00183616.

DOPFER, C.; VAKILZADEH, A.; HAPPLE, C. et al. Pregnancy Related Health Care Needs in Refugees-A Current Three Center Experience in Europe. **Int. J. Env. Res. Public Health**,2018;15(9): 1934. doi:10.3390/ijerph15091934.

EBENEZER, E.D.; BENJAMIN, S.J.; SAHNI, R.D. et al. A retrospective study of the prevalence and outcomes of syphilis in pregnancy in a 5-year period. **Int J Gynecol Obstet**.2018;140: 42-46.

ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). **Congenital Syphilis – Annual Epidemiological Report 2016a [2014 data]** [acesso em: 16 out 2017]. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-syphilis-annualepidemiological-report-2016-2014-data>.

ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). **Syphilis – Annual Epidemiological Report 2016b [2014 data]** [acesso em: 16 out 2017]. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>.

EMTCT PLUS. **Framework for elimination of mother-to-child transmission of HIV, Syphilis, Hepatitis B, and Chagas.** 2017. Document Number: PAHO/CHA/17-009.

ENDRIS, M.; DERESSA, T.; BELYHUN, Y.; MOGES, F. et al. Seroprevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women who attend the University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Infect. Dis.** (2015) 15:111 DOI 10.1186/s12879-015-0848-5.

FERNANDES, L.E.B. **Prevalência e fatores associados à presença de infecções sexualmente transmissíveis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em um centro especializado na Baixada Fluminense.** 2014. 78 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; SENEFFONTE, F.R.A.; LOPES, A.H.A. et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev.Soc. Bras. Med. Trop.** 2007; 40(2):181-187.

FUREGATO, M.; FIFER, H.; MOHAMMED, H. et al. Factors associated with four atypical cases of congenital syphilis in England, 2016 to 2017: an ecological analysis. **Euro Surveill.** 2017;22(49). Doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.49.17-00750.

GALVÃO, T.; SILVA, M.; SERRUYA, S. et al. Safety of Benzathine Penicillin for Preventing Congenital Syphilis: A Systematic Review. **PloS one.** 2013;8. e56463. 10.1371/journal.pone.0056463.

GENOVESE, G.; NAZZARO, G.; COGGI, A. et al. Secondary syphilis masquerading as lupus vulgaris in an HIV-infected patient: A diagnosis suggested by histology. **Int. J. STD AIDS.** 2018;0(0):1-3. doi:10.1177/0956462418795590.

GININDZA, T.G.; STEFAN, C.D.; TSOKA-GWEGWENI, J.M. et al. Prevalence and risk factors associated with sexually transmitted infections (STIs) among women of reproductive age in Swaziland. **Infect. agents and cancer.** 2017;12: 29. doi:10.1186/s13027-017-0140-y.

GLIDDON, H.D.; PEELING, R.W.; KAMB, M.L. et al. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. **Sex Transm Infect.** 2017;93: S3-S15.

GRINSZTEJN, B.; BASTOS, F.S.; VELOSO.V.A. et al. Assessing Sexually Transmitted Infections in a Cohort of Women Living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. STD AIDS.** 2006;17(7):473–8.

GONÇALVES, M.A.S.; MATOS, C.C.B.; SPERGIORIN, L.C.J.F. et al. Seropositivity rates for toxoplasmosis, rubella, syphilis, cytomegalovirus, hepatitis and HIV among

pregnant women receiving care at a public health service, São Paulo state, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.** 2010;14(6):601-605.

GONZALES, G.F.; TAPIA, V.; SERRUYA, S.J. Sífilis gestacional y factores asociados en hospitales públicos del Perú en el período 2000-2010. **Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.**2014;31(2):211-221.

GUIMARAES, M.D.C.; CAMPOS, L.N.; MELO, A.P.S. et al. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C among adults with mental illness: a multicenter study in Brazil. **Braz. J. Psych.**2009;31(1):43-7.

GUERRIER, G.; GOURINAT, A.C.; IKOWSKY, T. et al. High syphilis but low HIV prevalence rates among pregnant women in New Caledonia. **Int. J. STD AIDS.** 2013;24(12):977–979.

HAWKES, S. Congenital syphilis: The story of a Greek tragedy. **Sex. Trans. Dis.**2013;40(2):95–96.

JUÁREZ-FIGUEROA, L.A.; URIBE-SALAS, F.J.; GONZALES-RODRIGUES, A. et al. Evaluation of HIV, STI and CD4 results among voluntary attendees at the HIV/AIDS program of Mexico City. **Salud Pública de Méx.** 2017;59(2):147-153.

KALICHMAN, S.C.; PELLOWSKI, J.; TURNER, C. Prevalence of sexually transmitted co – infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. **Sex. Transm. Inf.** 2011; 87: 183- 190.

KANAI, M.; ARIMA, Y.; SHIMADA, T. et al. Sociodemographic characteristics and clinical description of congenital syphilis patients and their mothers in Japan: a qualitative study, 2016. **Sex Health.** 2018 Sep 21. doi: 10.1071/SH18033. [Epub ahead of print].

KASPER, D.L.; FAUCI, A.S. **Harrison's Infectious Diseases.** 2010. The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York. ISBN: (Paperback) 978-0071702935.

KANNE, B. A case of prenatal (congenital) syphilis. **Can Med Assoc J.** 1948;59(5):470.

KINIKAR, A.; GUPTA, N.; BHAT, J. et al. [Maternal Syphilis: An Independent Risk Factor for Mother to Infant Human Immunodeficiency Virus Transmission]. **Sex Transm Dis.** 2017 Jun;44(6):371- 375.

KODOMA, T.; SATO, H.; OSA, M. et al. Cerebral Syphilitic Gumma in Immunocompetent Man, Japan. **Emerg. Infect. Dis.** 2018;24(2):395-396.

KONJE, E.T.; MAGOMA, M. T, N.; HATFIELD, J. et al. Missed opportunities in antenatal care for improving the health of pregnant women and newborns in Geita

district, Northwest Tanzania. **BMC Preg. Child.** 2018;18(1):394. Published 2018 Oct 5. doi:10.1186/s12884-018-2014-8.

KRAKAUER, Y.; PARIENTE, G.; SERGIENKO, R. et al. Perinatal outcome in cases of latent syphilis during pregnancy. **Int. J. Gynecol. Obst.** 2012;118(1):15-7.

KUPEK, E.; OLIVEIRA, J.F. (2012). Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência de AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** 2012;15(3):478-487.

LANDES, M.; THORNE, C.; BARLOW, P. et al. Prevalence of sexually transmitted infections in HIV-1 infected pregnant women in Europe. **Eur J Epidemiol.** 2007 22:925–936.

LEE, M.J.; HALLMARK, R.J.; FRENKEL, L.M. et al. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type – 1 infection. **Int J Gynecol. Obstet.** 1998; 63:247-252.

LI Y.; ZHU L.; DU L. et al. Effects on preventing mother-to-child transmission of syphilis and associated adverse pregnant outcomes: a longitudinal study from 2001 to 2015 in Shanghai, China. **BMC Infectious Diseases.** 2017; 17:626. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2721-1>.

LIMA, L.H.M.; VIANA, M.C. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública.** 2009;25(3), 668-676.

LOVERO, K.L.; OLIVEIRA, T.R.D.O.; COSME, E.M. et al. Retrospective analysis of risks factors and gaps in prevention strategies for mother-to-child HIV transmission in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Public Health.** 2018;18:1110. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6002-8>.

MABEY, D.; MARKS, M.; PEELING, R. et al. Stillbirth caused by syphilis remains a major global health problem. Vol 390 November. **Editorial Lancet** 2017; 389: 1492 e 390: 1624.

MACHADO-FILHO, A.C.; SARDINHA, J.F.; PONTE, R.L. et al. Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. **Rev. Bras. Ginecol. Obst.** 2010;32(4):176-183.

MAHÉVAS, T.; CHANAL, J.; FRANCK, N. et al. Periostitis in secondary syphilis with prozone phenomenon. **Rheumatology.** 2016; 55:1931.

MAIA, M.M.; LAGE, E.M.; MOREIRA, B.C.B. et al. Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de Belo Horizonte. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2015; 37(9):421-7.

MANABE, Y.C.; DIETRICH, A.; KIM, S. et al. Human Immunodeficiency virus-infected man with acute visual impairment and panuveitis due to syphilis despite initially negative rapid plasma regain. **Sex Transm Dis.** 2016;43(11):709.

MANYAHI, J.; JULLU, B.S.; ABUYA, M.I. et al. Prevalence of HIV and syphilis infections among pregnant women attending antenatal clinics in Tanzania, 2011. **BMC public health.** 2015;15: 501. doi:10.1186/s12889-015-1848-5.

MARCHALIK, R.; Cheng K.; NADIMI, A. Prozone effect in noduloulcerative syphilis, a rare presentation of secondary syphilis. **J. Am. Acad. Derm.** 2018. Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.05.925>

MBOOWA, G.; INDA, D.A. Seroprevalence of Syphilis among Human Immunodeficiency Virus Positive Individuals Attending Immune Suppressed Syndrome Clinic at International Hospital Kampala, Uganda. **Int STD Res. Rev.** 2015 3(3) :84 - 90.

MCGETTRICK, P.; FERGUSON, W.; JACKSON, V. et al (2016). Syphilis serology in pregnancy: an eight-year study (2005–2012) in a large teaching maternity hospital in Dublin, Ireland. **Int. J. STD AIDS**, 27(3), 226–230.

MENEZES, L.J.; POKHAREL, U.; SUDENGA, S.L. et al. Patterns of prevalent HPV and STI co-infections and associated factors among HIV-negative young Western Cape, South African women: the EVRI trial. **Sex Transm Infect.** 2017; 0:1–7.

MMWR Recomm Rep 2015.; **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.** 64:40p.

MOURA, A.A.; MELLO, M.J.; CORREIA, J.B. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. **Int J Infect Dis.** 2015 Oct; 39:10-5. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.022.

MWAPASSA, V.; ROGERSON, S.J.; KWICK, J.J. et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother -to -child transmission of HIV in Malawi. **Aids** 2006; 20:1869 -1877.

MUTAGOMA, M.; BALISANGA, H.; REMERA, E. et al. Ten-year trends of syphilis in sero-surveillance of pregnant women in Rwanda and correlates of syphilis-HIV co-infection. **Int J STD AIDS.** 2017. 28(1): 45–53.

NETO, B.G.; SOLER, Z.A.S.G.; BRAILE, D.M. et al. A sífilis no século XVI – O Impacto de uma nova doença. **Arq Ciênc Saúde.** 2009;16(3):127-9.

NIAMA, F.R.; LOUKABOU, B.N.C.; MAYENGUE, P.I. et al. A study on HIV, Syphilis, and Hepatitis B and C virus infections among female sex workers in the Republic of Congo. **Arch. Public Health**. 2017;75: 21.

NÓBREGA, I.; DANTAS, P.; ROCHA, P.; et al. Syphilis and HIV-1 among parturient women in Salvador, Brazil: low prevalence of syphilis and high rate of loss to follow-up in HIV-infected women. **Braz J Infect Dis**. 2013;17(2): 184-193.

NURSE-FINDLAY, S.; TAYLOR, M.M.; SAVAGE, M. et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: An evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. **PLoS Med**. 2017;14(12): e1002473. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002473>.

ONYANGO, C.G.; OGONDA, L., GUYHA, B. et al. Seroprevalence and determinants of transfusion transmissible infections among voluntary blood donors in Homabay, Kisumu and Siaya counties in western Kenya. **BMC Research Notes**. 2018; 11(1):171. doi:10.1186/s13104-018-3276-y.

ORMAECHE, M.; WHITTEMBURY, A.; PUN, M. et al. Hepatitis B virus, syphilis, and HIV seroprevalence in pregnant women and their male partners from six indigenous populations of the Peruvian Amazon Basin, 2007–2008. **Int. J. Inf. Dis**. 2012;16(10): e724 - e730.

PADOVANI, C.; OLIVEIRA, R.R.; PELLOSO, S.M. Syphilis in during pregnancy: association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2018;26: e3019. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010411692018000100335&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 Out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2305.3019>.

PAHO (Pan American Health Organization). **Elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis in the Americas – Update 2016**.

PASSONI, L.F.C.; MENEZES, J.A.; RIBEIRO, S.R. et al. Lues maligna in an HIV-infected patient. **Rev. Soc. Bras. Med.Trop**. 2005; 38(2):181-184.

PINTO, V.M.; TANCREDI, M.V.; GOLUB, J.E. et al. Prior history of sexually transmitted diseases in women living with AIDS in São Paulo, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis**. 2012;16(3), 226-31.

PIZZICARTO, L.N.; VAGENAS, P.G.P.; LAMA, J.R. et al. Active syphilis and its association with HIV and sexual risk behaviours in a multicity sample of men who have sex with men and transgender women in Peru. **Sexual Health**. 2017;14: 304-312.

PRATAS, A.; GOLDSCHMIDT, P.; LEBEAUX, D. et al. Increase in Ocular Syphilis Cases at Ophthalmologic Reference Center, France, 2012–2015. **Emerg. Infect. Dis**. 2018;24(2):193-200. doi:10.3201/eid2402.171167.

QIN J.; YANG T.; XIAO S. et al. Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Plos ONE**. 2014a ;9(7): e102203.

QIN J.B.; FENG T.J.; YANG, T.B. et al. Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: a prospective nested case-control study. **Sex. Transm. Dis.** 2014b ;41(1):13–23.

RAC, M.W.F.; REVELL, P.A.; EPPES, C.S. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. **Am. J. Obst. Gyn.** 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1052.

RAWAT, A.; DIWAKER, P.; GOGOI, P. et al. Seroprevalence & changing trends of transfusion-transmitted infections amongst blood donors in a Regional Blood Transfusion Centre in north India. **Indian J Med Res**. 2017;146(5):642-645.

REGIONAL COMMITTEE FOR AFRICA, 67. (2017). **Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016–2021: implementation framework for the African Region**. World Health Organization. Regional Office for Africa. <http://www.who.int/iris/handle/10665/260232>.

RIO DE JANEIRO Governo do Estado do Rio de Janeiro -Secretaria de Estado de Saúde -Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental. Gerência de DST, HIV/AIDS, Sangue e Hemoderivados. **Boletim epidemiológico Sífilis: Adquirida, Materna e Congênita**. Rio de Janeiro:SVS, nº 01, p. 1-21, 2018.

SAMMET, S., DRAENET, R. Case report of three consecutive lues maligna infections in an HIV-infected patient. **Int. J. STD AIDS**. 2017;28(5):523–525. <https://doi.org/10.1177/0956462416674102>.

SÁNCHEZ-GÓMEZ, A.; GRIJALVA, M.J.; SILVA-AYCAGUER, L.C. et al. HIV and syphilis infection in pregnant women in Ecuador: prevalence and characteristics of antenatal care. **Sex Transm Infect**. 2014; 90:70-75.

SARACENI, V.; PEREIRA, G.F.M.; SILVEIRA, M.F. et al. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**. 2017;41: e44.

SASAKI, R.; TANAKA, N.; OKAZAKI, T. et al. Multiple cerebral syphilitic gummas mimicking brain tumor in a non-HIV-infected patient: A case report. **J. Inf. Chem**. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.08.010>.

SCHÖNFELD, A.; FELDET, T.; TUFA, T.B.; et al. Prevalence and impact of sexually transmitted infections in pregnant women in central Ethiopia. **Int. J. STD & AIDS**. 2018;29(3):251–8.

SEHGAL, S.; SHAIJI, P.S.; BRAR, R.K. Seroprevalence and Trends of Transfusion Transmissible Infections in Blood Donors in Andaman and Nicobar Islands- An Institutional Retrospective Study. **J Clin Diagn Res**. 2017;11(4):EC21-EC24.

SHIMELIS, T.; LEMMA, K.; AMBACHEW, H. et al. Syphilis among people with HIV infection in Southern Ethiopia: sero – prevalence and risk factors. **BMC Inf Dis** (2015) 15:189. doi :10.1186/s12879-015-0919-7.

SHIMELIS, T.; TASSACHEW, Y.; TADEWOS, A. et al. Coinfections with hepatitis B and C virus and syphilis among HIV-infected clients in Southern Ethiopia: a cross-sectional study. **HIV AIDS** (Auckl). 2017; 9:203-210

SLUTSKER, J.S.; HENNESSY, R.R.; SCHILLINGER, J.A. Factors contributing to congenital syphilis cases — New York City, 2010–2016. **MMWR** 2018; 67:1088–1093. Doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6739a3>.

SOUZA, E.M. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. **An Bras Dermatol**. 2005;80(5):547-8.

SPACCARELLI, N.; WAN J.; YAN A. et al. Congenital syphilis as a clinical and histopathologic mimic of neonatal lupus. **J Cutan Pathol**. 2018;45(10):791-793. doi: 10.1111/cup.13310.

TAYLOR, M.; LOO V.; WI T. **Report on global sexually transmitted infection surveillance Technical report**. World Health Organization (WHO). 2018. ISBN 978-92-4-156569-1.

TAYLOR, M.M.; KAMB, M.; WU D. et al. Syphilis screening and treatment: integration with HIV services. **Bull World Health Organ**. 2017;95(9):610-610A.

TORNATORE, M.; GONÇALVES, C.V.; BIANCHI, M.S. et al., 2012. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2012 Vol. 107(2): 205-210.

THORNE, C.; MALYUTA, R.; SERMENENKO, I. et al. MTCT risk is increased among HIV –infected women with positive syphilis serology in Ukraine. **Clin Infect Dis**. 2008; 47 (8): 1114-1115.

TRAVASSOS, A.G.A.; BRITES, C.; NETTO, E. et al. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. **Braz J Infect Dis.** 2012;16(6):581-585.

TSIMIS, M.E.; SHEFFIELD, J.S. Update on syphilis and pregnancy. **Birth Defects Res.** 2017 v.5, n. 109, p.347-352.

TUDDENHAM, S.; GHANEM, K.G. Penicillin is the drug of choice to treat all stages of syphilis despite a paucity of clinical trials data for the treatment of some stages, pregnant women and HIV-infected people. **BMJ Evidence-Based Medicine.** 2015; 20:63.

UNEMO, M.; BRADSHAW, C.S.; HOCKING, J.S. et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. **Lancet Infect Dis.** 2017; (published online July 9). [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30310-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30310-9).

VILLARROEL-TORRICO, M.; MONTANO, K.; FLORES-ARISPE, P. et al. Syphilis, human immunodeficiency virus, herpes genital and hepatitis B in a women's prison in Cochabamba, Bolivia: prevalence and risk factors. **HIV AIDS (Auckl).** 2017; 9: 203–210.

VÖLKER, F.; COOPER, P.; BADER, O. et al. Prevalence of pregnancy-relevant infections in a rural setting of Ghana. **BMC Pregnancy and Childbirth.** 2017; 17:172.

VORA, N.; FRENCH, P. Don't forget about syphilis: the great pretender. **Br J Hosp Med (Lond).** 2018;79(4):188-9.

Vu L.; MISRA, K. High burden of HIV, Syphilis and HSV-2 and factors associated with HIV infection among female sex workers in Tanzania: Implications for early treatment of HIV and pre-exposure prophylaxis (PrEP). **AIDS and Behavior.** 2018;22(4):1113-1121.

YÁNEZ-ALVAREZ, I.; CONDE-GONZÁLES, C.J.; URIBE-SALAS, F.J. et al. Maternal/Child Seroprevalence of Antibodies Against *Treponema pallidum* at Four General Hospitals in the State of Morelos, Mexico. **Arch. Med. Res.** 2012; 43:571-7.

YANG S.; JIAO D.; LIU C. et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, and *Treponema pallidum* infections among blood donors at Shiyuan, Central China. **BMC Inf. Dis.** 2016;16(1):531. doi:10.1186/s12879-016-1845-z.

YANG Q.; TANG J.Q.; PRADHAN, S. et al. Image gallery: a case of malignant syphilis in an HIV-infected patient mimicking fungal infection. **Image Correspondence British Journal of Dermatology.** 2018;178: ppe64.

YEGANEH, N.; WATTS, H.; CAMARCA, M. et al. Syphilis in HIV-infected mothers and infants: results from the NICHD/HPTN 040 study. **Pediatr Infect Dis J.** 2015;34(3): e52.

WHO (World Health Organization). 2017 Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis, 2nd edition. **WHO.** <http://www.who.int/iris/handle/10665/259517>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO (World Health Organization). **Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections 2008.**

WHO (World Health Organization). **Information Note on the Use of Dual HIV/Syphilis Rapid Diagnostic Tests (RDT) 2017.**

WHO (World Health Organization). **WHO validates elimination of mother -to -child transmission of HIV and Syphilis in Cuba** [acesso em: 30 jun 2018]. Disponível em <http://www.who.int/mediacenter/news/releases/2015/mtct-hiv-cuba/en>.

ZANG L.; ZHOU Y.; CHEN J. et al. A case of a cerebral syphilitic gumma developed in a few months mimicking a brain tumor in a human immunodeficiency virus-negative patient. **Br. J. Neurosurg.** 2017; 31:481–483.

10 . ANEXO – PARECER DO CEP

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS A INFECÇÃO POR SÍFILIS EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV NO RIO DE JANEIRO

Pesquisador: Adriana Ferreira Medeiros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80815217.9.0000.5252

Instituição Proponente: Hospital dos Servidores do Estado/RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.448.061

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, exploratório com uma amostra de conveniência e análise de um banco de dados em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV, acompanhada no pré natal em um Centro de Prevenção de Transmissão Materno Fetal do HIV; essa coorte de gestante foi acompanhada durante o pré natal no Ambulatório da Unidade Materno Fetal (UMF) Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do HFSE, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016 e prevê um número estimado de 750 gestantes, que serão incluídas em coleta retrospectiva dos dados sócio demográficos, clínicos e laboratoriais conforme os critérios de inclusão e de exclusão dessa população de gestantes; os dados e as variáveis que serão utilizadas nesse estudo, serão extraídas do banco de dados do Centro de Pesquisa do DIP-HFSE; o protocolo de pesquisa cita a existência de um servidor seguro e acessível apenas aos membros autorizados da equipe de pesquisa, cujo participante incluído nesse banco de dados possui um número único de identificação que permite desvincular os dados das informações pessoais do sujeito de pesquisa; a análise para a exploração dos dados e percepção de padrões de distribuição encontra-se prevista no protocolo de pesquisa (página 11), assim como a exploração de inconsistências dos dados; o projeto de pesquisa espera contribuir com informações, que se somem às políticas públicas vigentes para o controle de infecção por Sífilis na população de gestantes infectadas pelo HIV. A folha de rosto do estudo informa um total de 750 sujeitos participantes da pesquisa.

Endereço: Rua Secretária Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)2233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Parecer: 2.448.001

Crerios de Inclusão:

1-Serão incluídos os dados das gestantes que tiveram gravidez documentada por um dos seguintes exames: dosagem de -gonadotrofina coriônica (-HCG) na urina, dosagem de -HCG no sangue, batimentos cardíacos fetais positivos no doppler ou ultrassonografia.

2-Serão incluídos os dados das gestantes que procuraram o atendimento pré-natal no DIP/HFSE com infecção pelo HIV documentada, segundo os critérios do Ministério da Saúde.

3-Serão incluídos os dados das gestantes infectadas pelo HIV com infecção pelo T.P documentada através da realização do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e confirmada com Treponema pallidum Particle Hemagglutination Assay (TPHA) ou Fluorescent Treponemal Antibody- absorption (FTA-abs).

Crerios de exclusão:

1-Pacientes com apenas uma consulta de pré-natal no ambulatório de pré-natal DIP/UMF ou abandono de acompanhamento antes do parto ou transferência para outra unidade de saúde.

2-Pacientes que não realizaram testes sorológicos para Sifilis no pré-natal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Descrever a prevalência e os fatores de risco associados à infecção por Sifilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas no Hospital Federal dos Servidores do Estado.

Objetivos Específicos:

1-Descrever a prevalência da Sifilis na coorte de gestantes infectadas pelo HIV.

2-Descrever os principais fatores de risco associados à Sifilis na coorte de gestantes infectadas pelo HIV.

3-Descrever os desfechos obstétricos e neonatais associados a infecção por Sifilis nestas gestantes.

4-Descrever a frequência da infecção por sifilis congênita correlacionando com as diferentes faixas de contagem de linfócitos T-CD4+ materna (célis/mm³).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do estudo são mínimos, uma vez que o estudo fará somente a análise de dados

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)2233-9503 E-mail: cep-hae@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Parecer: 2.448.001

constantes de banco elaborado sem a identificação nominal dos pacientes.

Benefícios:

Os participantes incluídos na análise do estudo não terão nenhum benefício direto, no entanto, o estudo pode trazer avanços para a elaboração de políticas públicas direcionadas a essa população. O conhecimento da prevalência e dos fatores de risco para infecção por Sífilis e HIV em gestante, pode contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas da saúde da mulher e para implementação de estratégias preventivas, visando uma melhoria da qualidade da assistência pré-natal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo observacional e retrospectivo, com busca de dados de prontuários médicos, que pretende obter conhecimento sobre a prevalência e sobre os fatores de risco associados à infecção por Sífilis em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV na Cidade do Rio de Janeiro; tendo em vista um aumento do número médio dos casos de Sífilis nos últimos anos na população de gestantes e na transmissão materno fetal da doença, inclusive predispondo também à um aumento da transmissão do HIV para o feto; o estudo propõe ainda uma melhoria na qualidade de assistência no pré natal, uma possível implementação de estratégias preventivas à infecção por sífilis e o desenvolvimento de políticas públicas no campo da saúde da mulher; o estudo coloca a observação de dados inseridos rotineiramente em um banco de dados situado no Centro de Pesquisa do DIP-HFSE, durante o período determinado pelo protocolo de pesquisa e em conformidade com os objetivos, critérios de inclusão e de exclusão; o protocolo de pesquisa prevê o sigilo, anonimato e a confidencialidade do sujeito participante da pesquisa, através da não identificação nominal desses sujeitos no banco de dados do DIP-HFSE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa apresenta uma solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), datada de 06.11.17, por se tratar de uma pesquisa retrospectiva (de 2012 a 2016), com informações (sobre gestantes vivendo com HIV acompanhadas no serviço – DIP) existentes em banco de dados do serviço no DIP-HFSE. A pesquisadora explica que a identificação do participante é através de código numérico, garantindo o anonimato do participante de pesquisa e que os dados coletados no banco de dados são específicos para atender o objetivo da pesquisa. A pesquisadora garante o sigilo, anonimato e confidencialidade dos dados coletados e informa que

Endereço: Rua Sacerdote Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)2233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

Página 02 de 08

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Parecer: 2.448.001

cumprirá o preconizado na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e suas complementares.

O projeto de pesquisa tem como pesquisadora principal a Dra. Adriana Ferreira Medeiros, Médica Infectologista desta instituição, que anexa o seu curriculum vitae junto ao de mais sete auxiliares de pesquisa, a saber: 06 médicos e 01 farmacêutica.

O projeto de pesquisa apresenta duas cartas de autorização das Chefas, a saber: Chefia do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE, datada de 06.11.17 e uma carta da Coordenação Assistencial do HFSE, datada de 13.11.2017, ambas declarando ciência e de acordo com o protocolo de pesquisa e sobre a infra-estrutura necessária para o desenvolvimento da mesma.

O projeto de pesquisa apresenta uma declaração orçamentária, datada de 06.11.2017, sobre a inexistência de patrocinador e que os gastos referentes ao desenvolvimento da pesquisa, ficarão sob a responsabilidade da equipe de pesquisa, não acarretando ônus ao HFSE ou a qualquer instituição pública.

O projeto de pesquisa será desenvolvido em uma única instituição de saúde, a saber: o Hospital Federal dos Servidores do Estado, situado na Cidade do Rio de Janeiro.

Recomendações:

O projeto de pesquisa apresenta um cronograma de aproximadamente 01 (um) ano de desenvolvimento; sendo assim, o pesquisador principal deverá enviar ao CEP-HFSE um relatório parcial da pesquisa, na data de reunião ordinária deste Comitê, em 09.07.2018 e um relatório final da pesquisa, na data de reunião ordinária deste Comitê, em 11.02.2019.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa encontra-se aprovado por este Comitê, estando de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram analisados os seguintes documentos:

- Protocolo de Pesquisa, versão 1.0 de 01 de novembro de 2017; e
- Documentos em anexo.

Endereço: Rua Sacerdote Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)2233-9505 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Parecer: 2.448.001

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1032831.pdf	16/11/2017 16:46:43		Aceito
Outros	Carta_de_submissao_16novembro2017.pdf	16/11/2017 16:44:18	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_chefe_servico06112017.pdf	16/11/2017 16:40:56	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Carta_de_Autorizacao_para_realizacao_pesquisa_HFSE.pdf	16/11/2017 16:40:08	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	16/11/2017 16:38:31	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Declaracao_compromisso_06112017.pdf	16/11/2017 10:59:28	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamentaria06112017.pdf	16/11/2017 10:58:55	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Posicionamento_investigador_06112017.pdf	16/11/2017 10:58:39	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Cronograma	Cronograma_execucao_06112017.pdf	16/11/2017 10:57:56	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Dispensa_TCLE_06112017.pdf	16/11/2017 10:57:37	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Curriculo_Camile.pdf	16/11/2017 10:57:14	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Curriculo_Loredana_Oeci.pdf	16/11/2017 10:56:36	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Outros	Equipe_de_estudo_06112017.pdf	16/11/2017 10:46:38	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	16/11/2017 10:45:09	Adriana Ferreira Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
 Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)2233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Protocolo: 2.448.001

RIO DE JANEIRO, 19 de Dezembro de 2017

Assinado por:

Marcelo Henrique Manzoni
(Coordenador)

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2201-3131 Fax: (21)2233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

Página 03 de 08