



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EXPOSIÇÃO À SÍFILIS NA GESTAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS
PERINATAIS E NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL**

Bruna de Araújo Pereira Mozer

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Elisabeth Lopes Moreira

Rio de Janeiro

Julho de 2021



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EXPOSIÇÃO À SÍFILIS NA GESTAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS
PERINATAIS E NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL**

Bruna de Araújo Pereira Mozer

Dissertação de Mestrado, apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em Pesquisa
Aplicada à Saúde Da Criança e da Mulher,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Elisabeth Lopes Moreira

Rio de Janeiro

Julho de 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Mozer, Bruna de Araújo Pereira.

EXPOSIÇÃO À SÍFILIS NA GESTAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS PERINATAIS E NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL / Bruna de Araújo Pereira Mozer. - Rio de Janeiro, 2021.

59 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2021.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Co-orientadora: Jocieli Malacarne.

Bibliografia: f. 50-55

1. Sífilis. 2. Gravidez. 3. Exposição. 4. Desenvolvimento Fetal. I. Título.

DEDICATÓRIA

Esta dissertação em especial eu dedico a minha mãe Valéria por ser meu maior exemplo de sabedoria, determinação, coragem e força. Eu te Amo muito minha GUERREIRA.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido que eu chegasse até aqui, por ter me orientado e me fortalecido. Deus é TUDO.

As minhas amigas irmãs Tatiana e Jocieli pelo incentivo desde o início e pelo apoio durante todo o processo.

Agradeço ao meu marido Felipe pela compreensão, paciência e apoio durante esses dois anos, aos meus pais Manoel e Valéria pelas incessantes orações e por serem a minha maior inspiração nessa terra.

Agradeço as minhas irmãs Natália e Amanda pela parceria e apoio em todas as fases da minha vida, é muito bom ter a certeza de que eu encontro em vocês minhas melhores amigas, eu amo vocês demais. Obrigada por me presentear com os melhores presentes que alguém poderia receber que são meus sobrinhos Matheus e Catarina, vocês podem ter certeza que tudo que eu faço por mim é para de alguma forma poder contribuir para eles no futuro.

Agradeço a minha Orientadora Dra. Maria Elisabeth pelo apoio e incentivo desde o início.

EPÍGRAFE

Romanos 8: 38,39

“Porque estou certo de que, nem a morte, nem a vida, nem os anjos, nem os principados, nem as potestades, nem o presente, nem o porvir, Nem a altura, nem a profundidade, nem alguma outra criatura nos poderá separar do amor de Deus, que está em Cristo Jesus nosso Senhor.”

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de quadros e figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	13
2. HIPÓTESE	15
3. JUSTIFICATIVA	15
4. OBJETIVO GERAL	16
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
5. REFERENCIAL TEÓRICO	17
5.1 Aspectos Epidemiológicos da Sífilis	17
5.1.1 Agente Etiológico e Fisiopatogenia da Sífilis	17
5.1.2 Apresentação Clínica da Sífilis	18
5.1.3 Diagnóstico	19
5.1.4 Tratamento	22
5.2 Magnitude da Sífilis no Brasil e no Mundo	22
5.3 Sífilis na Gestação	23
5.4 Fatores Sociodemográficos	24
5.5 Sífilis Congênita	24
5.6 Neurodesenvolvimento Infantil	25
6. METODOLOGIA	28
6.1 Tipo do Estudo	28
6.2 Local do Estudo	31
6.3 População de Estudo	31
6.4 Critérios de Inclusão	31
6.5 Critérios de Exclusão	32
6.6 Coleta de Dados	32

6.7 Análise Estatística	34
6.8 Riscos e Benefícios	34
6.9 Questões Éticas	35
7. RESULTADOS	36
7.1. Caracterização das Gestantes	36
7.2. Alterações Fetais	40
7.3. Alterações no Neurodesenvolvimento: Primeiro ano de vida	40
7.4. Alterações Auditivas no Primeiro Ano de Vida	42
7.5. Alterações Oftalmológicas no Primeiro Ano de Vida	43
8. DISCUSSÃO	44
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
11. ANEXOS	59
11.1 Anexo 1 : Permissão NIH para uso do banco de dados	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BSID-III - Escala de Bayley e do Desenvolvimento Toddler- Terceira Edição

CKNV – Chinkungunya

DENV – Vírus da Dengue

DST – Doença Sexualmente Transmissível

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EQL – Ensaio Imunológico com Revelação Eletroquimioluminescente

FTA-Abs – Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IST – Infecção sexualmente transmissível

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ITU – Infecção do Trato Urinário

NIH - Instituto Nacional de Saúde Americano

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

RN – Recém Nascido

RPR – Rapid Plasma Reagin

SC – Sífilis Congênita

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TORCH – Toxoplasmose, Rubéola, Citomégalo vírus e Herpes simples

TPHA – Treponema pallidum hemagglutination

TRUST – Tolidine Red Unheated Serum Test

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

WNV – Vírus do Oeste do Nilo

ZIP – Estudo Internacional de Coorte Prospectivo Observacional do Zika em Crianças e Gestantes

ZIKV – Vírus Zika

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1: Principais sintomas da sífilis congênita (MS,2016).....	21
Figura 1: Fluxograma para obtenção do número amostral.....	30
Figura 2: Teste de neurodesenvolvimento realizado nas 87 crianças analisadas.....	41
Figura 3: Distribuição das pontuações das avaliações de Bayley dos 22 casos analisados.....	42
Figura 4: Distribuição das pontuações das avaliações de Bayley dos 55 controles analisados.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas e estado civil das 87 gestantes analisadas.....	37
Tabela 2: Características sociais e de moradia das 87 gestantes analisadas.....	38
Tabela 3: Gestações anteriores e hábitos das 87 gestantes analisadas.....	39
Tabela 4: Alterações neurológicas identificadas nas 87 crianças analisadas.....	40
Tabela 5: Alterações oftalmológicas identificadas nas 87 crianças analisadas.....	43

RESUMO

Objetivo: Descrever os possíveis acometimentos perinatais e no neurodesenvolvimento infantil entre crianças expostas à sífilis durante a gestação comparadas com crianças que não foram expostas à sífilis. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de caso controle. Houve aprovação do comitê de ética da instituição. Foram incluídas crianças nascidas de mulheres que tiveram resultado positivo para sífilis durante a gestação, sem outra infecção congênita associada. Para cada caso, foram selecionados dois controles pareados pelo mês de nascimento e sexo, e que não apresentavam nenhuma doença tipo TORCH ou arboviroses. Dados sociodemográficos, socioeconômicos e de saúde maternos e dados de saúde do recém-nascido foram coletados por análise de prontuário. Foi utilizado o teste estatístico de qui-quadrado, e valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo, sendo calculada a razão de chances (OR) bruta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança. **Resultados:** Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 29 casos de exposição fetal de sífilis durante gravidez pareados com 58 controles. O estudo observou que no grupo do caso havia mulheres mais jovens e com menor escolaridade. Em relação às alterações fetais, não encontramos mudanças estruturais. Foram encontradas alterações motoras em quatro crianças do grupo exposto à sífilis na gravidez, mas que não persistiram. Até 1 ano de vida, as crianças estavam sem qualquer tipo de alteração. **Conclusões:** A população de mulheres mais vulnerável a adquirir infecções sexualmente transmissíveis parece ainda ser a mais jovem e com menos escolaridade. Ser exposto à sífilis durante a gravidez não aumentou o risco para atrasos de desenvolvimento provavelmente pelo tratamento adequado.

Palavras-chave: Sífilis, Gravidez, Exposição, Desenvolvimento Fetal.

ABSTRACT

Objective: To describe the possible perinatal and child neurodevelopmental involvement among children exposed to syphilis during pregnancy compared with children who were not exposed to syphilis. **Methods:** This is a retrospective case-control study. It was previously approved by the institution's ethics committee research. Children born to women who tested positive for syphilis during pregnancy, without another associated congenital infection, were included. For each case, two controls were selected, matched by month of birth and sex, and who did not present TORCH syndrome or arboviruses. Sociodemographic, socioeconomic, and maternal and newborn health data were collected in the medical record. The chi-square statistical test was used, a p-value of < 0.05 was considered significant and crude odds ratio (OR) and their respective 95% confidence intervals were calculated. **Results:** After applying the inclusion and exclusion criteria, 29 cases of fetal syphilis exposure during pregnancy were analyzed and matched with 58 controls. The study found that in the case group the women were younger with less education. Regarding fetal alterations, we did not find structural changes. The study encountered motor changes in four children from the group exposed to syphilis during pregnancy, which did not persist. Up to 1 year of life, the children were without any type of alterations. **Conclusions:** The population of women most vulnerable to acquire sexually transmitted infections still seems to be the youngest and less educated. Being exposed to syphilis during pregnancy did not increase the risk for developmental delays, probably due to adequate treatment.

Keywords: Syphilis, Pregnancy, Exposure, Fetal Development

1. INTRODUÇÃO

A sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível milenar e persistente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), atinge mais de 12 milhões de pessoas em todo o mundo e sua eliminação continua a desafiar globalmente os sistemas de saúde (MS, 2018).

Apesar de apresentar testes diagnósticos sensíveis e tratamento efetivo de baixo custo, a doença ainda é considerada um importante problema de saúde pública, não só pelo aumento crescente dos casos na população, mas também em gestantes, uma vez que nessa situação a infecção pode ser transmitida ao feto com graves implicações (OMS, 2015).

A sífilis uma infecção de caráter sistêmico, com transmissão por via sexual, vertical ou sanguínea, causada pelo *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), exclusiva do ser humano, e que, quando não tratada precocemente, pode evoluir para uma enfermidade crônica com sequelas irreversíveis em longo prazo (HORVÁTH, 2011; BRASIL, 2015).

A transmissão sexual é a predominante (cerca de 60%). Os sítios de inoculação do *T. pallidum* são, normalmente, os órgãos genitais, podendo também ocorrer manifestações extragenitais, como: lábios, língua e áreas da pele com solução de continuidade. A transmissão vertical pode acontecer durante a gestação gerando consequências graves, como o aborto, natimorto, parto pré-maturo, morte neonatal, manifestações precoces ou tardias, e etc. A transmissão por transfusão sanguínea ou derivados, se tornou muito rara, devido ao controle e testagem do sangue doado pelos hemocentros (MS, 2019).

Além do mais, a sífilis é considerada um agravo com um impacto importante na saúde pública mundial, principalmente em gestante. Segundo a OMS a doença afeta um milhão de gestantes por ano em todo mundo, levando a mais de 300 mil mortes fetais e neonatais. A estimativa é que aproximadamente 25% das gestantes infectadas apresentem como desfecho morte fetais ou abortos espontâneos, e 25% dos recém-nascidos apresentem baixo peso ao nascer ou infecção grave (OMS, 2015).

No Brasil, apesar de a OMS ter lançado a iniciativa em 2007 de eliminar a transmissão da doença, nos últimos anos vem ocorrendo um aumento da infecção em gestantes. No ano de 2010 a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 3,3 casos por mil nascidos vivos, revelando um aumento de 202% em cinco anos. Em 2015 foram notificados 33.365 casos de sífilis na gestação, sendo a taxa de detecção de 11,2 casos de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos (BRASIL, 2016). Neste mesmo ano, o Brasil foi responsável por 85% dos casos de sífilis no continente americano (OMS, 2015).

No Estado do Rio de Janeiro entre 2013 e 2017 foram notificados 28.185 casos de sífilis em gestante. O número foi aumentando progressivamente nesse período no estado (MS, 2018).

Evitar a sífilis congênita é possível com pré-natal adequado que inclua o rastreamento da doença e o tratamento com penicilina (MS 2019). Entretanto, não está claro se a exposição apenas à sífilis pode trazer alguma consequência para o feto.

Dessa forma, tentando reduzir as lacunas do conhecimento sobre o tema exposto acima, esse estudo pretende avaliar o neurodesenvolvimento de crianças que foram expostas à sífilis na gestação.

2. HIPÓTESE

O crescente aumento de casos de gestantes infectadas por sífilis contribui para aumento de alterações perinatais e no neurodesenvolvimento no primeiro ano de vida em fetos expostos à sífilis durante a gestação.

3. JUSTIFICATIVA

O aumento do número de casos de sífilis em gestantes observado no Brasil nos últimos anos é motivo de grande preocupação, visto que, já é conhecida a relação entre a transmissão vertical e graves acometimentos no feto e na criança (MS, 2018).

Além do mais, somados à vulnerabilidade das mulheres e crianças e à gravidade dos resultados da exposição durante a gravidez, é essencial a realização de estudos longitudinais que continuem monitorando as crianças expostas à medida que elas se desenvolvem.

Sendo assim, estudos desta natureza podem capturar o predomínio verdadeiro dos resultados adversos na gravidez, no nascimento e na infância, podem informar as trajetórias de desenvolvimento dos recém-nascidos expostos e as associações das alterações com essa patologia (UNEMO, 2017). Além de permitir um conhecimento mais apropriado acerca da situação real do desenvolvimento das crianças expostas à sífilis na gestação (DOMINGUES, 2014).

Acreditamos assim que nossos achados poderão contribuir para indicação das consequências da transmissão vertical, sua prevalência e impacto a longo prazo.

4. OBJETIVO GERAL

Descrever os possíveis acometimentos perinatais e no neurodesenvolvimento infantil entre crianças expostas à sífilis durante a gestação, comparadas a crianças que não foram expostas a sífilis no primeiro ano de vida.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico das mães que foram reagentes para sífilis durante a gestação, comparadas a mães que não foram reagentes para sífilis durante a gestação;
- Analisar a associação entre a exposição à sífilis e alterações fetais em crianças que foram expostas a sífilis na gestação comparadas a crianças que não foram expostas;
- Analisar a associação entre a exposição à sífilis e alterações no neurodesenvolvimento no primeiro ano de vida em crianças que foram expostas a sífilis na gestação comparadas a crianças que não foram expostas;
- Analisar a associação entre a exposição à sífilis e alterações oftalmológicas no primeiro ano de vida em crianças que foram expostas a sífilis na gestação comparadas a crianças que não foram expostas;
- Analisar a associação entre a exposição à sífilis e alterações auditivas no primeiro ano de vida em crianças que foram expostas a sífilis na gestação comparadas a crianças que não foram expostas.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Aspectos Epidemiológicos da Sífilis

5.1.1 Agente Etiológico e Fisiopatogenia da Sífilis

O *Treponema pallidum* caracteriza-se por ser um microrganismo espiralado, fino, que gira em torno do seu maior eixo e que faz movimentos característicos para frente e para trás, os quais facilitam a sua penetração nos tecidos do organismo hospedeiro (JEPSEN, HOUGEN, BIKCH-ANDERSEN, 1968; HORVÁTH, 2011).

A motilidade, a habilidade de aderir às células e a quimiotaxia contribuem para a virulência deste patógeno, resultando em sua extrema capacidade de invasão, rápida fixação em superfícies celulares e penetração nas junções endoteliais e nos tecidos. Possui baixa resistência ao meio ambiente com baixa umidade, ressecando-se rapidamente. O *T. pallidum* pode sobreviver por até 10 horas em superfícies úmidas; no entanto, é muito sensível à ação de saponáceos e de outros desinfetantes. Possui dimensões de largura e comprimento abaixo da resolução de microscopia de campo claro (MS, 2016).

A sífilis é transmitida predominantemente pelo contato sexual (sífilis adquirida). O contágio é maior nos estágios iniciais da infecção, sendo reduzido gradativamente à medida que ocorre a progressão da doença (OMS, 2015; BRASIL, 2015).

Outras formas de transmissão mais raras e com menor interesse epidemiológico são por via indireta (objetos contaminados, tatuagem) e por transfusão sanguínea (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006).

Durante a evolução natural da doença, ocorrem períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, intercalados por períodos de latência, durante os quais não se observa a presença de sinais ou sintomas (JANIER et al., 2014; OMS, 2015).

A transmissão vertical ocorre através da placenta (sífilis congênita) durante a gestação, quando a gestante portadora de sífilis não é tratada ou quando realiza o tratamento de maneira inadequada. A transmissão pelo contato do recém-nascido com lesões genitais no momento do parto também pode acontecer, mas é menos frequente (BRASIL, 2015).

5.1.2 Apresentação Clínica da Sífilis

A sífilis é uma patologia infecciosa e sistêmica, que se desenvolve de maneira crônica, e que pode originar a forma adquirida ou congênita da doença. Além de alternar períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de latência (sífilis latente) divide-se ainda em sífilis recente, nos casos em que o diagnóstico é feito em até um ano depois da infecção, e sífilis tardia, quando o diagnóstico é realizado após um ano (MS, 2019).

Adquirida	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pode se apresentar nas formas primária, secundária, latente recente ou tardia e terciária.
Congênita	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Precoce (Quando diagnosticado até o 2º ano de vida) ❖ Tardia (Quando diagnosticado após o 2º ano de vida).

A sífilis primária tem um tempo de incubação de 10 a 90 dias. A primeira manifestação é caracterizada por uma úlcera rica em treponemas, geralmente única e indolor, com borda bem definida e regular, sendo denominada “cancro duro”. Essa lesão primária é acompanhada de linfadenopatia regional (acometendo linfonodos localizados próximos ao cancro duro). Sua duração pode variar muito, em geral de três a oito semanas, e seu desaparecimento independe de tratamento. Sendo assim, pode não ser notada ou não ser valorizada pelo paciente e passar despercebida se a lesão for no canal vaginal ou colo do útero (MS, 2019).

Já a sífilis secundária ocorre em média entre seis semanas e seis meses após a cicatrização do cancro. É marcada pela disseminação dos treponemas pelo organismo. A sintomatologia dura, em média, entre quatro e doze semanas. Caracteriza-se principalmente por pápulas palmoplantares, placas e condilomas planos. O secundarismo é acompanhado de micropoliadenopatia, sendo característica a identificação dos gânglios epitrocleares. Alopecia em clareira e madarose são achados eventuais. As lesões dessa fase desaparecem independentemente de tratamento, e aproximadamente 25% dos pacientes podem apresentar recrudescimento (MS, 2019).

No que diz respeito à sífilis terciária, ocorre aproximadamente em 15% a 25% das infecções não tratadas, após um período variável de latência, podendo surgir entre um e 40 anos depois do início da infecção. É comum o acometimento do sistema nervoso e do sistema cardiovascular. Além disso, verifica-se a formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido. As lesões podem causar desfiguração, incapacidade e até morte (MS, 2019).

A sífilis congênita ocorre por transmissão vertical em qualquer fase gestacional, com maior frequência no período intrauterino, tendo uma taxa de transmissibilidade de até 80% principalmente quando a gestante não realiza o tratamento ou o realiza de maneira inadequada. A transmissão é influenciada pelo estágio da infecção da mãe, ou seja, a transmissão é maior quando a gestante apresenta sífilis primária ou secundária, levando a graves consequências como parto prematuro, abortamento, manifestações congênitas precoces ou tardias e/ou a morte do recém-nascido, entre outros (MS, 2019).

5.1.3 Diagnóstico

A sífilis é uma doença de diagnóstico clínico e evolução lenta e seus sinais e sintomas variam de acordo com a fase em que o diagnóstico é realizado (BRASIL, 2015)

Os testes laboratoriais que são utilizados para o diagnóstico da sífilis, são divididos em dois tipos: Os Exames Diretos e os Testes Imunológicos.

Para os Exames Diretos é realizado a microscopia em campo escuro (sensibilidade de 74% a 86%) e exame de material corado, os dois devem ser realizados em fases sintomáticas da sífilis, sendo as fases primária e secundária, e não são recomendados para lesões da cavidade oral. Para esses tipos de exames, o material deve ser analisado logo após a coleta da amostra, sendo levado ao microscópio com condensador de campo escuro, possibilitando a visualização dos treponemas móveis (MS, 2019)

Os Testes Imunológicos são os mais utilizados para o diagnóstico de sífilis na prática clínica. Para se estabelecer um diagnóstico fidedigno é necessário que seja realizado pelo menos dois testes imunológicos, um teste treponêmico e um não treponêmico. Os Testes Treponêmicos (ELISA, FTA-Abs, TPHA, dentre outros), detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum*, ou seja, são antitreponêmicos, são qualitativos e os primeiros testes imunológicos a se tornarem reagentes. Na maioria dos casos, aproximadamente 85%, permanecem reagentes durante toda a vida (cicatriz sorológica) mesmo após a realização do tratamento, não sendo assim indicados para monitoramento de

resposta terapêutica. Os Testes Não Treponêmicos (VDRL, RPR, TRUST, dentre outros), detectam anticorpos IgM e IgG produzidos contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência da sífilis, ou seja, anticorpos não treponêmicos, são indicativos de sífilis ativa, podem ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo apenas indica se foi encontrado ou não anticorpos na amostra testada; entretanto o resultado deve ser liberado de forma quantitativa quando for reativo. Nesses casos é realizado a diluição da amostra em um fator 2 de diluição, até que não haja mais reatividade no teste. O resultado final dos testes positivos deve, portanto, ser expresso em títulos (1:2, 1:4, 1:8 etc), sendo assim, de forma quantitativa. Possuem elevada sensibilidade, sendo indicados para monitoramento de resposta terapêutica (MS, 2018; MS, 2019).

É preconizado que toda gestante deve ser testada duas vezes para sífilis durante o período de acompanhamento pré-natal, sendo uma no primeiro trimestre de gravidez e a segunda no terceiro trimestre. O parceiro sexual também deve ser submetido ao teste. Além disso é obrigatória, a realização de um teste, treponêmico ou não treponêmico, logo após a internação para o parto na maternidade, ou em caso de abortamento (BRASIL, 2016).

O diagnóstico de sífilis congênita, tanto na precoce como na tardia, é caracterizado por um processo complexo pelo fato de que na maioria dos casos as crianças são assintomáticas ao nascer e as que possuem alguma característica clínica da doença, apresentam sinais e sintomas discretos ou pouco específicos. Neste entendimento, deve-se enfatizar que a associação dos critérios epidemiológicos, laboratoriais e clínicos devem ser a base para o diagnóstico de sífilis na criança (MS, 2015).

Os exames laboratoriais para o diagnóstico da sífilis congênita utilizam a mesma metodologia da sífilis adquirida, mas com algumas particularidades de indicação:

Exame direto: é realizada a pesquisa da presença do *T. pallidum* em campo escuro, o material é coletado de lesão da mucosa cutânea e nasal, sendo útil para diagnosticar a infecção. No entanto, a solicitação desse exame não é uma prática comum nos serviços que atendem recém-nascidos. Esse tipo de pesquisa em campo escuro só pode ser realizado com amostras frescas pois permite a visualização de treponemas vivos e móveis. (MS 2019)

Testes Treponêmicos (TPHA, FTA-Abs, EQL, ELISA ou testes rápidos): São úteis para confirmação diagnóstica, mas são de uso limitado em recém-nascidos, pois os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária. Em crianças maiores de 18 meses, o teste treponêmico confirma a infecção, uma vez que os anticorpos transferidos da mãe para criança já terão desaparecido da corrente sanguínea da criança. Apesar de existir testes treponêmicos representativos capazes de identificar IgM no recém-nascido, esses testes possuem baixa

sensibilidade. Desta maneira quando esses testes são utilizados deve-se considerar que um resultado negativo não exclui o diagnóstico de sífilis congênita (MS 2019).

Testes não treponêmicos (VDRL, RPR ou TRUST): Devem ser realizados no sangue do recém-nascido, não se deve utilizar amostras do sangue do cordão umbilical, pois podem apresentar anticorpos maternos transferidos através da placenta. Um resultado reagente em crianças com menos de 18 meses só possui significado clínico quando a titulação encontrada for duas vezes maior que na amostra da mãe, devendo ser confirmado com uma segunda amostra da criança (MS, 2015)

Para definição do diagnóstico de sífilis congênita é recomendado que seja realizado exames adicionais como: hemograma, perfil hepático e eletrólitos; avaliação neurológica; avaliação audiológica e oftalmológica; e raio-x de ossos longos (BRASIL, 2016)

O quadro abaixo resume os principais sintomas da sífilis congênita (Quadro1)

Quadro 1: Principais sintomas da sífilis congênita: (BRASIL,2016)

	Sífilis congênita precoce	Sífilis congênita tardia
Idade	Até três meses	Após segundo ano de vida
Sinais e sintomas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lesões vesiculobolhosas disseminadas, em palmas de mãos e plantas dos pés; Linfadenomegalia generalizada; Hepatoesplenomegalia; ➤ Sinais meníngeos; ➤ Secreção nasal purulenta ou sanguinolenta; ➤ Baixo ganho de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Úlcera gomosa, principalmente em nariz, septo e palato duro; Tíbia em lamina de sabre; ➤ Bossa em ossos parientais e frontais; ➤ Lesão ocular (queratite intersticial); ➤ Surdez neurosensorial; ➤ Dentes incisivos de Hutchinson

5.1.4 Tratamento

O medicamento de escolha para tratamento da sífilis é benzilpenicilina benzatina, principalmente por sua eficácia e segurança. Esse medicamento é a única opção segura e eficaz para tratamento apropriado das gestantes. Sendo assim qualquer outro tratamento realizado durante a gestação, para fins de definição de caso e prevenção da transmissão vertical, não é considerado tratamento adequado para a mãe e para a criança (MS, 2019).

A triagem sorológica da gestante durante o período de pré-natal é uma medida eficaz e o tratamento com penicilina é efetivo, barato e facilmente disponível (PHISKE, 2014).

Da mesma forma em caso de confirmação diagnóstica de sífilis congênita, o medicamento de escolha para o tratamento é a benzilpenicilina benzatina, a depender do tratamento da mãe durante a gestação, comparação dos testes não treponêmicos da mãe com a criança e checagem dos exames laboratoriais da criança (MS, 2015).

Todas as crianças expostas à sífilis ou com sífilis congênita devem ter monitoramento clínico e laboratorial, levando em consideração que a criança exposta à sífilis pode não ter sido diagnosticada ao nascimento, mas pode apresentar sintomas compatíveis durante seu desenvolvimento (MS, 2019).

5.2 Magnitude da Sífilis no Brasil e no mundo

Em pleno século XXI, as infecções sexualmente transmissíveis (IST) são consideradas um sério problema de saúde pública e estão entre as patologias transmissíveis mais comuns, afetando a saúde e a vida das pessoas em todo o mundo. As IST têm um impacto direto sobre a saúde reprodutiva e infantil, acarretando infertilidade e complicações na gravidez e no parto, além de causar morte fetal e agravos à saúde da criança (MS, 2018). Durante o período gestacional, a sífilis leva a mais de 300.000 mortes fetais e neonatais por ano no mundo e aumenta o risco de morte prematura em outras 215.000 crianças (UNEMO, 2017).

De acordo com dados publicados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), no período de 2005 a junho de 2018 no Brasil, foram notificados 259.087 casos de sífilis em gestantes, dos quais 45,1% foram casos residentes na Região Sudeste, 20,5% no Nordeste, 14,7% na Região Sul, 10,5% na Região Norte e 9,1% no Centro-Oeste (MS, 2018). No ano de 2017, foram notificados 119.800 casos de sífilis adquirida (taxa de detecção de 58,1 casos/100 mil habitantes); 49.013 casos de sífilis em gestantes (taxa de detecção de 17,2/1.000 nascidos vivos); 24.666 casos de sífilis congênita (taxa de incidência de 8,6/1.000 nascidos

vivos); e 206 óbitos por sífilis congênita (taxa de mortalidade de 7,2/100 mil nascidos vivos) (MS, 2018).

No Brasil, a transmissão vertical da sífilis mantém-se como um grande problema de saúde pública, tem-se publicado muitos estudos sobre o tema. No entanto, poucos avaliaram as gestantes, desde a realização do teste sorológico positivo para sífilis no período de assistência pré-natal até o término da gestação, para investigar a ocorrência de sífilis congênita e seus potenciais determinantes (DOMINGUES, 2014).

5.3 Sífilis na gestação

A inserção da sífilis na gestação como notificação compulsória é justificada por sua elevada taxa de prevalência e elevada taxa de transmissão vertical, com variação de 30 a 100% sem o tratamento ou com tratamento inadequado (REV. SP, 2008).

A sífilis materna representa uma importante causa potencialmente evitável de óbito fetal e de outros resultados adversos perinatais, ocorrendo principalmente nas regiões com menor índice de desenvolvimento do mundo (MENEZES et al., 2009).

Pode ser transmitida da mãe para criança em qualquer idade gestacional. Já foi comprovado a presença do *T. pallidum* no líquido amniótico a partir da 9^o semana de gestação (COHEN, SE et al. 2013).

A infecção da criança pelo *T. pallidum* a partir da mãe provoca o desenvolvimento da sífilis congênita (OMS, 2015; BRASIL, 2015).

A sífilis congênita pode ser classificada em precoce, com manifestações clínicas anteriores aos dois anos de idade, e sífilis tardia, em crianças que apresentam sintomas com idade superior aos dois anos. As crianças que foram expostas à doença na gestação e tiveram diagnóstico confirmado de sífilis congênita poderão apresentar lesões deformantes, com destruição de tecido cutâneo-mucoso e ósseo, graves sequelas neurológicas, surdez, cegueira, sofrimento respiratório, baixo peso ao nascer, prematuridade, dentre outros. No entanto, apesar da gravidade do problema, aproximadamente 50% das crianças infectadas nascem assintomáticas e nestes casos o diagnóstico deve levar em consideração aspectos epidemiológicos relacionados ao tratamento da mãe e do parceiro, acrescentados de exames laboratoriais e radiológicos (MS, 2015).

5.4 Fatores Sociodemográficos

Os fatores demográficos, questões comportamentais e culturais influenciam de forma direta a eficácia das ações destinadas à prevenção e controle da sífilis (OLIVEIRA et al., 2014).

Os principais fatores associados à infecção de sífilis são: coinfeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), baixo nível socioeconômico, história de doenças sexualmente transmissíveis, uso de drogas, múltiplos parceiros, ausência de assistência pré-natal ou pré-natal deficiente, gestante adolescente, migração para grandes centros urbanos entre outros (MAGALHÃES et al., 2013; NONATO et al., 2015).

De acordo com a OMS (2015), um agravante na luta contra a sífilis congênita depende da disponibilidade da penicilina benzatina. Em 2015, a escassez, falta de estoque e pedidos pendentes de penicilina benzatina foram relatados à OPAS por sete países da América, que por sua vez se comprometeu em fortalecer seu apoio ao Brasil no combate a sífilis (OMS, 2015).

Outra barreira para a eliminação é a resistência relatada por parte dos prestadores de serviços para tratar a sífilis no nível primário, devido a preocupações com os efeitos adversos do uso de penicilina (OMS, 2015).

Além disso, embora tenha aumentado o número de testes rápidos para triagem de sífilis desde de 2010, o uso de tais testes permanece limitado, dificultando a possibilidade de triagem de mulheres e início do tratamento da sífilis na mesma consulta de pré-natal. O início do tratamento na mesma consulta é importante por que pode diminuir significativamente os encaminhamentos, minimizar a perda de acompanhamento e simplificar o atendimento às gestantes (OMS, 2015).

Por último, a reinfeção da sífilis devido à falta de tratamento dos parceiros sexuais e a falta de uso de contraceptivos de barreira, continua a ser um desafio para diminuir a reinfeção da doença e conseqüentemente o desenvolvimento da sífilis congênita (OMS, 2015).

5.5 Sífilis Congênita

Sífilis congênita (SC), é uma infecção de caráter sistêmico que ocorre quando a mulher grávida é infectada pelo *Treponema pallidum* e transmite para o concepto através da placenta. É uma das principais causas de mortalidade em diversos países, tendo destaque na

América Latina e no Caribe. Essa exposição pode provocar consequências graves para o bebê, a saber: bebê natimorto, mortalidade neonatal, prematuridade, poderão apresentar lesões deformantes, com destruição de tecido cutâneo-mucoso e ósseo, graves sequelas neurológicas, surdez, cegueira, sofrimento respiratório, e o baixo peso ao nascer (NEWMAN L et al,2013; AMESEN L et al, 2014).

É um grave problema de saúde pública e é declarada como uma doença de notificação compulsória desde 1986. É uma doença prevenível, desde que a gestante que foi infectada tenha recebido o diagnóstico e seja prontamente tratada, assim como seu parceiro sexual, (DOMINGUES et al, 2014).

No ano de 2010 foi aprovado pela Organização Mundial da Saúde/ Organização Pan-Americana da Saúde (OMS/ OPAS), o plano de Ação para a Eliminação da Transmissão da mãe para o conceito de HIV e sífilis nas Américas. Esse plano de ação tinha a proposta de reduzir a incidência de sífilis congênita para 0,5 casos a cada 1000 nascidos vivos até o ano de 2015. No entanto, esse objetivo foi alcançado por poucos países, evidenciando a dificuldade em controlar a infecção. No Brasil esse objetivo não foi alcançado, possivelmente associado à deficiência na assistência de pré-natal. Em 2015 a taxa de mortalidade por sífilis congênita no país foi de 7,4 por 100.000 nascidos vivos. (KAMB ML et al 2015; TOMASI E et al 2017)

A maior ocorrência de SC se dá pelas falhas na assistência durante o acompanhamento pré-natal. Quando o pré-natal é realizado corretamente, a triagem sorológica é uma medida eficaz e o tratamento com a penicilina é seguro, barato e eficaz (DOMINGUES et al, 2014; PRISKE, 2014).

5.6 Neurodesenvolvimento infantil

No sentido orgânico e cognitivo, desenvolver significa estabelecer uma relação de comunicação interna entre o organismo e o meio ambiente. Nessa relação de troca o organismo sofre alterações físicas e funcionais de acordo com as possíveis influências que ele sofre (FERRARI 2006; MUSKAT et al,2005).

O desenvolvimento infantil é um processo que vai desde a fecundação, abrangendo vários aspectos, partindo desde o crescimento físico, passando pela maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva da criança. (FIGUEIRAS et al, 2005).

A rapidez do desenvolvimento entre nascimento até os dois primeiros anos de vida, é em particular muito elevada. Já a velocidade do crescimento geral não é um processo uniforme ao longo dos anos, pois os órgãos, tecidos e partes do corpo não se desenvolvem

com a mesma velocidade. Quando a criança é exposta a algum tipo de doença infecciosa, ou a algum problema social, esse processo de desenvolvimento pode ser afetado, causando desaceleração no desenvolvimento infantil. (MS, 2002)

A evolução da criança não é um processo contínuo e homogêneo. Necessita da relação de diversos fatores de crescimento neuronal em diferentes áreas cerebrais, do grau da mielinização das estruturas cerebrais, do desenvolvimento cerebral pré-natal e das possibilidades que o cérebro tem em se desenvolver para organizar seus múltiplos padrões de resposta e conexões por meio da experiência. Essas mudanças podem acontecer mesmo depois de diversos tipos de lesões cerebrais, estabelecendo modificações que são essenciais durante o curso maturacional (IBGE, 2011; FARAH, MJ et al 2006).

O progresso pré-natal do neocórtex humano é um método bastante complexo em que bilhões de neurônios, dendritos, axônios e células gliais são formados, proporcionando funcionalidade cerebral. Entretanto, se esse processo sofrer interferências de fatores genéticos e/ou congênitos, podem comprometer qualquer fase do neurodesenvolvimento, causando danos irreversíveis (VOLPE, 2001; KANDEL, SCHWARTZ E JESSEL, 2003).

As alterações auditivas e oftalmológicas ocasionadas por doenças infecciosas também é um fator que irá atuar ativamente no comprometimento do desenvolvimento dessas crianças (MS, 2012).

Com o passar dos anos diversas escalas vêm sendo desenvolvidas para a avaliação do desenvolvimento infantil. No ano de 2008, Spittle e colaboradores, realizaram uma revisão sistemática desses instrumentos onde concluíram que nenhuma dessas ferramentas é completa para avaliar o desenvolvimento motor infantil do nascimento até o primeiro ano de vida, sendo justificado em grande parte pela plasticidade cerebral ou neuroplasticidade que acontece nesse período (BAYLEY N, 2006).

Avaliações neurológicas e neurocomportamentais podem ser realizadas com segurança, se a criança estiver estável, horas após o nascimento. Estudos mostraram alterações neurocomportamentais nas primeiras semanas de vida incluindo alterações no tônus muscular, na qualidade do movimento, na auto – regulação e na orientação (DUBOWITZ et al, 1998; FINK NS et al. 2012; OLSEN J et al, 2015).

Sendo assim, o indicado é que seja realizada mais de uma avaliação para que se possam identificar anormalidades que são transitórias ou permanentes do desenvolvimento. Durante o período neonatal o exame sistematizado de Dubowitz, pode ser realizado em consulta ambulatorial, entre 32 á 42 semanas neonatais, o que permite a identificação precoce de anormalidades, possibilitando o encaminhamento para reabilitação ou estimulação. O

exame de Dubowitz é dividido em seis categorias de avaliação, sendo elas: Tônus muscular, padrões de tônus, reflexos, movimentos, sinais desviantes e comportamento (DUBOWITZ et al, 1999; GOSSELIN J, AMIEL – TISON, 2008) (DUBOWITZ et al, 1998).

Atualmente as Escalas Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição (Bayley-III), é um instrumento aplicado individualmente que tem o objetivo de avaliar funcionalmente bebês e crianças pequenas entre 1 mês e 42 meses de idade. Tendo como objetivo principal identificar possíveis atrasos no desenvolvimento das crianças e direcioná-las para a intervenção necessária. O teste Bayley-III é composto por três escalas: a escala cognitiva, a escala de linguagem e a escala motora (MANUAL BAYLEY-III, 2017).

Diante dessas perspectivas, é compreendido que o desenvolvimento infantil, em particular o componente neurológico, sofre influência de fatores biológicos, mas sua definição se dá mediante à diversos fatores que formam o contexto ambiental, emocional e social no qual a criança e sua família se incluem (DOMINGUES et al, 2014).

6. METODOLOGIA:

6.1 TIPO DO ESTUDO

Esta dissertação de mestrado é parte integrante de um projeto guarda-chuva denominado “Estudo Internacional de Coorte Prospectivo Observacional do Zika em Crianças e Gestantes (estudo ZIP)”, internacional, multisite, que tinha como objetivo avaliar a associação entre a infecção pelo vírus da Zika (ZIKV) durante a gravidez e seus efeitos adversos nas mães/fetos e o risco de transmissão vertical e para o neurodesenvolvimento da criança. O Estudo ZIP é um estudo de Coorte que acompanhou gestantes a partir do primeiro trimestre até 6 semanas após o parto e os recém-nascidos até o final do primeiro ano de vida.

Durante o acompanhamento dessas gestantes no estudo ZIP foram realizadas coletas de amostras biológicas mensalmente (sangue, urina, saliva, esfregaço vaginal), para avaliação de infecção pelas arboviroses (ZIKA, Dengue e Chikungunya) e para infecções do grupo TORCH. (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples) e para a sífilis (RPR). Todos os bebês nascidos dessas mulheres e que foram consentidos pelos pais em participar no estudo, foram acompanhados por pelo menos 12 meses, com avaliações realizadas ao nascimento e aos 3, 6 e 12 meses de idade, onde foram submetidas a exame físico geral; exame neurológico; avaliações auditiva, visual, e do neurodesenvolvimento; e testes laboratoriais. As gestantes fizeram pré-natal nas clínicas da família do município do Rio de Janeiro e também foram acompanhadas no Instituto Fernandes Figueira. Nos casos onde foram detectados resultados positivos entre as doenças do grupo TORCHS, especialmente toxoplasmose e sífilis, as grávidas foram adequadamente tratadas e re-testadas assim como os seus filhos ao nascimento.

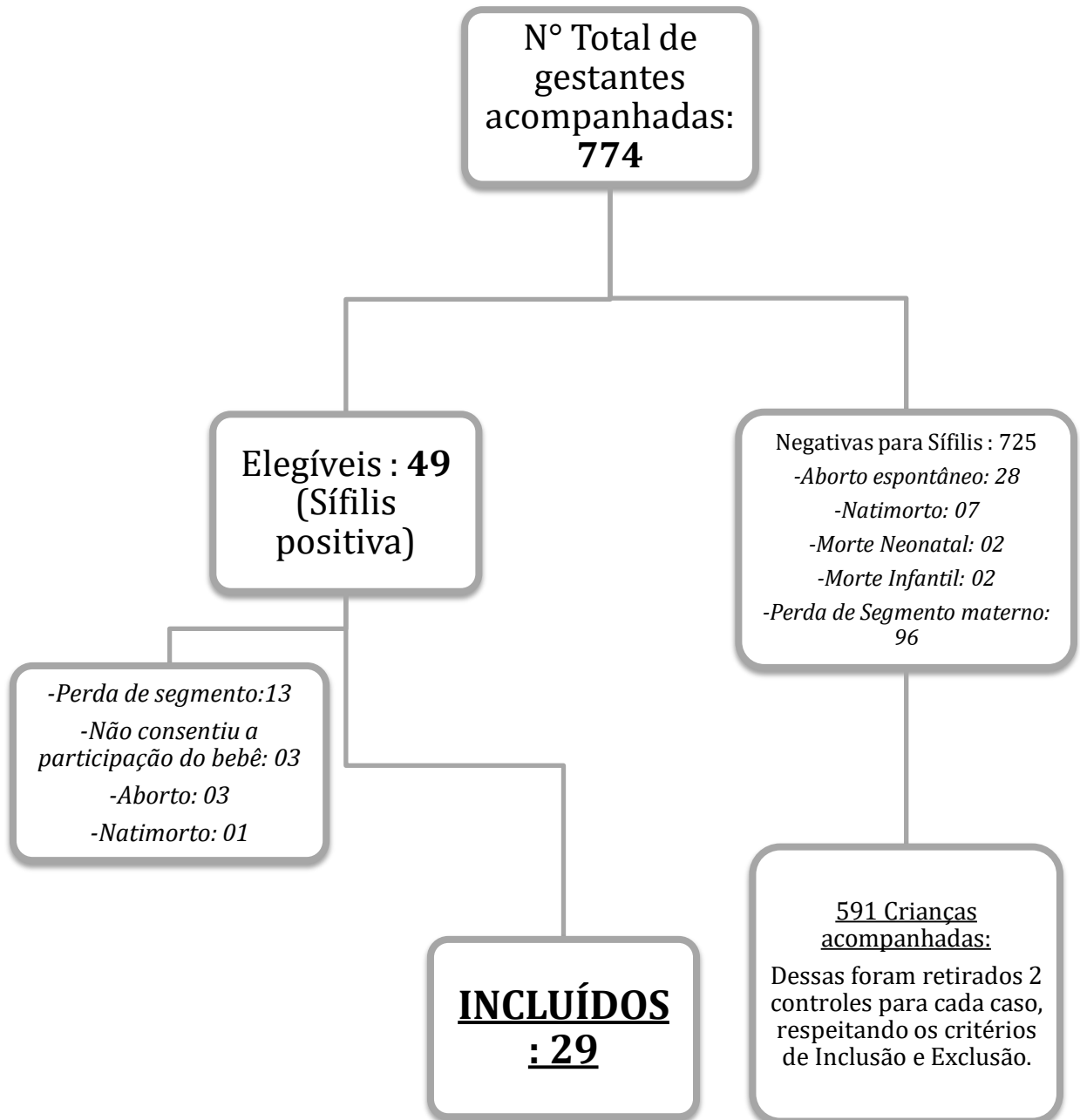
Desenho de estudo

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle aninhado em uma coorte, sobre as consequências da exposição à sífilis durante a gestação e os danos ao neurodesenvolvimento infantil, realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/ FIOCRUZ-RJ). Como não houve nenhum caso de infecção congênita, foi avaliado se apenas a exposição fetal a sífilis pode levar a atrasos de desenvolvimento.

Para os casos este estudo selecionou todas as crianças que foram incluídas no projeto guarda-chuva, nascidas de mulheres que tiveram resultado positivo para sífilis durante a gestação, sem outra infecção congênita associada durante o estudo ZIP.

Para cada caso, foram selecionados dois controles pareados pelo mês de nascimento e sexo, e que não apresentaram nenhuma doença tipo TORCH ou arboviroses.

Figura 1: Fluxograma para obtenção do número amostral:



6.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira- FIOCRUZ- RJ

6.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

CASOS:

- Todas as crianças nascidas de mulheres que tiveram resultado positivo para sífilis e negativos para as arboviroses durante a gestação segundo os seguintes exames:
- Testes Diagnóstico Realizados nas Gestantes:

VDRL: Teste não treponêmico, usa-se a técnica de floculação e o resultado pode ser positivo (Intensidade da titulação) ou negativo – Antígeno possui partículas de proteína que são semelhantes ao treponema que reagem ao anticorpo da mãe.

TESTE RÁPIDO: Teste treponêmico, usa-se a técnica de imunocromatografia, o resultado pode ser positivo ou negativo.

FTABS: Teste treponêmico, é utilizado a técnica de imunofluorescência, o resultado pode ser positivo ou negativo para presença do treponema.

- O Ministério da Saúde preconiza que sejam realizados pelo menos dois testes para confirmação diagnóstica, um não treponêmico e um treponêmico.

CONTROLES:

- Crianças nascidas de mulheres incluídas no estudo Zip, e que não apresentaram nenhuma doença tipo TORCH ou arboviroses: DENV (vírus da dengue), CKNV (Chikungunya) e vírus do Oeste do Nilo (WNV).

6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

CASOS:

- Crianças nascidas de mães com pelo menos um diagnóstico de sífilis confirmado por um teste não treponêmico e um treponêmico durante a gestação em exames realizados trimestralmente (primeiro, segundo e terceiro trimestre).

- Crianças expostas à sífilis durante à gestação e que foram avaliadas em pelo menos um momento (pós-nascimento, três meses, seis meses e doze meses).

CONTROLES:

- Foram selecionados dois controles para cada caso pareados pela data de nascimento (janela +/- 15 dias) e sexo.
- Ausência de doença tipo TORCH ou arbovirose
- Data de nascimento podendo variar em no máximo duas semanas para o caso.

6.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CASOS:

- Todas as crianças que foram expostas a outras infecções: Toxoplasmose, citomegalovírus, Zika, rubéola e HIV.

CONTROLES:

- Data de nascimento com intervalo inferior ou superior a duas semanas para o caso correspondente
- Sexo diferente do caso correspondente.

6.6 COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foi utilizado o preenchimento de formulário durante o acompanhamento materno durante a gestação dos bebês nas consultas. Os dados maternos e sociodemográficos coletados foram: e dados a respeito do recém-nascido (idade gestacional, via de parto, complicações ao nascimento, avaliação da pele, avaliação sistêmica, avaliação neurológica completa, avaliação da audição e oftalmológicas, avaliações do desenvolvimento neurológico – exame Dubowitz e Teste de *screening* Bayley III).

- Idade
- Raça
- Escolaridade
- Estado Civil
- Dados do parceiro (quando aplicável)
- Tabagismo
- Etilismo
- Uso de outras drogas

- Ocupação
- Residência (própria/ alugada/ familiares)
- Condições habitacionais e sanitárias
- Doenças prévias
- Número de gestações anteriores
- Complicações no parto

Os dados do RN/Concepto:

- Idade gestacional (Termo / pré-termo)
- Via de parto
- Complicações ao nascimento
- Avaliação da pele (presença de erupção cutânea e\ou cicatrizes)
- Avaliação sistêmica (presença de distensão abdominal e\ou hepato/esplenomegalia)
- Avaliação Neurológica completa – Realizada pelo mesmo profissional durante todo o seguimento no estudo.
- Avaliação da Audição e Oftalmológicas
A avaliação auditiva foi realizada pelo exame Potencial auditivo do tronco encefálico (BERA/PEATE) e o exame oftalmológico por oftalmoscopia indireta
- Avaliação do Desenvolvimento Neurológico: exame Dubowitz e Teste de *screening* Bayley III).

Foram avaliados os marcadores gerais de desenvolvimento motor. As avaliações de triagem do neurodesenvolvimento de todos os participantes do estudo foram realizadas em cada visita do estudo. Para as avaliações pós-natais foi realizado o exame Dubowitz na primeira consulta logo após o nascimento e nos retornos subsequentes a escala BAYLEY III (exames utilizados no seguimento do projeto ZIP). As alterações do Teste de Dubowitz foram classificadas de acordo com os achados encontrados como: hipotonia, hipertonia e exame suspeito (alteração no movimento da cabeça, polegares aduzidos, tremores. problemas em abrir os olhos ou outros movimentos suspeitos) O teste de Bayley *screening* era classificado como normal, sob risco e alterado.

Quando as crianças completavam 12 meses, era realizada a avaliação completa da Escala de Bayley e do Desenvolvimento Toddler- Terceira Edição (BSID III).

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva das variáveis de interesse, e os resultados foram apresentados através de gráficos e tabelas de frequência. Para avaliar a associação entre a exposição à sífilis e alterações fetais, oftalmológicas, auditivas e no neurodesenvolvimento, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, nos casos em que se detectou pelo menos uma frequência esperada menor do que 5.

Na avaliação entre a exposição à sífilis durante a gestação e as classificações dos escores da escala de Bayley, foram utilizados os mesmos testes supracitados.

A magnitude da associação entre a exposição à sífilis e as características maternas, do companheiro e as alterações anteriormente descritas foi quantificada em termos da razão de chances (OR) bruta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança. O software SPSS versão 22 foi utilizado para todas as análises estatísticas.

6.8 RISCOS E BENEFÍCIOS

Riscos:

Os riscos de participação neste estudo são mínimos e se referem à confidencialidade.

Confidencialidade: Todas as informações relacionadas com o estudo foram codificadas e anonimizadas, minimizando a perda de confidencialidade. Todas as informações sensíveis sobre os participantes foram arquivadas em armários trancados, com acesso limitado.

Benefícios

Os resultados podem ajudar na identificação das potenciais consequências da exposição pela sífilis em gestantes no neurodesenvolvimento infantil. A identificação de fatores de risco para exposição a sífilis entre a gestantes também é um benefício.

6.9 QUESTÕES ÉTICAS

- ✓ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF e está de acordo com os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia, contidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2011 - Resolução nº 466/12).
- ✓ Foi obtido o consentimento informado/anuência por escrito e cada participante do estudo e cada um recebeu um número único de participante que é anonimizado.

7. RESULTADOS:

Foram analisados os dados de 29 casos de gestantes que tiveram resultado positivo para sífilis e seus RN/ conceptos que conseqüentemente foram expostos à sífilis durante fase de seu desenvolvimento intrauterino. Para cada caso exposto foi selecionado dois controles de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Sendo assim foram analisados os dados de 87 gestantes, 29 casos e 58 controles e os dados de seus respectivos RN/conceptos.

7.1. Caracterização das Gestantes

As características sociodemográficas das 87 gestantes incluídas neste estudo são apresentadas na Tabela 1. Mesmo não sendo identificada associação nas variáveis referentes à idade, pode se notar que 51,7% das mulheres tinham entre 16 e 25, enquanto que 60,3% tinham entre 26 e 43 anos (OR = 1,73; IC95% 0,66-4,0).

Para as variáveis referentes à escolaridade, observou-se que 75,9% dos casos e 46,6% dos controles possuíam escolaridade do maternal ao 12º ano (OR = 2,44; IC95% 0,4-13,3). Verificou-se maior risco da ocorrência de sífilis para as que possuíam ensino médio completo/formação técnica (OR = 0,25; IC95% 0,08-0,75) ou Ensino superior completo/incompleto, revelando um maior nível de escolaridade neste grupo (*p-valor* = 0,025).

Comparando os grupos notou-se que mais de 55,2% dos expostos não trabalhavam e 62,1% dos não expostos trabalhavam (OR = 2,01; IC95% 0,82-4,97). Com relação ao estado civil dos grupos, verificou-se maior risco para sífilis entre as solteiras (OR= 3,22; IC95% 1,11-9,40). Para os casos que possuíam um companheiro (65,5%), menos da metade (48,3%) trabalhavam. Já para o grupo controle, 84,5% possuíam um companheiro e dessas, 75,9% possuíam um emprego (*p-valor* = 0,047).

Tabela 1: Características sociodemográficas e estado civil das 87 gestantes analisadas.

VARIÁVEIS	CASO		CONTROLE		<i>p</i>	OR bruta	IC95% para a OR bruta
	N	%	N	%			
IDADE							
16-25 anos	15	51,7	23	39,7	0,360	1,63	0,66-4,00
26-43 anos	14	48,3	35	60,3		1,00	-
ESCOLARIDADE							
Maternal ao 12º ano	22	75,9	27	46,6	0,025	1,00	-
Ensino médio completo / Formação técnica	5	17,2	25	43,1		0,25	0,08-0,75
Ensino superior completo / incompleto	2	6,9	6	10,3		0,41	0,08-2,23
RAÇA							
Branca	7	24,1	18	31,0	0,770	1,00	-
Negra	8	27,6	12	20,7		1,71	0,49-5,98
Amarela	3	10,3	4	6,9		1,92	0,34-10,91
Parda	11	37,9	24	41,4		1,17	0,38-3,64
OCUPAÇÃO: TRABALHA?							
Sim	13	44,8	36	62,1	0,170	1,00	-
Não	16	55,2	22	37,9		2,01	0,82-4,97
ESTADO CIVIL							
Solteira	10	34,5	8	13,8	0,047	3,22	1,11-9,40
Vivendo juntos	19	65,5	49	84,5		1,00	-
Divorciada	0	0,0	1	1,7		-	-
COMPANHEIRO TRABALHA?							
Sim	14	48,3	44	75,9	0,161	1,00	-
Não	5	17,2	6	10,3		2,61	0,69-9,90

Em relação ao período em que houve o diagnóstico de sífilis para as gestantes que fazem parte do grupo caso, observou-se que 20 (68,97%) receberam o diagnóstico durante o primeiro trimestre de gestação e 09 (31,3%) no segundo trimestre.

Em ambos os grupos, observou-se que a maioria das mulheres possuía residência própria, com predominância de 3 a 4 pessoas (OR = 0,73; IC95% 0,27-19,8) residindo no mesmo local (exposto – 41,4% / não exposto – 53,4%), sendo que 51,7% dos casos e 56,9% dos controles vivem em residências com apenas 1 quarto. Chama atenção que 37,9% dos casos e 31% dos controles possuíam esgoto a céu aberto próximo de sua residência. Vale ressaltar que a busca ativa dessas gestantes para a participação no projeto ZIP – projeto guarda-chuva foi realizado nas unidades de saúde localizadas na Zona Sul do RJ. Logo, a maioria das 87 gestantes participantes residiam em comunidades localizadas na Zona Sul da

cidade, caracterizando um contraste social e a presença de deficiência sanitária mesmo em regiões em que existe predominância de população de alto poder aquisitivo.

Tabela 2: Características sociais e de moradia das 87 gestantes analisadas.

VARIÁVEIS	CASO		CONTROLE		OR bruta	IC95% para a OR bruta
	N	%	N	%		
TIPO DE RESIDÊNCIA						
Própria	17	58,6	31	53,4	1,00	-
Alugada	9	31,0	26	44,8	0,63	0,24-1,65
Casa de familiares	3	10,3	1	1,7	5,47	0,52-56,74
Nº DE QUARTOS						
1 quarto	15	51,7	33	56,9	1,00	-
De 2 a 3 quartos	13	44,8	22	37,9	1,30	0,51-3,25
Mais de 3 quartos	1	3,4	3	5,2	0,73	0,07-7,64
Nº DE PESSOAS						
De 1 a 2 pessoas	11	37,9	21	36,2	1,00	-
De 3 a 4 pessoas	12	41,4	31	53,4	0,73	0,27-1,98
5 ou mais pessoas	6	20,7	6	10,3	1,90	0,49-7,33
CARACTERÍSTICAS DA RESIDÊNCIA/ SOCIAIS						
Tela nas janelas/portas - <u>Sim</u>	5	17,2	6	10,3	1,00	-
<u>Não</u>	24	82,8	52	89,7	0,55	0,15-1,99
Computador - <u>Sim</u>	15	51,7	30	51,7	1,00	-
<u>Não</u>	14	48,3	28	48,3	1	0,41-2,44
Telefone - <u>Sim</u>	12	41,4	22	37,9	1,00	-
<u>Não</u>	17	58,3	36	62,1	0,86	0,34-2,15
Bicicleta - <u>Sim</u>	8	27,6	14	24,1	1,00	-
<u>Não</u>	21	72,4	44	75,9	0,83	0,30-2,29
Moto - <u>Sim</u>	4	13,8	12	20,7	1,00	-
<u>Não</u>	25	86,2	46	79,3	1,63	0,47-5,58
Carro / caminhão - <u>Sim</u>	3	10,3	11	19,0	1,00	-
<u>Não</u>	26	89,7	47	81	2,02	0,51-2,53
Conta no banco - <u>Sim</u>	24	82,8	46	79,3	1,00	-
<u>Não</u>	5	17,2	12	20,7	0,79	0,25-2,53
Esgoto aberto próximo - <u>Sim</u>	11	37,9	18	31,0	1,35	0,53-3,45
<u>Não</u>	18	62,1	40	69,0	1,00	-
Animais próximo - <u>Sim</u>	22	75,9	38	65,5	1,65	0,60-4,53
<u>Não</u>	7	24,1	20	34,5	1,00	-
ÁGUA						
Distribuição CEDAE	27	93,1	54	93,1	1,00	-
Armazena água?	7	24,1	11	19,0	1,36	0,46-3,98
Trata a água- <u>Sim</u>	18	62,1	29	50,0	1,00	-
<u>Não</u>	11	37,9	28	49,1	0,63	0,25-1,57
Bebe água filtrada - <u>Sim</u>	26	89,7	44	75,9	1,00	-
<u>Não</u>	3	10,3	14	24,1	2,75	0,72-10,50

No que diz respeito à Tabela 3, 58,6% dos casos e 60,3% dos controles respectivamente, já tinham tido gestações anteriores. Dentre as comorbidades descritas, em 27,3% dos casos houve predomínio de DST e parto prematuro, já o grupo controle houve predomínio de infecções no trato urinário (ITU) 21,7% (OR = 0,75; IC95% 0,12-4,70). Chama atenção que das 29 gestantes que tiveram sífilis durante a gestação, 25 consumiam bebidas alcólicas (OR = 2,59; IC95% 0,78-8,58), destas verificou-se maior risco para as que consumiam seis ou mais doses (OR = 8,65; IC95% 1,65-45,14). Quando comparado com o grupo controle a distribuição é bem homogênea.

Tabela 3: Gestações anteriores e hábitos das 87 gestantes analisadas.

VARIÁVEIS	CASO		CONTROLE		OR bruta	IC95% para a OR bruta
	N	%	N	%		
PRIMEIRA GRAVIDEZ?						
Sim	12	41,4	23	39,7	1,00	-
Não	17	58,6	35	60,3	0,93	0,37 - 2,30
Nº DE GESTAÇÕES ANTERIORES						
1	6	35,3	16	45,7	1,00	-
2	6	35,3	11	31,4	1,45	0,37 - 5,70
3	4	23,5	5	14,3	2,13	0,42 - 10,72
4	1	5,9	3	8,6	0,88	0,07 - 10,30
COMPLICAÇÕES ANTERIORES						
Sim	4	36,4	7	30,4	1,52	0,32 - 7,14
Não	6	54,5	16	69,6	1,00	-
COMPLICAÇÕES: TIPO						
Infecção vaginal	1	9,1	4	17,4	0,47	0,04 - 4,14
ITU	2	18,2	5	21,7	0,75	0,12 - 4,70
DST	3	27,3	0	0,0	-	-
Parto prematuro	3	27,3	2	8,7	3,93	0,55 - 28,11
Pré- eclampsia	1	9,1	1	4,3	2,2	0,12 - 38,83
Diabetes gestacional	1	9,1	1	4,3	2,2	0,12 - 38,83
FUMANTE						
Sim	2	6,9	3	5,2	1,35	0,21 - 8,61
Não	27	93,1	55	94,8	1,00	-
INGERE BEBIDA ALCÓOLICA?						
Sim	25	86,2	41	70,7	2,59	0,78 - 8,58
Não	4	13,8	17	29,3	1,00	-
Nº DOSES						
1 a 2 doses	2	8,0	15	36,6	1,00	-
3 a 5 doses	8	32,0	13	31,7	4,61	0,82 - 25,73
6 ou mais doses	15	60,0	13	31,7	8,65	1,65 - 45,14

7.2. Alterações fetais:

Foram vistos todos os laudos de ultrassons disponíveis das 87 gestantes analisadas neste estudo; essas ultrassonografias eram realizadas mensalmente durante as visitas de acompanhamento no Projeto ZIP. Para ambos os grupos, não foram identificados nenhuma alteração de desenvolvimento fetal ou qualquer outra alteração que comprometesse o desenvolvimento fetal de forma saudável.

No grupo de crianças expostas à sífilis durante a gestação, não foi encontrada comprovação de transmissão vertical, e nenhuma delas apresentou sinais e sintomas de sífilis congênita até os 12 meses de vida. Os casos de abortamento e do natimorto não foram atribuídos a sífilis segundo informações dos prontuários.

7.3. Alterações no Neurodesenvolvimento: Primeiro ano de vida.

Oitenta e sete crianças (29 – expostas; 58 não expostas) realizaram avaliação neurológica e as alterações encontram-se descritas na tabela 4.

Das alterações neurológicas encontradas, foi observada associação para a variável “exame suspeito” no exame de Dubowitz com $p\text{-valor}=0,04$, uma vez que 13,8% dos casos apresentaram alguma alteração nos movimentos, enquanto estas alterações foram encontradas em somente 1,7% dos controles (OR = 9,12; IC95% 0,97-85,7).

As alterações observadas em outros movimentos, consideradas suspeitas, foram: polegares aduzidos, tremores e cabeça mais voltada para a esquerda. Essas alterações foram sutis e identificadas na visita pós-nascimento pelo exame de Dubowitz, e não persistiram durante o acompanhamento dessas crianças.

Tabela 4: Alterações neurológicas identificadas nas 87 crianças analisadas.

Alterações Neurológicas	CASO		CONTROLE		<i>p</i>	OR	IC95%
	N	%	N	%			
Exame suspeito	4	13,8	1	1,7	0,040	9,12	0,97 - 85,76
Hipotonia	5	17,2	7	12,1	0,524	1,51	0,43 - 5,27
Hipertonía	0	0,0	2	3,4	0,550	-	-
Sem alteração	19	29,2	46	70,7	0,401	-	-

Avaliações de Neurodesenvolvimento:

Durante o acompanhamento no estudo ZIP, todas as 87 crianças que foram analisadas para este estudo, realizaram pelo menos uma avaliação de neurodesenvolvimento infantil.

Na Figura 1 nos mostra que 24,1% dos casos só compareceram para a avaliação de pós-nascimento, realizando somente o exame de Dubowitz. Por outro lado, 75,9% dos casos e 94,8% dos controles realizaram pelo menos uma avaliação de Bayley *Screening* até os 12 meses de vida.

Para as crianças que realizaram somente o Dubowitz, todos os resultados foram normais nas consultas subsequentes.

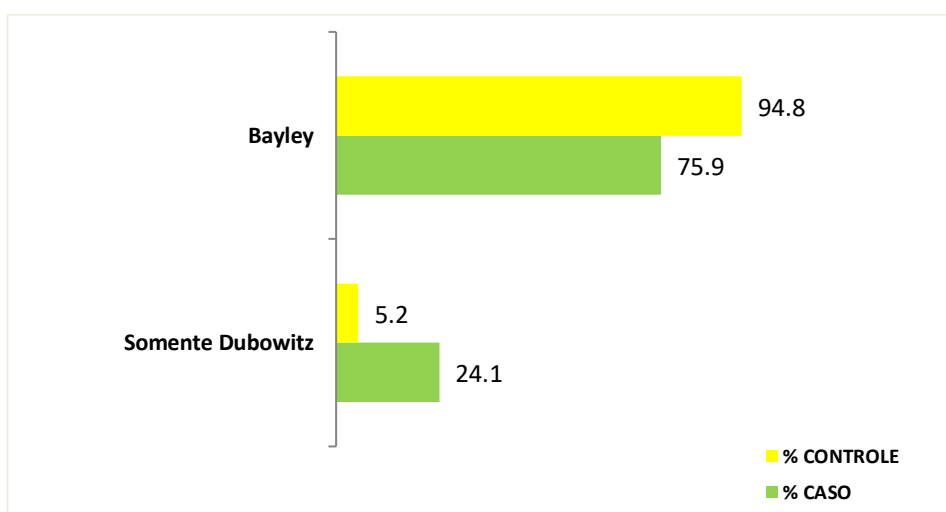


Figura 2 - Testes de neurodesenvolvimento realizados nas 87 crianças analisadas

Em relação às 22 crianças do grupo caso e 55 do grupo controle que realizaram pelo menos uma avaliação de Bayley *screening*, mais de 50% das pontuações em ambos os grupos foram classificadas como competentes, como mostra as figuras 1 e 2.

Nota-se que 4,5% dos casos receberam pontuação classificada como “risco”, tanto no domínio cognitivo quanto na coordenação motora grossa e apenas 1,8% dos controles receberam pontuação classificada como “risco” para comunicação receptiva e receberam orientação sobre estimulação. Nenhuma criança necessitou de encaminhamento para acompanhamento com Neuropediatra.

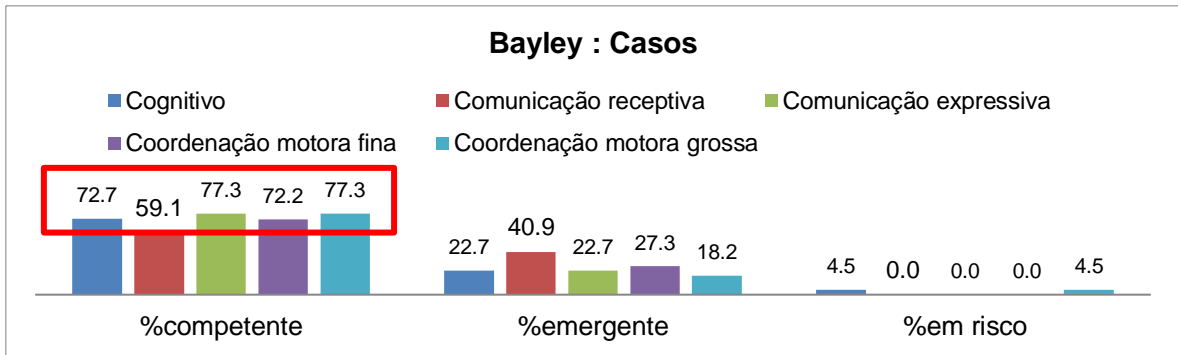


Figura 3 – Distribuição das pontuações das avaliações de Bayley dos 22 casos analisados.

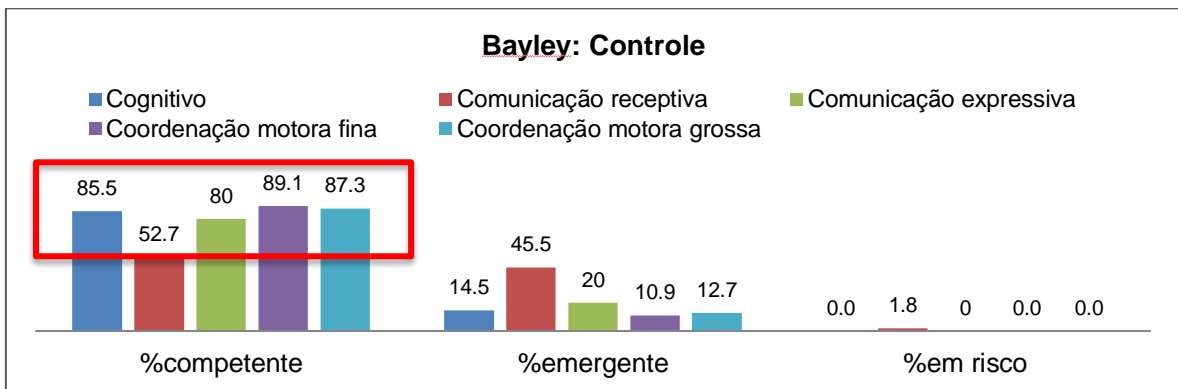


Figura 4 – Distribuição das pontuações das avaliações de Bayley dos 55 controles analisados.

Quando as crianças completavam 12 meses, era realizada a avaliação completa da Escala Bayley do Desenvolvimento Infantil - Terceira Edição (BSID III), sendo que nem todas as 87 crianças analisadas neste estudo realizaram essa avaliação porque não compareceram na consulta de avaliação. Dos 29 casos, somente 16 (55,2%) e dos 58 controles, apenas 45 (77,6%) realizaram o BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development).

Todas as avaliações realizadas foram satisfatórias e nenhuma das crianças apresentou algum tipo de atraso no desenvolvimento.

7.4. Alterações auditivas no primeiro ano de vida:

Todas as 87 crianças analisadas realizaram pelo menos uma avaliação audiológica (BERA/PEATE) em seu acompanhamento. Para este estudo foram analisados todos os resultados das avaliações disponíveis e todas elas tiveram resultado satisfatório, ou seja, para nenhuma criança, independente do grupo, foi identificado qualquer tipo de alteração ou comprometimento na audição.

7.5. Alterações oftalmológicas no primeiro ano de vida:

Da mesma forma, todas as 87 crianças analisadas realizaram pelo menos uma avaliação oftalmológica durante seu acompanhamento.

Notou-se que 10,2% do grupo controle e 3,4% dos casos, apresentaram algum tipo de alteração oftalmológica ($p\text{-valor}=0,416$). Seguem na Tabela 5 as alterações identificadas. Para todas as alterações estudadas, em nenhuma delas foi encontrada associação entre as variáveis.

Tabela 5: Alterações oftalmológicas identificadas nas 87 crianças analisadas.

ALTERAÇÕES ENCONTRADAS:	CASO		CONTROLE		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Estrabismo	0	0,0	1	1,7	1,000
Hemorragia retiniana (d+e)	0	0,0	2	3,4	1,000
Hemorragia retiniana (e)	0	0,0	1	1,7	1,000
Nistagmo (d+e)	0	0,0	1	1,7	1,000
Palidez no nervo óptico (d+e)	1	3,4	1	1,7	0,286
Sem alteração	28	96,6	52	89,7	-

d = direito/ e = esquerdo

8. DISCUSSÃO:

Este estudo foi realizado no contexto da epidemia de Zika vírus, ocorrida no Brasil entre os anos de 2015-2017. Neste período, foi realizado um estudo de coorte para analisar o impacto da exposição ao vírus Zika nos fetos e a exposição à sífilis na gravidez. Entretanto, apesar da ocorrência da exposição à sífilis, não foi observado nenhum caso de sífilis congênita, evidenciando a eficácia de um pré-natal adequado. Porém, o estudo evidenciou fatores de risco para a exposição à sífilis que podem nortear a vigilância para a exposição.

São diversos os fatores que colaboram para a ocorrência de danos no período gestacional, pois durante esse período as mulheres estão mais vulneráveis, além de existir o risco de transmissão de doenças para o feto em formação. Desta forma, essa população se torna merecedora de destaque nas discussões relacionadas à saúde pública, especialmente no que se refere à assistência prestada durante o pré-natal (CAMPOS et al., 2012; SARACACENI; MIRANDA, 2012). A sífilis congênita ainda é um problema de saúde pública apesar de o rastreamento estar disponível e o tratamento também. (MS,2019)

Mesmo a sífilis sendo uma doença que tem agente etiológico definido, ser conhecida por muito tempo, ter tratamento eficaz e de baixo custo, ainda é grande o número de mulheres que são infectadas durante o período gestacional e que não são submetidas ao tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; AMARAL.E, 2012).

Os principais achados clínicos descritos na literatura relacionados à infecção congênita nas crianças acometidas são: alterações ósseas (59%); hepatoesplenomegalia (54,1%); anemia (62,8%); lesões cutâneas (42,6%) e comprometimento renal (33,3%). As lesões de infecções primárias podem ser indolores e difíceis de detectar, enquanto os estágios secundários e terciários da sífilis podem persistir sem sintomas ou ser diagnosticados incorretamente devido à natureza não descritiva dos sintomas. Além disso, distúrbios do sistema nervoso central também são citados, mas os autores relatam muitas perdas de seguimento principalmente nas populações mais vulneráveis. Porém, mesmo descrevendo as alterações de sistema nervoso central não relatam acompanhamentos de neurodesenvolvimento com testes específicos para este fim. (MICHELOW et al, 2002; HESTON et al, 2018; GARCIA et al, 2021; SINGH et al, 2020). Sendo assim, são poucos os estudos publicados no que diz respeito ao neurodesenvolvimento das crianças que nascem com infecção congênita. Entre eles estão os estudos de LANE & OATES,1988; LAGO et al, 2013 e MACHEFSKY 2021. Estudos sobre

as consequências no neurodesenvolvimento decorrentes apenas da exposição intrauterina à sífilis, sem comprovação de infecção fetal ou ao nascer, não foram encontrados.

Neste estudo foi analisada a associação entre a exposição à sífilis na gestação e suas consequências no neurodesenvolvimento infantil através de avaliações objetivas do desenvolvimento (Dubowitz e Bayley). No entanto, alterações iniciais verificadas no exame de Dubowitz não persistiram no grupo de estudo e no teste de Bayley *Screening*, não sendo verificado crianças com atraso de desenvolvimento.

Entretanto, foi observada a existência de desigualdade social no que se refere a fatores sociodemográficos entre os grupos analisados. Os abortos e a natimortalidade não foram considerados como relacionados a sífilis. Os resultados desta análise evidenciaram que a sífilis no período gestacional ocorreu predominantemente em mulheres jovens, com idade entre 16-25 anos, enquanto no grupo controle a predominância de idade foi entre 26-43 anos. Chama atenção que o grupo de casos, composto principalmente por adolescentes, está mais sujeito a riscos, devido à imaturidade emocional, à influência de grupos sociais e pela exposição a doenças sexualmente transmissíveis. De acordo com dados publicados no SINAN, no ano de 2019, o Rio de Janeiro foi o estado brasileiro que apresentou maior taxa de detecção de sífilis gestacional (44,5 casos/1.000 nascidos vivos, com incremento de 4,7% em relação ao ano anterior), sendo que quase 80% encontravam-se na faixa etária de 15 a 29 anos (MS, 2020).

Observou-se também, predominância de consumo de bebida alcóolica para o grupo de gestantes que tiveram sífilis durante a gestação, ou seja, mais de 80% do grupo consumia bebidas alcólicas e dessas, 60% consumiam de 06 ou mais doses quando bebiam. SOUZA LHRF et.al., identificaram que 22% das gestantes adolescentes declaravam o consumo no padrão binge, que é o ato de beber uma grande quantidade de álcool uma só vez (SOUZA LHRF et al, 2012). Além disso, existem evidências de que muitas gestantes não acreditam que o consumo de álcool possa causar problemas ao feto, ou mesmo nem sabem descrever os possíveis efeitos adversos dessa substância (OLIVEIRA TR, SIMÕES SMF, 2007; FIORENTIN CF, VARGAS D, 2006).

Esta condição acaba refletindo em importantes desfechos na gestação, aumentando as chances de resultados negativos para os filhos dessas adolescentes. No que se refere a este resultado, podemos perceber que apesar de existir no Brasil normas que proíbem e responsabilizam as pessoas que comercializam bebidas alcoólicas a menores de 18 anos, essa norma não é cumprida, associando-se também ao fato de que existe um estímulo abusivo ao consumo dessa substância pelas mídias (VELOSO LUP, MONTEIRO CFS, 2013).

Em uma pesquisa realizada na região Sudeste do país com o AUDIT (Identificação de Distúrbio de Uso do Álcool), foi observado uma taxa de 23,1% de gestantes que consumiam bebidas alcoólicas durante o período gestacional (SOUZA LHRF et al, 2012). Outros estudos constataram a prevalência de 32,4% para o consumo de álcool na gestação em adolescentes. (VELOSO LUP, MONTEIRO CFS, 2013; ROCHA FIF, CARDOSO FC, 2012).

No que se refere à escolaridade foi observado que para o grupo de mulheres que tiveram sífilis durante a gestação, foi observada predominância na formação Maternal ao 12º ano (75,9%), o grupo controle (46,6%); além disso, a proporção de gestantes do grupo controle que possuía ensino médio completo/formação técnica (43,1%) é bem superior ao grupo caso. Corroborando com esses resultados, um estudo realizado na Maternidade Escola – UFRJ, RJ, onde se avaliou a prevalência e fatores de risco nas gestantes atendidas, no período de 1994 e 1999, foi observada correlação estatisticamente significativa entre VDRL positivo durante o período gestacional, a idade e a baixa escolaridade (SÁ et al, 2001). Dessa forma, características como o baixo nível de escolaridade e ausência de ocupação remunerada são particularidades que se mostram estatisticamente ligadas à sífilis durante o período gestacional, como também é mostrado em outros estudos já realizados (DOMINGUES RMSM, LEAL MC. 2016; NONATO et al., 2015; GARCÍA et al, 2015)

Houve predominância da raça parda para ambos os grupos, 37,9% dos casos e 41,4% dos controles, resultado em concordância com o publicado pelo Ministério da Saúde, onde 51,2% das gestantes diagnosticadas com sífilis no ano de 2019 eram pardas (MS, 2020). Domingues e cols. descreveram que mulheres que possuem baixa escolaridade e pardas ou pretas, mostraram maior prevalência de sífilis durante a gestação. A baixa escolaridade está relacionada ao menor acesso a informação, limitando o entendimento da importância dos cuidados com a saúde e, especialmente, às formas de prevenção da infecção (DOMINGUES et al, 2014).

No que concerne ao estado civil, 65,5 % dos casos e 84,5 % dos controles analisados viviam com companheiro. Isso torna claro de que o fato de se ter um companheiro não impede de se ter doenças sexualmente transmissíveis.

Durante o acompanhamento das gestantes no segmento do estudo ZIP, não foram realizadas abordagens com os parceiros sexuais, foram coletadas apenas alguns dados junto a questões sociodemográficas da mulher, desta forma, para as gestantes que faziam parte do grupo “caso”, não temos registro de tratamento dos parceiros. Porém, os testes para sífilis eram realizados trimestralmente para todas as gestantes em acompanhamento e nenhuma criança nasceu com teste positivo. Portanto presumimos que as gestantes foram

adequadamente tratadas. Vale ressaltar, que o apoio do parceiro no tratamento de mulheres que tem o diagnóstico de sífilis durante o período gestacional, e o incentivo para o seguimento correto do pré-natal, além de ser extremamente importante para o sucesso do tratamento, melhorando assim a condição psicológica da mulher colaborando diretamente no melhor desenvolvimento do bebê (PAO D, BINGHAM JS, 2002).

Vale evidenciar de que as gestantes que participaram do estudo tiveram um maior número de consultas pré-natais, ou seja, foram avaliadas com um número de consultas maior que o preconizado, o que provavelmente contribuiu para o tratamento adequado, uma vez que nenhum recém-nascido nasceu com sinais e sintomas de sífilis congênita e também não apresentaram sinais e sintomas até os 12 meses de idade.

Mesmo a sífilis sendo uma doença que não se limita a pessoas menos favorecidas, as estimativas das desigualdades sociais na saúde no Brasil, nos oferece bases para a teoria de que a sífilis gestacional está diretamente relacionada com o baixo nível socioeconômico, pouca escolaridade e ao atendimento pré-natal inadequado (DOMINGUES RMSM, LEAL MC. 2016).

Tudo isso nos mostra a extrema necessidade de uma atenção especialmente diferenciada dos profissionais de saúde para esta população, pois a assistência pré-natal pode ser o primeiro e único contato dessas mulheres com o serviço de saúde (SÁ et al, 2001). O número de mulheres que terminam o período gestacional e que não são submetidas ao tratamento recomendado para controle e prevenção da transmissão vertical da sífilis ainda é grande, conseqüentemente a isto a infecção pode persistir de uma gravidez para outra, com chances ainda maiores de desfechos adversos para o conceito, como abortamento, comprometimento no desenvolvimento, prematuridade e óbito (MAGALHÃES et al, 2013). Como mostra no fluxograma amostral deste estudo, 27,3% dos casos tinham história de parto prematuro em gestações anteriores.

De acordo com dados do SINAN, o aumento do número de casos de mulheres com sífilis durante a gestação, é responsável por mais de 300.000 mortes fetais e neonatais por ano no mundo. No Brasil, foi observado na última década o aumento de notificações de sífilis em gestantes (MS, 2018).

Durante o acompanhamento das gestantes, de ambos os grupos, no estudo ZIP, foram realizadas exames de ultrassom mensalmente. Todos os laudos disponíveis das 87 gestantes analisadas neste estudo foram vistos, e em nenhum dos grupos foi identificado evidência de atraso no desenvolvimento fetal.

Não foi identificado nenhum tipo de atraso no desenvolvimento das crianças aqui estudadas provavelmente porque todas as crianças expostas foram adequadamente tratadas na época correta na gravidez, já que nenhuma das crianças apresentou teste positivo ou anormalidades ao nascer. Porém, mesmo recebendo o tratamento adequado, todo RN exposto à sífilis durante a gestação ou no momento do parto, deve receber acompanhamento neurológico, audiológico e oftalmológico a cada seis meses até completar dois anos de idade. A recomendação é que essas crianças sejam submetidas à avaliação com exame clínico minucioso e teste não-treponêmico para controle de cura (GUINSBURG; SANTOS, 2010; BRASIL, 2015).

Quando a criança é exposta a sífilis durante o período gestacional ou existe o diagnóstico de sífilis congênita, a avaliação inicial desta criança deve ser iniciada na maternidade no período de pós-parto. Durante a avaliação deve ser considerada a aderência materna ao tratamento, sinais e sintomas clínicos da criança e comparação do resultado do teste não treponêmico do recém-nascido com o da mãe (MS, 2019).

A classificação de criança exposta à sífilis é dada para criança que nasce assintomática, cuja mãe realizou o tratamento adequadamente, e o resultado do teste não treponêmico é não reagente ou reagente com titulação menor, igual ou até uma diluição maior que o da mãe. Sendo assim, todas as crianças que foram expostas a sífilis, devem ser acompanhadas, pois elas podem apresentar sinais e sintomas mais tardios (MS, 2019).

Durante as consultas na Atenção Básica, deve ser monitorada a presença de sinais e sintomas sugestivos de sífilis congênita, somado ao acompanhamento laboratorial nos 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade. Se a partir dessa idade a criança não apresentar achados clínicos e laboratoriais, exclui-se o diagnóstico de sífilis congênita. A sífilis congênita pode acarretar em complicações para a criança, por esse motivo devem ser realizadas avaliações desde o momento pós-neonatal, de seis em seis meses, por dois anos. Essas avaliações são fundamentais para identificar alterações neurológicas, oftalmológicas e audiológicas (MS, 2019).

Para todas as crianças analisadas nesse estudo, sendo 29 delas expostas a sífilis durante o período gestacional e 58 não expostas, não foi identificada nenhuma alteração no neurodesenvolvimento até completarem um ano de vida.

Em relação à avaliação neurológica, das 87 crianças analisadas neste estudo foi identificada associação significativa somente para o exame inicial de Dubowitz suspeito, indicando a necessidade de acompanhamento, uma vez que 13,8% das crianças expostas à sífilis apresentaram algum tipo de alteração, quando que somente 1,7% das crianças não

expostas apresentaram. Vale ressaltar que essa alteração não foi classificada como comprometedor no neurodesenvolvimento dessas crianças, uma vez que foi identificada apenas na primeira visita de pós-nascimento e não persistiram durante o período de acompanhamento.

Não foi identificado qualquer tipo de atraso no desenvolvimento ou até mesmo a necessidade de encaminhamento para reabilitação ou estimulação após as avaliações com o *Bayley Screening*. Entretanto, durante as consultas, os responsáveis eram orientados sobre como seus filhos deveriam ser estimulados em casa, de acordo com a idade em que se encontravam o que pode ter contribuído para melhora das alterações sutis ou suspeitas, encontradas no primeiro exame da criança.

Os resultados do exame com a Escala Bayley completa não evidenciaram atraso em nenhuma criança corroborando, portanto a hipótese de que apenas a exposição com tratamento adequado não altera o neurodesenvolvimento. Entretanto a amostra é pequena e futuros estudos ainda são importantes para esclarecimento desta questão.

Durante a primeira infância, o bom funcionamento dos sentidos é primordial para o desenvolvimento saudável da criança, desta forma, a sensibilidade auditiva é indispensável para o desenvolvimento normal da linguagem oral. A identificação precoce de alterações auditivas permite a intervenção no período em que a estimulação da linguagem e da audição é possível, vale ressaltar que o processo de maturação do sistema auditivo central acontece durante os primeiros anos de vida (DURANTE A, et al; 2003). O Potencial Auditivo (BERA/PEATE) é um teste que possui alta sensibilidade e não necessita de resposta voluntária. Durante a realização do teste, são colocados eletrodos no escalpo da criança, e deve ser criteriosamente indicado no período neonatal (WATKIN PM, 1996).

Mesmo que assintomática, a sífilis congênita (precoce ou tardia), pode causar perda auditiva sensorioneural em neonatos (CHAU J, et al; 2009). Com isso, há diminuição da percepção da intensidade e qualidade sonora, ocasionando em consequências no desenvolvimento infantil. A perda auditiva sensorioneural faz parte dos achados clínicos mais comuns da sífilis congênita tardia em crianças com mais de um ano de idade (ARNOLD S; FORD-JONES E, 2005). Desta forma, é necessária vigilância e acompanhamento durante os primeiros anos de vida (ROSA C, et al; 2014).

Para este trabalho, foram analisados todos os resultados disponíveis de exames de avaliação audiológica (BERA/PEATE), de todas as 87 crianças incluídas. No entanto, em nenhuma dessas crianças, tanto expostas como não expostas à sífilis durante a gestação, foi

identificado qualquer tipo de alteração audiológica. Todas tiveram resultado satisfatório nos exames realizados, durante o segmento no estudo ZIP.

Foi realizada a análise dos resultados disponíveis dos exames oftalmológicos dessas crianças. Para as 29 crianças que fazem parte do grupo caso, apenas uma criança apresentou alteração oftalmológica, e das 58 do grupo controle, seis tiveram alteração em pelo menos uma avaliação oftalmológica. Em nenhuma das alterações identificadas, foi encontrada associação com a exposição à sífilis.

O diagnóstico precoce de problemas na visão é de extrema importância, uma vez que em média 85% da nossa comunicação com o mundo exterior acontecem por meio da visão, de forma que problemas oculares representam prejuízos na aprendizagem e socialização das crianças (LOPES CLR et al, 2003).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Nos últimos anos foi observado um aumento significativo nos números de casos de sífilis em gestantes e de sífilis congênita. Esse aumento se deu principalmente pelo crescente número de testagens, a deficiência do uso de preservativos e pelo fato desses casos terem sido inseridos na lista de notificação compulsória a partir de 2017.

O diagnóstico da sífilis é dividido em etapas com base nos achados clínicos que direcionam o tratamento e o seguimento para cada caso, sendo frequente o diagnóstico dessas gestantes durante o acompanhamento pré-natal e no parto.

No que se refere a limitações do estudo, uma limitação importante foi o tamanho amostral que foi insuficiente para análises mais precisas. A população de estudo fez um pré-natal adequado e o desfecho alterações no neurodesenvolvimento com os componentes da Escala Bayley III, relacionado a sífilis, não foi observado. O estudo trabalhou como uma amostra de conveniência e não ter conseguido fazer as avaliações do desenvolvimento em todas as crianças também acarretou perdas nos desfechos do estudo impossibilitando análises mais apuradas incluindo análises de fatores de confusão.

Apesar de não ter sido identificada associação entre a exposição à sífilis durante a gestação e complicações no neurodesenvolvimento infantil, os resultados deste trabalho possibilitaram o conhecimento da influência de alguns aspectos sociodemográficos de gestantes com diagnóstico de sífilis.

Isso nos mostra que a sífilis continua sendo um problema de saúde e social, apesar de termos métodos de diagnóstico e tratamento simples e acessível. A sífilis em gestantes, quando não tratada adequadamente, pode ser transmitida para o conceito, levando então ao desenvolvimento da sífilis congênita acarretando a desfechos que podem ser críticos para a criança.

Não existe vacina que previna a sífilis e a infecção prévia não impossibilita a reinfecção. Desta forma, pode haver reinfecção cada vez que houver exposição, o que reforça a necessidade do rastreamento mais frequente durante o período gestacional (MS, 2019).

Quando a assistência do pré-natal é realizada de maneira deficiente, leva à ocorrência de falha no tratamento das gestantes que têm o diagnóstico de sífilis, podendo resultar no aumento do número de casos de sífilis congênita. Vale ressaltar que o diagnóstico e o tratamento da sífilis congênita são mais complexos e pode levar o prolongamento dos dias de hospitalização e a realização de exames mais onerosos, podendo acarretar a danos individuais, familiares e custos extras para o sistema de saúde.

Sendo assim, os resultados encontrados mostram a necessidade de alerta aos profissionais de saúde que fazem parte da Atenção Primária em Saúde, de reorganização das ações prestadas às mulheres com as características de risco identificadas. Um planejamento direcionado para essa população pode ser considerado como ponto inicial para diminuição da transmissão vertical da sífilis, minimizando os danos e intervenções desnecessárias para as famílias e para o recém-nascido.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL E. **Sífilis na gravidez e óbito fetal: de volta para o futuro.** Rev Bras Ginecol Obstet 2012; 34:52-5.
- AMESEN L. et al. **Gestational syphilis and stillbirth in Latin America and the Caribbean.** Int J GynaecolObstet. 2015; 128(3):241–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.09.017>
- ARNOLD S, FORD-JONES E. **Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management.** Paediatrics & Child Health. 2000;5(8):463-469.
- AVELLEIRA, J. C. R, BOTTINO, G. **Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle.** An Bras Dermatol. 2006;81(2):111-26
- BAYLEY. **Escalas de desenvolvimento do bebê e da criança pequena – terceira edição: manual técnico/** Nancy Bayley – 3. Ed. – São Paulo : Pearson Clinical Brasil, 2017. Título original: *Bayley – Scales of Infant and Toddler Development – Third edition : Technical Manual.*
- BAYLEY N. **Bayley Scales of Infant Developmental – Third Edition.** San Antonio, Texas: The Psychological Corporation; 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. - **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. - **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS.** –Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais** – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
- CAMPOS, A. L. A. et al. **Sífilis em parturientes: Aspectos relacionados ao parceiro sexual.** Rev.Bras.Ginecologia.Obstet., Rio de Janeiro,V.34,n.9,2012.
- CHAU J, ATASHBAND S, CHANG E, WESTERBERG B, KOZAK F. **A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis.** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2009; 73(6):787-792.

- COHEN, S. E. *et al.* **Syphilis in the modern Era: an update for physicians.** Infect Dis Clin North Am... 2013;27:705-22
- DOMINGUES, R. M. S. M; LEAL, M. C. *et al.* **Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal.** Rev. Saúde Pública. 2016 fev; 47(1): 147-57
- DOMINGUES, R. M. S. M; SZWARCOWALD, C. L. *et al.* **Prevalência de sífilis na gestação e testagem pré-natal: Estudo Nascir no Brasil.** Rev Saude Publica. 2014 out;48(5):766-74
- DUBOWITZ, L.; DUBOWITZ, V.; MERCURI, E. **The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant.** Clinics in Developmental Medicine. London: Mac Keith Press, 1999.
- DUBOWITZ, L.; MERCURI, E.; DUBOWITZ, V. **An optimality score for the neurologic examination of the term newborn.** J Pediatr 1998;133(3):406–16.
- DURANTE, A. *et al.* **Triagem Auditiva Neonatal- justificável, possível e necessária. Caderno de Debates. Otorrinolaringologia.** Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. São Paulo, 2003, 11-17.
- FARAH, M. J. *et al.* **Childhood poverty: Specific associations with neurocognitive development.** Brain Research 2006; 1110:166-174.
- FERRARI, E. A. M. **Interações entre fatores biológicos e psicológicos no comportamento e no desenvolvimento.** In: Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves 91 VMG. Neurologia do desenvolvimento da criança. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2006, p.32-52.
- FIGUEIRAS, A. C. *et al.* **Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI.** Washington, D.C.: OPAS, 2005.
- FINK, N. S. *et al.* **Healthy newborns' neurobehavior: norms and relations to medical and demographic factors.** J Pediatr 2012;161(6):1073–9.
- FIORENTIN, C. F, VARGAS, D. **O uso de álcool entre gestantes e o seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto.** SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. Ago 2006;2(2). Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762006000200006&lng=pt&nrm=iso.
- GARCIA, L. N. *et al.* **Congenital syphilis in Argentina: Experience in a pediatric hospital.** PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jan 6;15(1):e0009010.
- GARCÍA, P. J. *et al.* **Partner Notification Among Peruvian Pregnant Women With Syphilis.** Sex Transm Dis. [Internet] 2015 [cited Oct 26, 2016]; 48(8):457-62.
- GOSSELIN, J.; AMIEL-TISON, C. **Avaliação neurológica do nascimento aos 6 anos.** Porto Alegre: Editora Artmed; 2008.
- GUINSBURG, R.; SANTOS, A. M. N. **Crítérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita.** Documento Científico–Departamento de Neonatologia. Sociedade Brasileira de

Pediatria, v. 20, 2010. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/tratamento_sifilis.pdf

- HESTON, S, ARNOLD, S. **Syphilis in Children.** *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):129–44. 10.1016/j.idc.2017.11.007 .
- HORVATH, A, GROSS, G.; TYRING, S. K. **Biology and natural history of syphilis.** In: (Ed.).**Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases.** [S.l]: Springer,2011. p. 129-141.
- IBGE. **Indicadores Sociais mínimos: definição do tipo de Família.** IBGE. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadores_minimos/conceitos.shtm.
- JANIER, M. *et al.* **European guideline on the management of syphilis.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S.l.],v. 28, p. 1581-1593, Dec. 2014.
- JEPSEN, O. B.; HOUGEN, K. H.; BIKCH-ANDERSEN, A. **Electron microscopy of Treponema pallidum nichols.** *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, [S.l.], v. 74, n. 2, p.241-258, July 1968.
- KAMB, M. L. *et al.* **Cuba eliminates mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis: a call to action for the Americas Region.** *J Bras Doenc,as Sex Transm.*2015; 27(1–2):3–5. Disponível em: <https://doi.org/10.5533/DST-2177-8264-2015271-201>
- KANDEL, E.; SCHWARTZ J.; JESSEL T. **Princípios da Neurociência.** 4 ed.Sp: Manole, 2003.
- LAGO, E. G, VACCARI, A, FIORI, R. **Clinical features and follow-up of congenital syphilis** *Sex Transm. Dis* 2013 Feb;40(2):85-94.
- LANE GK, OATES RK. **Congenital syphilis has not disappeared.** *Med J Aust.* 1988 Feb 15;148(4):171-4
- LOPES, C. L. R. *et al.* **O trabalho da enfermagem na detecção de problemas visuais em crianças/adolescentes.** *Rev Eletrônica Enferm.* 2003.
- MACHEFSKY, A. M, *et al.* **A New Call to Action to Combat an Old Nemesis: Addressing Rising Congenital Syphilis Rates in the United States.** *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Jul;30(7):920-926.
- MAGALHAES, Daniela *et al.* **Sífilis materna e congênita: ainda um desafio.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 6, p. 1109-1120, jun. 2013
- MENEZES, E. V. *et al.* **Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy.** *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9(Suppl 1):S4.
- MICHELOW, I. C, *et al.* **Central nervous system infection in congenital syphilis.** *N Engl J Med.* 2002;346(23):1792–8

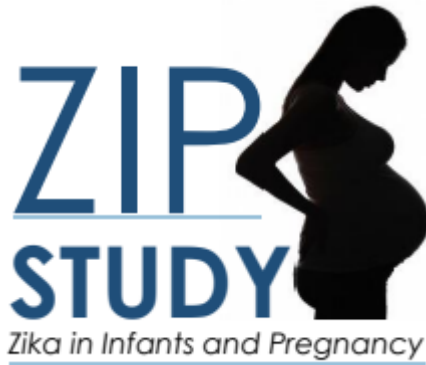
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Sífilis** | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde- Volume 49 | Nº 45 | Out. 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Sífilis** | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde- Número Especial | Out. 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde- **Departamento de Atenção Básica/ Cadernos de Atenção Básica**, nº 33. OS 2012/0247
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde - **Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços**- Brasília – DF • 2019
- 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, 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série Cadernos de Atenção Básica**; n. 11. DAB - Série A. Normas e Manuais Técnicos. MS, 2002.
- MUSZKAT, M. **Desenvolvimento e neuroplasticidade**. In: MELLO, C.B, MIRANDA, M. C E MUSZKAT, M. **Neuropsicologia do desenvolvimento: conceitos e abordagens**. São Paulo: Editora Memnon; 2005, p.26-45.
- NEWMAN, L. *et al.* **Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data**. PLoSMed. 2013; 10 (2): e1001396. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001396>
- NONATO, Solange Maria; MELO, Ana Paula Souto; GUIMARAES, Mark Drew Crosland. **Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG, 2010-2013**. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 24, n. 4, p. 681-694, dez. 2015
- OLIVEIRA, L. R. *et al.* **Evaluation of preventative and control measures for congenital syphilis in state of Mato Grosso**. Rev Soc Bras Med Trop. 2014; 47: 334-40.
- OLIVEIRA, T. R, SIMÕES, S. M. F. **O consumo de bebida alcoólica pelas gestantes: um estudo exploratório**. Esc Anna Nery. 2007;11(4):632-8.
- OLSEN, J. *et al.* **Trajectories of general movements from birth to term-equivalent age in infants born b30 weeks' gestation**. Early Hum Dev 2015;91(12):683–8.

- OMS (Organización Mundial de la Salud). **Orientaciones mundiales sobre los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis**. Ginebra: OMS, 2015.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana**. Tradução de Nazle Mendonca Collaco Veras. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- PAO, D.; BINGHAM, J. S. **Management issues in syphilis**. *Drugs*. 2002; 62 (10):1447-60.
- PHISKE, M. M. **Current trends in congenital syphilis**. *Indian J Sex Transm Dis*. 2014 Jan-Jun;35(1):13-20.
- ROCHA, F. I. F, CARDOSO, F. C. **O consumo de álcool entre os adolescentes na cidade de Araxá-MG: Uma abordagem sociológica e jurídica**. *Rev Jurídica Uniaraxá*. 2012;16(15):140-62.
- ROSA C, SILVEIRA D, COSTA J. **Factors associated with lack of prenatal care in a large municipality**. *Revista de Saúde Pública*. 2014;48(6):977-984.
- SÁ, R. A. M. *et al*. **Sífilis e gravidez: avaliação da prevalência e fatores de risco nas gestantes atendidas na Maternidade Escola – UFRJ**. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 2001; 13:6-7.
- SARACENI, V.; MIRANDA, A. E. **Relação entre a Cobertura da Estratégia Saúde da Família e o diagnóstico de Sífilis na Gestação e Sífilis Congênita**. *Cad. Saúde Pública.*, Rio de Janeiro, V.28, n.3, 2012.
- SERVIÇO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Coordena o do Programa Estadual DST/Aids-SP - Coordenadoria de Controle de Doenças – CCD Secretaria de Estado da Saúde – SES-SP** *Rev Saúde Pública* 2008;42(4):768-71
- SOUZA, L.H.R.F, SANTOS, M.C, OLIVEIRA, L.C.M. **Padrão do consumo de álcool em gestantes atendidas em um hospital público universitário e fatores de risco associados**. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34 (7):296-303
- SINGH T. *et al*. **Vaccines for Perinatal and Congenital Infections-How Close Are We?** *Front Pediatr*. 2020 Dec 15;8:569
- TOMASI, E. *et al*. **Qualidade da aten o pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais**. *Cad Saúde Pública*.2017; 33(3):e00195815. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00195815>. PMID: 28380149
- UNEMO, M. *et al*. **Sexually transmitted infections: challenges ahead**. *Lancet Infect. Dis*. (publicado on-line em 9 jul. 2017) 2017(8):e235-e2792017.
- VELOSO, L. U. P, MONTEIRO, C. F. S. **Prevalência e fatores associados ao uso de álcool em adolescentes grávidas**. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2013;21(1):433-41 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000100020&lng=en&nrm=iso doi:10.1590/S0104-11692013000100020.

- VOLPE J.J. **Neurology of the Newborn** – Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.
- WATKIN P.M. **Neonatal otoacoustic emission screening and the identification of deafness.** Arch Dis Child 1996, 74(1):F16-F25.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems.** Geneva: World Health Organization; 2012.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1 : Permissão NIH para uso do banco de dados



January 30, 2019

Dear Drs. Moreira, Ximenes, Miranda and Vasconcelos,

Congratulations!

The Zika in Infants and Pregnancy (ZIP) Study Governance Committee has approved your sub-study proposal titled, Perinatal and neurodevelopment consequences of Congenital Syphilis.

You are now approved to request funding to use data abstracted from the ZIP cohort as outlined in your sub-study proposal.

Please provide a copy of your completed final protocol and a description of the role of each participating research site for our records. Also, please provide us with documentation of IRB approval or waiver, an update on the status of your ability to obtain funding, i.e. a copy of the Notice of Award when funding is received, and annual updates on the progress.

We look forward to regular updates on the progress of the sub-study.

Best regards,

ZIP Consortium