

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia

SÍFILIS NA GESTAÇÃO E DESFECHOS ADVERSOS

Camila Henz

Porto Alegre
2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia

SÍFILIS NA GESTAÇÃO E DESFECHOS ADVERSOS

Camila Henz

Orientador: Prof^o Dr^o José Antônio de Azevedo Magalhães

Co-orientadora: Profa Dr^a Adriani Oliveira Galão

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pesquisa e Pós-Graduação de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Henz, Camila
Sífilis na Gestação e Desfechos Adversos / Camila
Henz. -- 2018.
85 f.
Orientador: José Antônio de Azevedo Magalhães.

Coorientadora: Adriani Oliveira Galão.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Sífilis na gestação. 2. Sífilis congênita. 3. Desfechos adversos. 4. Desfechos perinatais. I. Magalhães, José Antônio de Azevedo, orient. II. Galão, Adriani Oliveira, coorient. III. Título.

“Nada es más simples,

No hay otra norma:

Nada se pierde,

Todo se transforma”

Jorge Drexler

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aos professores do Programa de Pós- Graduação em Ginecologia e Obstetrícia pelos conhecimentos repassados e pela oportunidade de participar deste programa de pós graduação de qualidade.

Ao Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, uma equipe multidisciplinar excelente. Obrigada pela troca de experiências.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães, que me acolheu para orientação deste trabalho. Obrigada pela disposição e conhecimentos repassados.

A Prof^a Dr^a Adriani Oliveira Galão, pela busca do tema e a construção do projeto.

Aos Professores PhD. Charles Francisco Ferreira, PhD Ana Paula Beck da Silva Etges e PhD Lucas Schreiner, obrigado pelas opiniões e críticas que me auxiliaram na construção do artigo.

Aos meus colegas de trabalho e professores do Hospital São Lucas da PUCRS, por todos ensinamentos durante a minha formação, e por me estimularem a buscar o crescimento. Que eu possa retribuí-lo no exercício da minha profissão.

Agradeço aos meus pais Vanice e Agnelo, e minha irmã Carla Louise. Vocês são responsáveis por qualquer conquista na minha vida, pois deram os fundamentos para que eu pudesse buscar meus sonhos e objetivos, sem nunca medir esforços em prol da minha formação pessoal e profissional.

Por fim, agradeço ao Bernardo, pelo incentivo diário, pelo auxílio imensurável e por completar com tanto amor a minha existência.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
ABSTRATC	14
1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	18
2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	18
2.2 MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	21
3 REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1 SÍFILIS NA GESTAÇÃO	22
3.2 ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA SÍFILIS.....	25
3.3 HISTÓRIA DA SÍFILIS	27
3.4 MAGNITUDE DA DOENÇA E EPIDEMIOLOGIA	28
3.5 DIAGNÓSTICO MATERNO	30
3.6 TRATAMENTO DA SÍFILIS DURANTE A GESTAÇÃO.....	34
3.6.1 ALERGIA À PENICILINA	36
3.6.2 REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER.....	36
3.7 DESFECHOS ADVERSOS NA GESTAÇÃO	37
4 JUSTIFICATIVA	42
5 HIPÓTESES	44
A) HIPÓTESE NULA:.....	44
B) HIPÓTESE ALTERNATIVA:.....	44
6 OBJETIVOS	45
6.1 GERAL.....	45
6.2 ESPECÍFICOS.....	45
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
8 ARTIGO	52
9 PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS	78

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS (FRD).....	80
ANEXO A - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS .	83
ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS INSTITUCIONAIS	84
ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AJOG: do inglês, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*
- CDC: do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*
- DST: Doenças Sexualmente Transmissíveis
- ELISA: do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- FTA-Abs: do inglês, *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*
- HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HIV: do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*
- LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- LUES: do latim, *peste*
- MHATP: do inglês, *Micro-Haemagglutination Assay for Treponema Pallidum*
- MS: Ministério da Saúde
- PAHO: do inglês, *Pan American Health Organization*
- RPR: do inglês, *Rapid Test Reagin*
- SCIELO: do inglês, *Scientific Electronic Library Online*
- TPHA: do inglês, *Treponema Pallidum Haemagglutination test*
- TPPA: do inglês, *Treponema Pallidum Passive Particle Agglutination test*
- TRUST: do inglês, *Toluidine Red Unheated Serum Test*
- USR: do inglês, *Unheated Serum Reagin*
- VDRL: do inglês, *Venereal Disease Research Laboratory*
- WB: do inglês, *Western blot*
- WHO: do inglês, *World Health Organization*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado das Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS, por palavras-chaves.....	18
Tabela 2. Resultado das Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS após cruzamento das palavras-chave.....	19
Tabela 3. Resultado dos artigos selecionados as Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS.....	19
Tabela 4. Testes sorológicos para o diagnóstico de sífilis.....	32
Tabela 5. Tratamento da gestante com sífilis, conforme fase da doença.....	35
Tabela 6. Estimativa global de sífilis na gestação e seus desfechos adversos, nos anos de 2008 e 2012, segundo estudos de Newman et al. e Wijesooriya et al.....	39
Tabela 7. Estimativa de desfechos adversos na gestação associados a sífilis, segundo Gomez et al.	40
Tabela 8. Estimativa de desfechos adversos na gestação associados à sífilis segundo Qin et al.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa Conceitual	21
Figura 1. Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico, Brasil, 2010-2016.....	29

RESUMO

HENZ, C. **Sífilis na gestação e desfechos adversos**. 2018. Porto Alegre.

Introdução: A sífilis na gestação é um agravo na saúde pública mundial que afeta em torno de 1 milhão de gestantes anualmente. Estima-se que 350.000 resultados adversos de gestações estariam associados à sífilis materna no mundo, entre eles abortos espontâneos, mortes fetais, crescimento fetal restrito, prematuridade, mortes perinatais e infecção congênita. Sendo assim, esta doença leva a morbimortalidade na gestação e ao aumento considerável dos custos públicos aplicados na gestão da saúde. Identificar os fatores de risco modificáveis é fundamental para reduzir a repercussão da doença e aprimorar as atuais políticas de saúde materno infantil.

Objetivos: Propomos neste estudo avaliar os desfechos neonatais desfavoráveis e os fatores maternos e antenatais associados aos desfechos, assim como o perfil das pacientes com sífilis na gestação e a assistência pré-natal prestada.

Método: Estudo coorte retrospectivo realizado no período de novembro de 2017 a julho de 2018, no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram identificadas as pacientes com sífilis na gestação através do registro de testes rápidos na admissão do parto. Análises dos desfechos neonatais e do perfil das pacientes sífilíticas foram realizados; e após os fatores de risco associados aos desfechos desfavoráveis foram obtidos comparando puérperas com desfecho neonatal desfavorável e sem desfecho neonatal desfavorável.

Resultados: Foram selecionadas 164 puérperas com sífilis na gestação, com o nascimento de 170 neonatos. Ocorrerem desfechos neonatais desfavoráveis em 50% das gestações, sendo 1,2% óbitos fetais, 0,6% óbitos neonatais, 19,4% fetos prematuros, 14,7% recém-nascidos com baixo peso e 39,4% casos de sífilis congênita. Houve mais usuárias de drogas, menor número de consultas de pré-natal, menor número de sorologias para sífilis e término tardio do tratamento entre pacientes com desfechos neonatais desfavoráveis. O pré-natal inadequado (OR. 1.95; IC95% 1.03-3.68) e o término do tratamento com menos de 30 dias antes do parto (OR. 3.41; IC95% 1,15-10,11) aumentaram o risco de um ou mais desfechos adversos na gestação. Exames sorológicos de seguimento reduziram o risco de desfechos adversos (OR. 0.05; 95%CI 0.00-0.63).

Conclusão: Sífilis na gestação continua sendo uma importante causa de desfechos neonatais desfavoráveis. Uma assistência pré-natal de qualidade, com consultas periódicas, triagem de sífilis ainda no primeiro trimestre, de tal forma que o tratamento completo possa ser fornecido antes do término da gestação e exames sorológicos para controle da cura mostraram neste estudo diminuir o risco de desfechos adversos.

Palavras-chaves: Sífilis na gestação. Sífilis congênita. Desfechos adversos. Desfechos neonatais

ABSTRACT

HENZ, C. **Maternal syphilis and adverse outcomes**. 2018. Porto Alegre.

Background: Maternal syphilis is a global public health problem affecting about 1 million women yearly. It is estimated that 350,000 adverse pregnancy outcomes might be associated with syphilis worldwide, including spontaneous abortion, fetal deaths, intrauterine growth restriction, prematurity, perinatal death, and congenital infection. Therefore, syphilis leads to a considerable increase in public expenditure related to health management and syphilis-associated morbidity and mortality. Identifying modifiable risk factors is essential to reduce the burden of disease and improve mother-child health policies.

Objectives: To describe the profile of pregnant women with syphilis as well as the characteristics of the antenatal care provided to them, and to identify unfavorable neonatal outcomes of syphilis infection and associated factors.

Method: This is a retrospective cohort study performed from November 2017 to July 2018 at a teaching hospital's birth center (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA). We identified pregnant patients with syphilis based on documented rapid tests at delivery admission. Analysis of neonatal outcomes and maternal profile were performed. After that, the risk factors associated with unfavorable outcomes were obtained by comparing women with vs. without unfavorable neonatal outcomes.

Results: We enrolled 164 pregnant women with syphilis (170 births). Unfavorable neonatal outcomes were observed in 50% of the pregnancies, with 1.2%

fetal deaths, 0.6% neonatal deaths, 19.4% premature deliveries, 14.7% low birth weight infants, and 39.4% cases of congenital syphilis. Drug use, fewer antenatal checks, fewer serologic tests, and delayed completion of treatment were more frequent in patients with unfavorable neonatal outcomes. Inadequate antenatal care (OR: 1.95; 95%CI 1.03-3.68) and end of treatment < 30 days before delivery (OR: 3.41; 95%CI 1.15-10.11) increased the risk of one or more unfavorable outcomes. Follow-up serologic tests reduced the risk of adverse outcomes (OR. 0.05; 95%CI 0.00-0.63).

Conclusion: Gestational syphilis is still a major cause of unfavorable neonatal outcomes. Quality antenatal care starting in the first pregnancy trimester, with completion of treatment before the end of pregnancy, and serologic testing to monitor treatment response were shown in the present study to reduce the risk of adverse outcomes.

Keywords: Maternal syphilis; congenital syphilis; adverse pregnancy outcomes, neonatal outcomes.

1 INTRODUÇÃO

O advento da penicilina no século XX deu origem ao declive da incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DST), entretanto, o número de casos de sífilis tem aumentado consideravelmente, nos países em desenvolvimento (ARAUJO JÚNIOR et al., 2012; WHO,2017)

A sífilis, doença causada pelo *Treponema Pallidum*, é transmitida pelo contato direto do soro sífilítico durante as relações sexuais vaginais, anais ou orais, sendo capaz de passar a mucosa intacta (boca, vagina e reto) ou a pele comprometida (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016).

A sífilis ou *lues*, como também é conhecida, quando presente na mulher em idade reprodutiva, pode ser transmitida ao feto durante a gestação ou durante a passagem pelo canal de parto, sendo já descrito na literatura, sua importante associação com desfechos gestacionais desfavoráveis, entre eles abortos espontâneos, mortes fetais, crescimento fetal restrito, prematuridade, mortes perinatais e infecção congênita (COHEN et al., 2013; HOLLIER; COX, 1998; WALLACE et al., 2016).

A alta taxa de desfechos adversos na gestação se deve provavelmente pelos danos diretos – proliferação microvascular e inflamação- causados pelo *T.pallidum* na placenta e no cordão umbilical, comprometendo o crescimento e a viabilidade fetal, sendo o risco de transmissão transplacentária de 60-90% na paciente não tratada (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016). A

probabilidade de transmissão vertical e portanto, o risco de desfechos adversos, irá depender do estágio da infecção materna, o momento de qualquer intervenção durante a gestação e a resposta imunológica à infecção (HAWKES; GOMEZ; BROUTET, 2013 DE SANTIS et al., 2012).

É estimado que 1 milhão de gestantes sejam afetadas pela sífilis anualmente e que 350.000 resultados adversos de gestações estariam associados à sífilis materna no mundo. Aproximadamente 80% dos desfechos adversos ocorreriam em pacientes que realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal, evidenciando a deficiência do manejo antenatal na prevenção desta doença (WIJESOORIYA et al., 2016).

Apesar das estratégias globais de tratamento e prevenção da transmissão vertical da doença, países como o Brasil duplicaram os casos de neonatos infectados entre 2010 e 2015, e Porto Alegre, é a capital brasileira com maior taxa de sífilis congênita do país. (MS, 2017)

Desse modo, propomos neste estudo avaliar os desfechos neonatais das pacientes com sífilis na gestação e os fatores maternos associados aos desfechos desfavoráveis, assim como conhecer o perfil sociodemográfico das pacientes e os dados da assistência pré-natal prestada na nossa região.

2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED, SCIELO, LILACS com as seguintes palavras-chave: *syphilis*, *syphilis congenital*, *syphilis fetal*, *pregnancy* e *adverse outcomes*. Foram incluídas também webpages da *World Health Organization (WHO)*, *Pan American Health Organization (PAHO)* *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil).

Tabela 1 - Resultado das Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS, por palavras-chaves.

Palavras-Chaves	PUBMED	Scielo	LILACS
<i>Syphilis</i>	33009	698	1027
<i>Syphilis congenital</i>	3377	185	1225
<i>Syphilis fetal</i>	553	34	1054
<i>Pregnancy</i>	860465	6383	744467
<i>Adverse outcomes</i>	65434	772	2118

Fonte: Elaborado pela autora, março 2018.

A seguir, as palavras-chave foram cruzadas da seguinte forma: 1) *syphilis fetal AND adverse outcomes*, 2) *syphilis AND pregnancy*, 3) *syphilis congenital AND adverse outcomes*.

As palavras-chave deveriam estar contidas no corpo do resumo dos artigos. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, e não

houve restrição de data de publicação para as buscas realizadas.

Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância ao problema apresentado no projeto, com ênfase nos estudos que propunham um embasamento teórico para desfechos gestacionais em pacientes expostas à doença sífilítica.

Tabela 2 – Resultado das Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS após cruzamento das palavras-chave.

Palavras-Chaves	PUBMED	Scielo	LILACS
<i>syphilis AND pregnancy</i>	2881	128	341
<i>syphilis fetal AND adverse outcomes</i>	36	9	70
<i>syphilis congenital AND ultrasound findings</i>	50	0	0
<i>syphilis AND ultrasound findings AND pregnancy</i>	59	0	51
<i>syphilis AND outcomes adverse AND pregnancy</i>	111	9	142

Fonte: Elaborado pela autora, março 2018.

Tabela 3 – Resultado dos artigos selecionados as Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed, Scielo e LILACS

Palavras-Chaves	Artigos selecionados
<i>Syphilis</i>	34743
<i>Syphilis congenital</i>	4787
<i>Syphilis fetal</i>	1641
<i>Pregnancy</i>	1611315
<i>Adverse outcomes</i>	68324
<i>Syphilis AND pregnancy</i>	3350
<i>Syphilis fetal AND adverse outcomes</i>	115
<i>Syphilis congenital AND adverse outcomes</i>	139
<i>Syphilis AND outcomes adverse AND pregnancy</i>	262

Fonte: Elaborado pela autora, março 2018.

Após seleção dos artigos e leitura pertinentes dos seus resumos foram utilizados: 26 artigos, 3 publicações do Ministério da Saúde do Brasil, 3 publicações do *World Health Organization* e *Pan American Health Organization* e 1 publicação do *Centers for Disease Control and Prevention*,

2.2 MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO

A sífilis é uma doença evitável, requerendo práticas de sexo seguro, diagnóstico precoce e tratamento correto em tempo oportuno. O mapa conceitual deste estudo visa esquematizar a ação da sífilis na população e os principais desfechos associados à transmissão vertical da doença. Fetos descendentes de pacientes expostas à sífilis, apresentam maior morbimortalidade, que pode variar conforme o tempo do diagnóstico, a precocidade do tratamento, o estágio da doença e a resposta imunológica apresentada. Identificar os fatores de risco modificáveis para ocorrência de desfechos adversos é fundamental para reduzir o impacto mundial da doença.

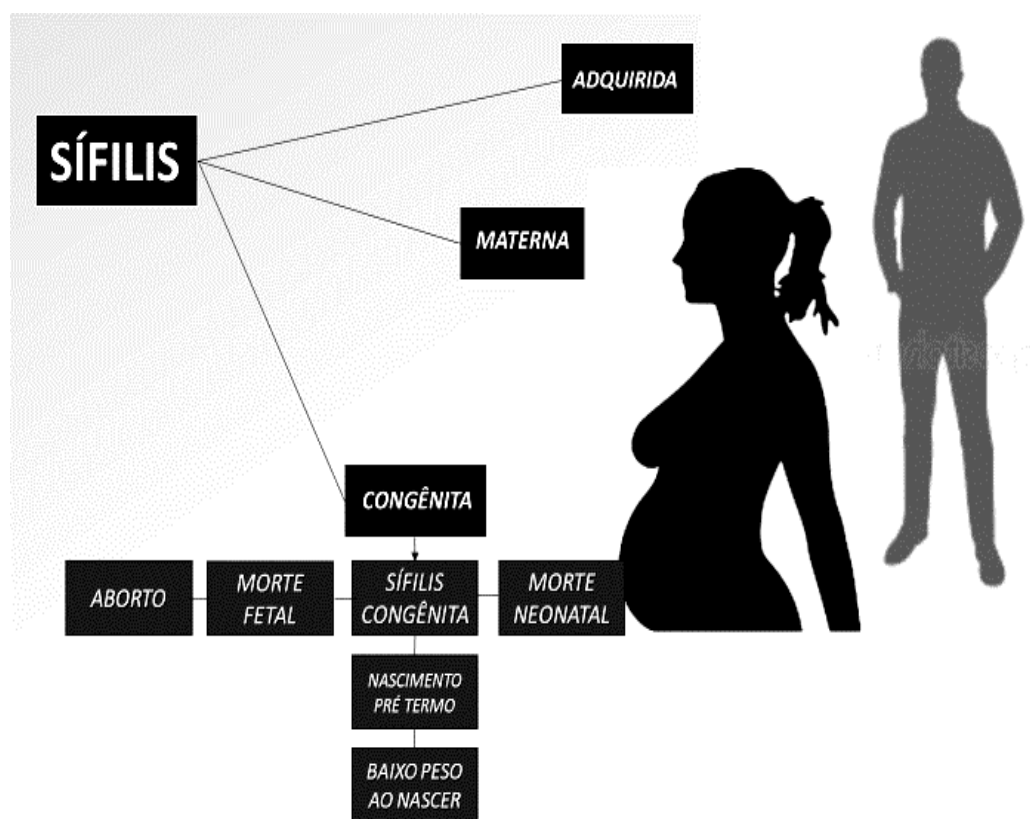


Figura 1- Mapa Conceitual Esquemático
Fonte: Elaborado pela autora

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍFILIS NA GESTAÇÃO

A sífilis na gestação é uma agravo na saúde pública mundial, associada com o aumento de desfechos desfavoráveis na gravidez (WHO, 2017).

Entre os principais desfechos adversos descritos na literatura, estão abortos espontâneos, mortes fetais precoces e tardias, crescimento fetal restrito, fetos prematuros, mortes perinatais e infecção congênita, aumentando assim consideravelmente, a morbimortalidade na gestação e os custos públicos aplicados na gestão da saúde (COHEN et al., 2013; WALLACE et al., 2016; WIJESOORIYA et al., 2016).

É estimado que 1 milhão de gestantes sejam afetadas pela sífilis anualmente, o que torna a doença mais comum na escala global do que outras infecções perinatais, como a exposição fetal ao HIV (WIJESOORIYA et al., 2016, ZHANG et al., 2016). Este dado inclui que 350.000 resultados adversos de gestações estariam associados à sífilis materna no mundo. Destes 143.000 mortes fetais (acima de 28 semanas) ou mortes fetais precoces (22 a 28 semanas); 62.000 mortes neonatais; 44.000 prematuros ou de baixo peso; e 102.000 recém-nascidos infectados. Aproximadamente 80% dos desfechos

adversos ocorreriam em pacientes que realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal, evidenciando a deficiência do manejo antenatal na prevenção desta doença (WIJESOORIYA et al., 2016).

No Brasil, a sífilis na gestação é um agravo de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica desde 2005, ano em que se estimou que apenas 32% dos casos eram notificados (CAMPOS et al., 2010). Desde então, vem se observando um aumento gradual na notificação, o que provavelmente se deve, às políticas globais de estímulo ao fortalecimento dos serviços de assistência pré-natal (MS, 2017).

No ano de 2016, o número total de casos de sífilis em gestantes notificados no Brasil foi de 37.436 casos, que representou um taxa de detecção de 12,4 casos de sífilis em gestantes/mil nascidos vivos. Neste mesmo ano foram notificados 20.474 casos de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade, uma taxa de incidência de 6,8 casos/mil nascidos vivos (MS, 2017).

A grande maioria das gestantes diagnosticadas com a doença, se apresentam na fase latente da infecção.(30% na latente precoce e 40% latente tardia), e em torno de 22% apresentam a fase secundária e 8% a fase primária da doença (WENDEL et al., 2002). O principal risco da infecção vertical é na sífilis precoce não tratada ou na infecção aguda. No entanto, a sífilis tardia também pode transmitir a doença ao feto, e nem sempre é possível determinar com precisão o tempo de infecção (WALLACE et al., 2016).

O CDC (*Central for Disease Control and Prevention*) recomenda o rastreamento de todas as gestantes pelo menos uma vez na gravidez,

idealmente na primeira consulta de pré-natal e até 3 vezes em população de alto risco (primeira consulta, início do terceiro trimestre e no momento do parto), visando maximizar a detecção da doença (CDC, 2017). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a triagem sorológica para sífilis, de preferência por meio do teste rápido treponêmico, no primeiro e terceiro trimestres de gestação e também na ocasião da internação para o parto ou assistência ao abortamento (MS, 2018).

A detecção e tratamento precoce da sífilis na gestação podem reduzir significativamente os desfechos adversos, uma vez que a penicilina, droga de escolha na gestação, é capaz de prevenir 98% das infecções neonatais. Pacientes tratadas para sífilis apenas no terceiro trimestre de gestação tiveram 2,2 vezes mais complicações quando comparado com tratamento no primeiro e segundo trimestre da gravidez (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016).

Uma análise, que incluiu 25 estudos, para avaliar a efetividade do rastreamento e o manejo de vários tipos de infecções na gestação, mostrou uma redução significativa de 80% de mortes fetais nas pacientes com sífilis que tiveram estratégias de tratamento, rastreamento e prevenção, comparado com 22% nas infecções por malária, 7% nas infecções por HIV e 12% nas vaginoses bacterianas (ISHAQUE et al., 2011). Esta metanálise foi mais um dos estudos relevantes, que mostraram o impacto que a epidemia atual de sífilis tem causado na saúde materno infantil.

3.2 ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA SÍFILIS

A sífilis é causada por uma bactéria espiroqueta, gram negativa, de formato espiral, altamente móvel, o *Treponema Pallidum*, que é transmitida pelo contato direto do soro sífilítico durante as relações sexuais vaginais, anais ou orais, sendo capaz de passar a mucosa intacta (boca, vagina e reto) ou a pele comprometida (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016). Sabe-se que em torno de 30-60% das pessoas expostas á sífilis primária ou secundária terão a doença, sendo que a inoculação com somente 57 espiroquetas resulta em 50% de chance de infecção (TSIMIS; SHEFFIELD, 2017).

A sífilis se apresenta em diferentes estágios, podendo ser dividida em:

- a) Sífilis primária: normalmente se apresenta com um único nódulo indolor no local do contato, que se ulcera rapidamente, formando o cancro duro. Costuma surgir na genitália, mas pode ocorrer no períneo, ânus, reto, orofaringe, lábios ou mãos. Tende a durar 3-6 semanas, independentemente de ser tratado.
- b) Sífilis secundária: ocorre de 4-10 semanas após a infecção primária, caracterizada por um exantema difuso no tronco e extremidades, frequentemente envolvendo as palmas das mãos e solas dos pés; as erupções cutâneas podem também se apresentar como máculas, pápulas ou grandes placas eritematosas branco-acinzentadas denominadas condiloma lata; outros sintomas incluem febre, dor de garganta, perda de peso, perda de cabelo e dor de cabeça; raramente também pode estar associada com a inflamação hepática, renal, óssea, articular,

nervosa e ocular; os sintomas geralmente desaparecem após 3-6 semanas, embora possam recorrer em até um quarto dos casos.

c) Sífilis latente precoce e tardia: A sífilis secundária é seguida por uma fase latente da doença, em que a doença se apresenta geralmente com quadros assintomáticos, com o desaparecimento de todos os sintomas primários e secundários; se for deixado sem tratamento, a fase latente pode durar entre 3 a 30 anos, mas pode ser diagnosticado por um exame de sangue, confirmando evidência sorológica de doença. A fase latente é subdividida em precoce, quando a infecção aguda ocorreu há menos de 12 meses; e infecção tardia, quando a infecção aguda ocorreu há mais de 12 meses.

d) Sífilis terciária: decorrente de evolução de um terço dos casos de sífilis não tratada podendo ser dividida em três formas - sífilis gomatoza geralmente ocorre 15 anos após a infecção inicial, mas pode ocorrer até 50 anos mais tarde, caracterizada por formação de gomas crônicas, que são lesões inflamatórias não cancerosas que ocorrem no fígado, ossos, cérebro, coração, pele, testículos e olhos; - neurosífilis: afeta o sistema nervoso central podendo causar sífilis meningovascular caracteriza-se por convulsões, paralisia, demência progressiva; - sífilis cardiovascular ocorre geralmente 10-30 anos após a infecção inicial e a complicação mais comum é inflamação da aorta (aortite), que pode resultar na formação de aneurismas.

(BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016; COHEN et al., 2013; MS, 2018; RAC; REVELL; EPPES, 2017)

3.3 HISTÓRIA DA SÍFILIS

O agente etiológico da sífilis foi descoberto por Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffman em 1905 na Alemanha, e foi denominado *Spirochaeta pallida*, devido às dificuldades de corá-los com as técnicas conhecidas na época. No ano de 1907, Wassermann desenvolveu o primeiro exame sorológico efetivo para detecção de sífilis, utilizando a técnica de fixação de complemento (QUÉTEL, 1990).

Inicialmente, a doença era tratada com substâncias como mercúrio, arsênio, bismuto e iodetos, apresentando baixa eficácia, alta toxicidade e dificuldade de manuseio. Com a evolução da sífilis, também foi tentado, o tratamento com técnicas de calor, como banhos quentes de imersão e “caixas de calor”, usando o conhecimento adquirido na época que o treponema apresenta pouca resistência ao aumento de temperatura. Foi apenas em 1943, que a penicilina foi utilizada com sucesso para tratamento da doença, sendo a principal droga utilizada para o tratamento até os dias de hoje (QUÉTEL, 1990).

O primeiro surto epidemiológico, ocorreu no final do século XV na Europa, quando o conhecimento da doença ainda era escasso, e apesar dos conhecimentos adquiridos e das diversas campanhas mundiais no combate da doença, atualmente, vivemos uma nova epidemia de sífilis, com uma estimativa de 12 milhões de pessoas infectadas a cada ano, no mundo (MAGALHÃES et al., 2011; QUÉTEL, 1990).

3.4 MAGNITUDE DA DOENÇA E EPIDEMIOLOGIA

A sífilis na gestação é uma doença evitável, requerendo práticas de sexo seguro, diagnóstico precoce e tratamento correto em tempo oportuno durante a gravidez (RAC; REVELL; EPPES, 2017).

A proporção exata de gestantes acometidas e tratadas adequadamente durante a gestação é desconhecida, mas com o aumento de políticas públicas no combate à sífilis congênita, esses números tem sido estimado por diversos estudos, sendo um marcador importante da assistência pré-natal, em várias regiões do mundo.

No ano de 2015, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e seus países associados, entre eles o Brasil, renovaram um plano estratégico que visa, além do acesso universal a saúde, enfrentar a epidemias de HIV/Sífilis, reconhecendo sua eliminação com um problema de saúde pública. A proposta desenhada desde 2007, e também aderida pelo Ministério da Saúde do Brasil, prevê a redução da incidência de sífilis congênita para até 0,5 casos (incluindo natimortos) por 1.000 nascidos vivos, até o ano de 2021 (PAHO, 2016).

Em 2015, foram notificado 22.800 casos de sífilis congênita entre os 37 países pan-americanos que possuem sistemas de notificações, o que representou uma taxa de crescimento de 1,7 casos por 1000 nascidos vivos, naquele ano. As altas taxas de crescimento de sífilis congênita no Brasil, comprometem o dado regional, uma vez que o país, responde por 85% dos casos. Análises realizadas com a exclusão dos dados brasileiros, mostram

taxas de sífilis congênita estáveis nos demais países da região, desde 2009 (PAHO, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde, a quase que duplicação de casos entre os anos de 2010-2015 no Brasil, se deve, em parte, ao aumento da disponibilidade de testes diagnósticos. Mas por outro lado, a falta de penicilina para o tratamento e o encaminhamentos de pacientes para aplicação da medicação fora da unidade básica, tem colaborado para os números crescentes de casos de transmissão vertical (MS, 2018).

Os dados mais atuais do território brasileiro são de 2016, quando foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20474 casos de sífilis congênita. Esses números representam uma aumento de cerca de três vezes da taxa de detecção de sífilis na gestante e sífilis congênita entre os anos de 2010 e 2016, passando de 3,5 para 12,4, e de 2,4 para 6,8 casos por mil nascidos vivos, respectivamente (MS, 2017).

Figura 2. Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010-2016



Fonte (MS, 2017)

As maiores taxas de sífilis na gestação são encontradas nos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Mato Grosso do Sul e também são nesses estados, juntamente com Pernambuco que estão as maiores taxas de sífilis congênita do país. Dentre as capitais, Porto Alegre, é a que apresenta a maior taxa de incidência de sífilis congênita (29,2 casos/1000 nascidos vivos), 4,3 vezes mais alta que a taxa do Brasil (6,8 casos/1000 nascidos vivos) e também, como causa disto, está entre as capitais com maior número de casos de sífilis na gestação com uma taxa de 20,3 casos, superando a taxa nacional de 12,4 casos por mil nascidos vivos (MS, 2017).

3.5 DIAGNÓSTICO MATERNO

O diagnóstico materno de sífilis pode ser suspeitado por achados clínicos e confirmado pela identificação direta de treponemas em espécimes clínicas e achados sorológicos positivos ou podem ser diagnosticado acidentalmente através de testes sorológicos de rastreio (DE SANTIS et al., 2012).

Embora o diagnóstico pela visualização direta do treponema em microscópio de campo escuro seja a técnica mais específica, este exame não é amplamente disponível na prática clínica, sendo os exames sorológicos os mais utilizados para o diagnóstico da doença (COHEN et al., 2013). O exames sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos não-treponêmicos e treponêmicos no sangue da paciente.

Os testes não-treponêmicos podem ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo representa apenas se há presença ou não do anticorpo na amostra da paciente. Já o teste quantitativo, permite determinar a titulação de anticorpos nas amostras com resultados reagentes a fins de monitorar a resposta ao tratamento. Quando a infecção é detectada nas fases tardias, títulos baixos podem estar presentes por meses ou anos. Gestantes com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem história de tratamento prévio, são consideradas como casos de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas (CONITEC, 2015). Os testes não treponêmicos mais utilizados são:

- VDRL (do inglês Venereal Disease Research Laboratory),
- RPR (do inglês, Rapid Test Reagin),
- USR (do inglês Unheated Serum Reagin)
- TRUST (do inglês Toluidine Red Unheated Serum Test).

Os testes treponêmicos são utilizados para detectar a presença de anticorpos específicos IgM e IgG contra o *T.pallidum*. Por serem testes específicos e de fácil execução e automação, são úteis para confirmar diagnóstico e têm sido utilizados para rastreamento inicial da doença. Uma vez positivo, o teste se mantém reagente mesmo após tratamento (CONITEC, 2015). Os testes treponêmicos mais utilizados são:

Testes de Hemaglutinação e aglutinação passiva:

- TPHA: do inglês *T. pallidum Haemagglutination test*;

- MHATP: do inglês *Micro-Haemagglutination Assay for T. pallidum*;
- TPPA: do inglês *T. pallidum Passive Particle Agglutination test*;

Teste de imunofluorescência indireta:

- FTA-Abs: do inglês *Fluorescent Treponemal Antibody-absorption*;

Ensaio imunoenzimático:

- ELISA: do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*;
- WB: do inglês *Western blot*

Testes imunocromatográficos:

- Testes rápidos.

Tabela 4. Testes sorológicos para diagnóstico de Sífilis

Não treponêmicos	<i>VDRL</i>	Diagnósticos e monitoramento da resposta ao tratamento
	<i>RPR</i>	Qualitativos e quantitativos
	<i>USR</i>	
	<i>TRUST</i>	
Treponêmicos	<i>TPHA</i>	Não são indicados para controle de tratamento;
	<i>MHATP</i>	Permanecem reagentes mesmo após tratamento
	<i>TPPA</i>	
	<i>FTA-Abs</i>	
	<i>ELISA</i>	
	<i>WB</i>	
	<i>Testes rápidos</i>	

Adaptado de DIAHV/MS, 2018

Quando a sífilis é diagnosticada durante a segunda metade da gestação, o CDC recomenda, que o manejo deve incluir uma avaliação

fetal ultrassonográfica para a sífilis congênita. No entanto, esta avaliação não deve atrasar a terapia. O aparecimento de sinais ultrassonográficos de sífilis fetal: hepatomegalia, ascite, hidropsia, anemia fetal, ou uma placenta espessada indicam um maior risco de falha do tratamento materno/fetal (CDC, 2017).

Um estudo recente que realizou o seguimento de 235 gestantes com diagnóstico de sífilis após 18 semanas, evidenciou que 30% das pacientes apresentavam na ultrassonografia pré tratamento, algum achado de sífilis fetal. Foi relatado 79% de hepatomegalia, 27% placentomegalia, 12% polidrâmnio, 10% ascite e 33% de anormalidade no doppler da artéria cerebral média. Sífilis congênita foi mais comum no grupo em que alterações ultrassonográfica estavam presentes (39% vs 12%) (RAC et al., 2014).

Embora a transmissão vertical possa ocorrer em qualquer período da gestação, o rastreamento ultrassonográfico pode consistentemente identificar estes estigmas da infecção fetal somente após as 18-20 semanas de gestação, uma vez que após este período os fetos se tornam imunocompetentes suficientes para gerar reações inflamatórias robustas, capazes de produzir as características anormais (RAC et al., 2014). De acordo com Wendel e colaboradores, 2002, achados anormais na ultrassonografia indicariam, além de falha no tratamento, um risco aumentado de complicações obstétricas, podendo essas pacientes terem um seguimento diferenciado, com avaliações mais profundas do feto e aconselhamento materno, embora estudos nesta área ainda serem escassos (WENDEL et al., 2002).

3.6 TRATAMENTO DA SÍFILIS DURANTE A GESTAÇÃO

A penicilina G benzatina é a única droga recomendada para o tratamento materno e a prevenção da transmissão vertical da sífilis, não existindo nenhuma alternativa comprovada à penicilina, durante a gravidez (CDC, 2017).

Estudos mostram que a droga apresenta uma eficácia de 99,7% para tratamento materno e 98,2% para prevenção da transmissão vertical da doença em todos estágios da sífilis (ALEXANDER et al., 1999). Os poucos estudos que relatam falha ao tratamento, estão associados a pacientes HIV positivas, e mesmo assim não evidenciaram resistência do *T pallidum* à penicilina (DE SANTIS et al., 2012).

O tratamento materno deve ser realizado o mais precoce possível, conforme o estágio clínico da doença (tabela 5). Quanto mais precoce a realização do tratamento durante a gestação, menor as taxas de transmissão congênita e de desfechos adversos, particularmente se o tratamento for concluído mais de 30 dias antes do parto (HAWKES; GOMEZ; BROUET, 2013).

Um estudo realizado na China por Cheng e colaboradores (2007), que selecionou entre 2002-2005, 500 mil mulheres grávidas, identificou e tratou 1855 gestantes sífilíticas, evidenciando uma redução significativa do número de casos de sífilis congênita de 54/100000 para 22/100000. Os autores observaram que quase toda redução ocorreu nas pacientes que foram tratadas antes do terceiro trimestre (28 semanas). Naquelas

pacientes que tiveram uma intervenção apenas no terceiro trimestre ou no momento do parto, a maior parte dos neonatos desenvolveram sífilis congênita (CHENG et al., 2007).

Tabela 5. Tratamento da gestante com sífilis, conforme fase da doença

	<i>Estágio clínico</i>	<i>Esquema terapêutico</i>
Sífilis recente: com menos de 2 anos de evolução	Sífilis primária	Penicilina G benzatina 2.4 milhões UI, intramuscular, dose única
	Sífilis secundária	
	Sífilis latente recente	
Sífilis tardia: com mais de 2 anos de evolução	Sífilis latente tardia	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular, semanal, por 3 semanas
	Sífilis latente com duração ignorada	
	Sífilis terciária	
Neurosífilis		Penicilina Cristalina 18-24 milhões UI/dia, endovenosa, por 14 dias.

Adaptado de DIAHV/MS, 2018

Outra recomendação para garantir a efetividade do tratamento, publicada no *American Journal of Obstetrics e Gynecology* em uma revisão bibliográfica por Rac e colaboradores, orienta que se houver pausa ou esquecimento entre as doses de penicilina, por mais de 10 dias, o tratamento completo deve ser reiniciado novamente, conforme a fase clínica da paciente (RAC; REVELL; EPPES, 2017).

3.6.1 ALERGIA À PENICILINA

Aproximadamente 10% da população mundial relata algum tipo de alergia à penicilina, mas estudos mostram que este número é bem inferior na prática clínica (COHEN et al., 2013). Mulheres grávidas com história de alergia à penicilina, devem ser dessensibilizadas com esquemas orais ou intravenosos, e tratadas subsequentemente com penicilina, na gestação.

3.6.2 REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

O tratamento da sífilis pode precipitar a reação de Jarisch-Herxheimer, caracterizada por uma doença febril aguda, associada com mialgia, cefaléia, hipotensão, taquicardia, e acentuação transitória das lesões. Esta alteração decorre da rápida liberação de polissacarídeos treponêmicos, decorrentes da destruição de espiroquetas, causando a liberação de citocinas pró-inflamatórias incluindo fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-6, e interleucina-8 (TSIMIS; SHEFFIELD, 2017).

A reação pode ocorrer 1 a 12 horas após a administração da medicação, e geralmente se resolve dentro de 24 a 48 horas, podendo afetar 40-45% das gestantes sífilíticas (GENÇ; LEDGER, 2000; TSIMIS; SHEFFIELD, 2017).

Do ponto de vista obstétrico, o tratamento materno também pode desencadear contrações irregulares e trabalho de parto prematuro (56-67%), diminuição dos movimentos fetais (67%) e monitorizações fetais com desacelerações tardias(50%), não existindo evidências na literatura que o uso de corticóide diminuiria o risco destas complicações na gestação

(KLEIN, 1990). Diante disto, algumas instituições, como o CDC, recomendam que quando o tratamento for instituído na segunda metade da gestação, as gestantes devem ser orientadas a buscar atendimento médico se houver febre, contrações ou diminuição dos movimentos fetais (CDC, 2015). Uma revisão mais recente publicada pelo *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (AJOG) recomenda que a primeira dose de tratamento deveria ser realizada intra hospitalar, com monitorização fetal contínua, durante as primeiras 24 horas pós início de tratamento, em caso de fetos viáveis (RAC; REVELL; EPPES, 2017).

3.7 DESFECHOS ADVERSOS NA GESTAÇÃO

A sífilis pode modificar o curso se uma gestação, mas a gestação por si só, não altera a evolução da sífilis (RAC; REVELL; EPPES, 2017).

Após a infecção aguda por sífilis, a concentração do *Treponema Pallidum* no sangue, diminui gradualmente, sendo os dois primeiros anos após a contaminação, os de maior infectividade aos parceiros sexuais da pessoa infectada. Semelhante a isso, a infecção do treponema no sangue materno, pode transmitir a doença ao feto em todas as fases, mas principalmente nos estágios mais precoces da doença materna (WHO, 2007).

O risco de infecção transplacentária do feto é de 60 a 90% na gestação. A transmissão vertical é maior nos casos de sífilis materna primária ou secundária (60-90%), diminuindo para 40% na sífilis latente

precoce e menos de 10% na sífilis latente tardia (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016).

A espiroqueta atravessa a placenta e infecta o feto, principalmente a partir da 14^osemanas de gestação, e o risco de infecção fetal aumento com o aumento da idade gestacional (DE SANTIS et al., 2012).

Sendo assim, a transmissão vertical da sífilis é uma consequência da sífilis materna não diagnosticada, não tratada ou inadequadamente tratada, podendo resultar em vários desfechos adversos da gestação, como morte fetal precoce e tardia, baixo peso ao nascer, morte neonatal ou infecção congênita.

A alta taxa de desfechos adversos na gestação se deve provavelmente pelos danos diretos – proliferação microvascular e inflamação- causados pelo *T.pallidum* na placenta e no cordão umbilical, comprometendo o crescimento e a viabilidade fetal (BRACCIO; SHARLAND; LADHANI, 2016). A probabilidade de transmissão vertical e portanto, o risco de desfechos adversos, irão depender do estágio da infecção materna e o momento de qualquer intervenção durante a gestação (HAWKES; GOMEZ; BROUTET, 2013).

A proporção de desfechos adversos na gestação associados a sífilis materna, tem sido o foco de inúmeras pesquisas por todo mundo, variando de 50-80%(WHO, 2007).

Newman et al. estimou que a sífilis afetou cerca de 1.4 milhões de gestantes em 2008, com 520.000 desfechos adversos nas gestações associados a sífilis. Wijesooriya et al., usando o mesmo modelo de estudo,

publicou um seguimento da estimativa global de sífilis no ano de 2012, estimando 930.000 casos de sífilis materna no mundo e 350.000 desfechos adversos na gestação (tabela 6). Apesar dos dois estudos sugerirem um progresso para a eliminação da transmissão vertical de sífilis com uma redução mundial de 38% de sífilis materna entre 2008 e 2012, o número de desfechos adversos nas pacientes que realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal foi de 66% no estudo de Newman e 80% no estudo de Wijesooriya, evidenciando a falha global da assistência pré-natal e a necessidade de melhoria na qualidade básica de cuidados à gestante (NEWMAN et al., 2013; WIJESOORIYA et al., 2016).

Tabela 6. Estimativa global de sífilis na gestação e seus desfechos adversos, nos anos de 2008 e 2012 segundo estudos de Newman et al.(2013) e Wijesooriya et al.(2016)

	<i>Em 2008, segundo Newman et al.</i>	<i>Em 2012, segundo Wijesooriya et al.</i>
<i>Sífilis materna</i>	1 360 000	930 000
<i>Desfecho Adverso</i>	520 905	350 000
<i>Sífilis Congênita</i>	151 547	102 000
<i>Pré termo e Baixo peso</i>	65 267	44 000
<i>Mortes fetais</i>	212 327	143 000
<i>Mortes neonatais</i>	91 764	62 000

Adaptado de (NEWMAN et al., 2013; WIJESOORIYA et al., 2016)

No ano de 2013, a OMS publicou uma metanálise de GOMEZ et al., estimando os desfechos adversos em gestantes sífilíticas não tratadas comparando a pacientes sem a doença. O número total de desfechos gestacionais adversos nestas gestantes foi de 66,5%, sendo 21% de mortes fetais, 9,3% de mortes neonatais e 5,8% de prematuridade e baixo peso (GOMEZ et al., 2013) (tabela 7). Este estudo foi a maior metanálise

publicada até então, mas não diferenciou pacientes com tratamento tardio na gestação ou com titulações elevadas de infecção.

Tabela 7. Estimativa de desfechos adversos entre gestantes sífilíticas não tratada e gestantes não sífilíticas, segundo Gomez et al. 2013

	<i>Gestantes sífilíticas sem tratamento</i>	<i>Gestantes não sífilíticas</i>
<i>Desfecho Adverso</i>	66,5%	14,3%
<i>Sífilis Congênita</i>	15%	-
<i>Pré termo e Baixo peso</i>	5,8%	6,3%
<i>Mortes fetais</i>	21%	4,6%
<i>Mortes neonatais</i>	9,3%	3%

Adaptado de (GOMEZ et al., 2013)

Uma revisão sistemática mais recente publicada em 2014, estimou que 76,8% das gestações com sífilis sem tratamento apresentaram desfechos desfavoráveis, contra 13,7% em gestações não expostas a doença. Entre as pacientes expostas a sífilis, mas que receberam tratamento tardio (>28 semanas), ou que apresentavam titulações elevadas da doença (iguais ou maiores que 1:8), os desfechos adversos foram 64,4% e 42,8% respectivamente (QIN et al., 2014a, 2014b) (tabela 8).

Apesar da grande heterogeneidade dos estudos incluídos nas pesquisas publicadas, todos resultados obtidos reforçam estudos prévios onde a proporção de desfechos desfavoráveis é proporcionalmente maior entre os descendentes de mães infectadas com sífilis do que entre os filhos de mães sem sífilis, especialmente entre mulheres sífilíticas que não receberam tratamento durante a gravidez ou que não receberam

tratamento até o terceiro trimestre, ou que tiveram títulos basais altos na gestação, reforçando a importância de políticas públicas globais de prevenção e tratamento da doença.

Tabela 8. Estimativa global de desfechos adversos na gestação associados à sífilis segundo Qin et al. 2014

	<i>Gestantes sifilíticas sem tratamento</i>	<i>Gestantes sifilíticas com tratamento tardio (>28semanas)</i>	<i>Gestantes sifilíticas com altos títulos (≥1:8)</i>	<i>Gestantes não sifilíticas</i>
<i>Desfecho Adverso</i>	76,8%	64,4%	42,8%	13,7%
<i>Sífilis Congênita</i>	36,0%	40,6%	25,8%	-
<i>Pré termo</i>	23,2%	17,6%	15,1%	7,2%
<i>Baixo peso</i>	23,4%	12,4%	9,4%	4,5%
<i>Mortes fetais</i>	26,4%	21,3%	14,6%	3,7%
<i>Mortes neonatais</i>	16,2%	-	16%	2,0%
<i>Abortamentos</i>	14,9%	-	-	2,3%

Adaptado de (QIN et al., 2014b).

4 JUSTIFICATIVA

Através de dados da Organização Mundial da Saúde estima-se que cerca de 1 milhão de casos de sífilis ocorrem em todo o mundo entre as mulheres grávidas e uma grande proporção delas não são tratadas ou são inadequadamente tratadas (WIJESOORIYA et al., 2016).

A sífilis materna nos seus diferentes estágios é associada a desfechos desfavoráveis entre eles abortamento, mortes fetais, mortes neonatais, prematuridade, baixo peso e infecção congênita, sendo estes até 12 vezes mais frequentes nas pacientes expostas a doença (GOMEZ et al., 2013).

Apesar das estratégias globais de tratamento e prevenção da transmissão vertical da doença, países como o Brasil duplicaram os casos de neonatos infectados entre 2010 e 2015 (MS, 2017).

Porto Alegre, é a capital brasileira com maior taxa de sífilis congênita do país e o Brasil apresenta os piores índices entre os países com sistemas de notificação da América (MS, 2017; PAHO, 2016).

Frente ao impacto à saúde pública que a sífilis e seus desfechos associados tem causados em todo o mundo e com a magnitude da doença no nosso país e nosso estado, o questionamento sobre quais os principais desfechos desfavoráveis das gestações expostas da nossa região e os fatores que levaram a tal, é inevitável. Apesar de contarmos com estudos nacionais

que apontam uma cobertura pré-natal em 99,5% na região sul do país (DOMINGUES et al., 2014; DOMINGUES; LEAL, 2016), a assistência a saúde da mulher ainda apresenta falhas que precisam ser modificadas.

O Hospital de Clínicas de Porta Alegre, é mais uma das instituições do sul do Brasil, que está realizando o teste rápido para sífilis na admissão do Centro Obstétrico, visando maximizar o diagnóstico da doença. O exame é realizado em todas as gestantes que internam na instituição desde 1º de novembro de 2017.

Desse modo, propomos neste estudo avaliar os desfechos neonatais das pacientes expostas sífilis na gestação e os fatores maternos associados aos desfechos desfavoráveis, assim como conhecer o perfil sociodemográfico das pacientes e dados da assistência pré-natal prestada na nossa região.

Os resultados obtidos possibilitarão formar um perfil da doença na nossa instituição, podendo ser utilizados para futuros protocolos de seguimento pré-natal e atendimento das pacientes expostas a doença.

5 HIPÓTESES

A) HIPÓTESE NULA:

Não foi possível identificar desfechos neonatais desfavoráveis associados à sífilis na gestação e fatores associados na nossa instituição

B) HIPÓTESE ALTERNATIVA:

A sífilis na gestação está associada a desfechos neonatais desfavoráveis na nossa instituição.

6 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são apresentados a seguir.

6.1 GERAL

Avaliar os desfechos neonatais em pacientes com sífilis na gestação admitidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6.2 ESPECÍFICOS

- a) Avaliar fatores maternos e antenatais associados aos desfechos neonatais adversos;
- b) Avaliar o perfil da gestante com diagnóstico de sífilis, assim como assistência pré-natal prestada durante a gestação atual;
- c) Avaliar informações sobre tratamento da gestante e seus parceiros .
- d) Avaliar a prevalência de infecção por sífilis nas pacientes atendidas nos centro obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e as taxas de transmissão vertical;

ALEXANDER, J. M. et al. *Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstetrics & Gynecology*, v. 93, n. 1, p. 5–8, 1999.

ARAUJO JÚNIOR, Edward et al. *Prenatal Diagnosis of Congenital Syphilis Using Two- and Three-Dimensional Ultrasonography: Case Report. Case Reports in Infectious Diseases*, v. 2012, p. 1–3, 2012.

BRACCIO, Serena; SHARLAND, Mike; LADHANI, Shamez N. *Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 29, n. 3, p. 268–274, 2016.

CAMPOS, Ana Luiza de Araujo et al. *Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 9, p. 1747–1755, 2010.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. *Syphilis Pocket Guide for Providers. CDC*, 2017. Acessado em 04/2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/syphilis/Syphilis-Pocket-Guide-FINAL-508.pdf>>

CHENG, Jinquan Q. et al. *Syphilis screening and intervention in 500 000 pregnant women in Shenzhen, the People's Republic of China*. **Sexually Transmitted Infections**, v. 83, n. 5, p. 347–350, 2007.

COHEN, Stephanie E. et al. *Syphilis in the modern era: An update for physicians*. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 705–722, 2013.

DE SANTIS, Marco et al. *Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management*. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2012, p.5, 2012.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira et al. *Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study*. **Revista de Saude Publica**, v. 48, n. 5, p. 766–774, 2014.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; LEAL, Maria do Carmo. *Incidence of congenital syphilis and factors associated with vertical transmission: data from the Birth in Brazil study*. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–12, 2016.

GOMEZ, Gabriela B. et al. *Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, n. 3, p. 217–226, 2013.

HAWKES, Sarah J.; GOMEZ, Gabriela B.; BROUTET, Nathalie. *Early Antenatal Care: Does It Make a Difference to Outcomes of Pregnancy Associated with Syphilis? A Systematic Review and Meta-Analysis*. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 2013.

HOLLIER, Lisa M.; COX, Susan M. *Syphilis*. **Seminars in Perinatology**, v. 22, n. 4, p. 323–331, 1998.

ISHAQUE, Sidra et al. *Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: A review*. **BMC Public Health**, v. 11, n. SUPPL. 3, 2011.

KLEIN, Victor. *The Jarisch- Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy*. **Obstet Gynecol**, v 75:p 375-9, 1990

MAGALHÃES, Daniela M.S. et al. *A sífilis na gestação e sua influência na morbimortalidade materno-infantil*. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 1, p. S43–S54, 2011.

MEHMET, Genç; WILLIAM, Ledger. *Syphilis in pregnancy*. **Sex Transm Inf**, v. 76 p. 73–79, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. *Testes para diagnóstico da Sífilis*. **CONITEC, MS, Brasil**, p. 11, 2015. Acessado em 04/2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Testes-IST_final.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. *Sífilis - Boletim epidemiológico 2017*.

MS, Brasil, v. 48, n.36, n. 2358–9450, p. 41, 2017. Acessado em 04/2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais, 2018*. **MS, Brasil**, 2018. Acessado em 04/2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>

NEWMAN, Lori et al. *Global Estimates of Syphilis in Pregnancy and Associated Adverse Outcomes: Analysis of Multinational Antenatal Surveillance Data*. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, 2013.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. *Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas, 2016*. **PAHO**, 2016. Acessado em 04/2018. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34072/9789275119556-eng.pdf?sequence=4&isAllowed=y>

QIN, Jia Bi et al. *Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: A prospective nested case-control study*. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 41, n. 1, p. 13–23, 2014. a.

QIN, Jiabi et al. *Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among*

women with and without syphilis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014. b.

QUÉTEL, Claude. *History of syphilis*. **Baltimore, MD: Johns Hopkins University**, v. 44512, n. April, p. 352, 1990.

RAC, Martha W. F. et al. *Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment*. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 211, n. 4, p. 426.e1-426.e6, 2014.

RAC, Martha W. F.; REVELL, Paula A.; EPPES, Catherine S. *Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health*. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 4, p. 352–363, 2017.

TSIMIS, Michael E.; SHEFFIELD, Jeanne S. *Update on syphilis and pregnancy*. **Birth Defects Research**, [s. l.], v. 109, n. 5, p. 347–352, 2017.

WALLACE, Harriet E. et al. *Adverse pregnancy outcomes following syphilis treatment in pregnancy in the UK*. **International Journal of STD & AIDS**, v. 27, n. 12, p. 1108–1113, 2016.

WENDEL, George D. et al. *Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis*. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 35, n. Suppl 2, p. S200-9, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Global Elimination of Congenital Syphilis: Rationale and Strategy for Action*. **WHO**, 2007. Acessado em 04/2018. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43782/9789241595858_eng.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women*. **WHO**, 2017. Acessado em 04/2018. Disponível em <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-ANC-screenandtreat-guidelines/en/>

WIJESOORIYA, N. Saman et al. *Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study*. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 8, p. e525–e533, 2016. D

ZHANG, Xiao-Hui et al. *Effectiveness of treatment to improve pregnancy outcomes among women with syphilis in Zhejiang Province, China*. **Sexually Transmitted Infections**, v. 92, n. 7, p. 537–541, 2016.

MATERNAL SYPHILIS AND ADVERSE OUTCOMES

ABSTRACT

HENZ, C. **Maternal syphilis and adverse outcomes**. 2018. Porto Alegre.

Background: Maternal syphilis is a global public health problem affecting about 1 million women yearly. It is estimated that 350,000 adverse pregnancy outcomes might be associated with syphilis worldwide, including spontaneous abortion, fetal deaths, intrauterine growth restriction, prematurity, perinatal death, and congenital infection. Therefore, syphilis leads to a considerable increase in public expenditure related to health management and syphilis-associated morbidity and mortality. Identifying modifiable risk factors is essential to reduce the burden of disease and improve mother-child health policies.

Objectives: To describe the profile of pregnant women with syphilis as well as the characteristics of the antenatal care provided to them, and to identify unfavorable neonatal outcomes of syphilis infection and associated factors.

Method: This is a retrospective cohort study performed from November 2017 to July 2018 at a teaching hospital's birth center (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA). We identified pregnant patients with syphilis based on documented rapid tests at delivery admission. Analysis of neonatal outcomes and maternal profile were performed. After that, the risk factors associated with unfavorable outcomes were obtained by comparing women with vs. without unfavorable neonatal outcomes.

Results: We enrolled 164 pregnant women with syphilis (170 births). Unfavorable neonatal outcomes were observed in 50% of the pregnancies, with 1.2% fetal deaths, 0.6% neonatal deaths, 19.4% premature deliveries, 14.7% low birth weight infants, and 39.4% cases of congenital syphilis. Drug use, fewer antenatal checks, fewer serologic tests, and delayed completion of treatment were more frequent in patients with unfavorable neonatal outcomes. Inadequate antenatal care (OR: 1.95; 95%CI 1.03-3.68) and end of treatment < 30 days before delivery (OR: 3.41; 95%CI 1.15-10.11) increased the risk of one or more unfavorable outcomes. Follow-up serologic tests reduced the risk of adverse outcomes (OR: 0.05; 95%CI 0.00-0.63).

Conclusion: Gestational syphilis is still a major cause of unfavorable neonatal outcomes. Quality antenatal care starting in the first pregnancy trimester, with completion of treatment before the end of pregnancy, and serologic testing to monitor treatment response were shown in the present study to reduce the risk of adverse outcomes.

Keywords: Maternal syphilis; congenital syphilis; adverse outcomes, neonatal outcomes.

INTRODUCTION

Maternal syphilis is a global public health problem that affects around 1 million women yearly (1). It is estimated that 350,000 adverse pregnancy outcomes are associated with maternal syphilis worldwide, including stillbirth, fetal loss, intrauterine growth restriction, prematurity, perinatal death, and congenital infection (1–3). This high rate of adverse pregnancy outcomes probably results from direct damage – microvascular proliferation and inflammation – caused by *Treponema pallidum* to the placenta and umbilical cord, compromising fetal growth and viability (4). The likelihood of vertical transmission, and therefore the risk of adverse outcomes, depends on the stage of maternal infection, on the timing of interventions during the pregnancy, and on the immune response to infection (which may range from 60-90% in untreated patients) (5,6).

Despite the global efforts to treat and prevent mother-to-child transmission of syphilis, the number of infected newborns has doubled in countries such as Brazil between 2010 and 2015. In the southernmost state of Rio Grande do Sul, Porto Alegre is the Brazilian capital with the highest rate of congenital syphilis (7).

The current spread of syphilis has led to a considerable increase in public expenditure associated with syphilis morbidity and mortality. Identifying modifiable risk factors is essential to reduce the burden of disease and improve current mother-child care policies. Thus, the objective of the present study was to evaluate unfavorable

neonatal outcomes and the maternal and antenatal factors associated with these unfavorable outcomes. In addition, we aimed at describing the profile of patients with maternal syphilis and the characteristics of the antenatal care provided to them.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANT RECRUITMENT

The present observational, retrospective, cohort study was performed from November 2017 to July 2018 at the Obstetric Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). HCPA is a university hospital housing one of the largest birth centers in the South of Brazil, providing low and high risk obstetric care, with a monthly average of 288 deliveries in 2017.

Eligible participants were identified through review of rapid syphilis test records. Rapid syphilis tests are given by the nursing team to all pregnant women at the moment of admission for delivery. All patients with a reactive syphilis test and outcome of live birth or stillbirth at ≥ 22 weeks of gestational age or weight ≥ 500 g were eligible for inclusion. The following exclusion criteria were considered: not meeting the criterion of syphilis in the current pregnancy, needing to have a documented positive nontreponemal test result, regardless of titer, at any moment of the pregnancy or delivery; presence of malformed fetus, fetal trisomy 13, 18, 21, or presence of other diagnosed infections which could compromise pregnancy outcomes, such as cytomegalovirus, rubella, parvovirus, and toxoplasmosis.

STAGES AND GROUPS

The study was performed in two stages. Initially, the sociodemographic profile, antenatal care, treatment, and neonatal outcomes of participants were described. After that, participants were divided into two groups according to the presence or absence of an unfavorable neonatal outcomes for analysis of associated factors. Thus, adverse group included participants with unfavorable neonatal outcomes, and habitual group included participants without unfavorable neonatal outcomes.

Adverse/unfavorable neonatal outcomes were defined as fetal death (intrauterine death at ≥ 22 weeks of gestational age or weight ≥ 500 g), premature birth (> 37 gestational weeks), low birth weight ($< 2,500$ g), neonatal death (≤ 28 th day after birth), and congenital syphilis (defined as an abnormal physical exam suggesting congenital syphilis, VDRL titer 4 times higher than the maternal titer, or liquor test showing cytological or biochemical changes or reactive VDRL) (8).

VARIABLES OF INTEREST AND SAMPLE SIZE

The variables of interest were analyzed for the overall group and for each individual group (according to the presence or absence of adverse outcomes). The following variables were used to describe the sociodemographic and reproductive profile of participants: age, self-referred skin color, years of schooling, parity, marital status, smoking and drug use in the current pregnancy, and HIV coinfection.

To assess antenatal care, the following variables were analyzed: having received antenatal care, place of antenatal checks, trimester when antenatal care was started, number of antenatal checks, and number of syphilis tests performed during antenatal care. Antenatal care was also analyzed as “adequate” or “not adequate”: adequate antenatal care was defined as that following Ministry of Health

recommendations – at least six antenatal checks starting at the first pregnancy trimester, with at least two serology tests for syphilis during the pregnancy. Patients who did not have their antenatal care record card during the admission were not included in the analysis of antenatal care indicators.

For the assessment of syphilis treatment, information was collected on timing of diagnosis, type of maternal treatment provided, documented maternal treatment, end of treatment in relation to the delivery, treatment of partner, and maternal titer at delivery. Regarding pregnancy outcomes, in addition to the neonatal outcomes described previously, the following variables were analyzed: newborn syphilis infection status, admission to and length of stay in neonatal intensive care unit (NICU), length of maternal admission, and delivery route.

Sample size was calculated using WinPEPI v. 11.63 based on the impact of “antenatal monitoring” on the unfavorable outcome (congenital syphilis) (9). The following parameters were considered: presence of congenital syphilis in 3% of participants with adequate antenatal monitoring and in 33% of participants without antenatal monitoring, power of 95%, significance of 5%, 1:1 rate of unfavorable to favorable outcome, and estimated loss of 10% of participants. Based on these criteria, the minimum sample size was calculated as 104 participants (52 cases with congenital syphilis and 52 cases without congenital syphilis).

DATA COLLECTION AND STATISTICAL ANALYSIS

Data were obtained through review of maternal and newborn medical records after discharged. The information was recorded in an Excel spreadsheet, revised and

coded, and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, United States of America) v. 18.0.

The characteristics of the overall sample were analyzed in terms of frequency distribution, with calculation of medians and confidence intervals. Univariate logistic regression using the χ^2 test was performed to calculate the odds ratios (OR) for unfavorable outcomes, with 95% confidence intervals (95%CI).

The study protocol was approved by the HCPA Institutional Review Board (IRB), as recorded in the Brazilian National Research Project Database (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>, CAAE 89398318.0.0000.5327). The participants' privacy and the confidentiality of data were guaranteed by the investigators, who signed a confidentiality agreement for the collection of medical record data.

RESULTS

PARTICIPANT RECRUITMENT

From November 2017 to July 2018, 2,901 rapid syphilis tests were performed at admission to the HCPA birth center, with 240 patients having more than one rapid syphilis test during this period. Of these, 184 had a reactive test, including five women who did not give birth during this period. Of the 179 patients with a delivery, 15 were excluded: 10 did not meet the criterion of syphilis in the current pregnancy, four had malformed fetuses, and one had a diagnosis of congenital infection with parvovirus. Thus, 164 women were enrolled. Figure 1 shows the flow diagram for selection of study participants.

Participants patients were divided into an unfavorable neonatal outcome group (adverse group) and a favorable neonatal outcome group (habitual group). Unfavorable neonatal outcomes were recorded in 50% of participants, so that 82 women were allocated in each group. Therefore, the prevalence of reactive rapid syphilis tests in the present study was 6.9% (184/2,661), and the prevalence of pregnant women with syphilis in the current pregnancy with delivery at HCPA during the study period was 6.5% (169/2,661).

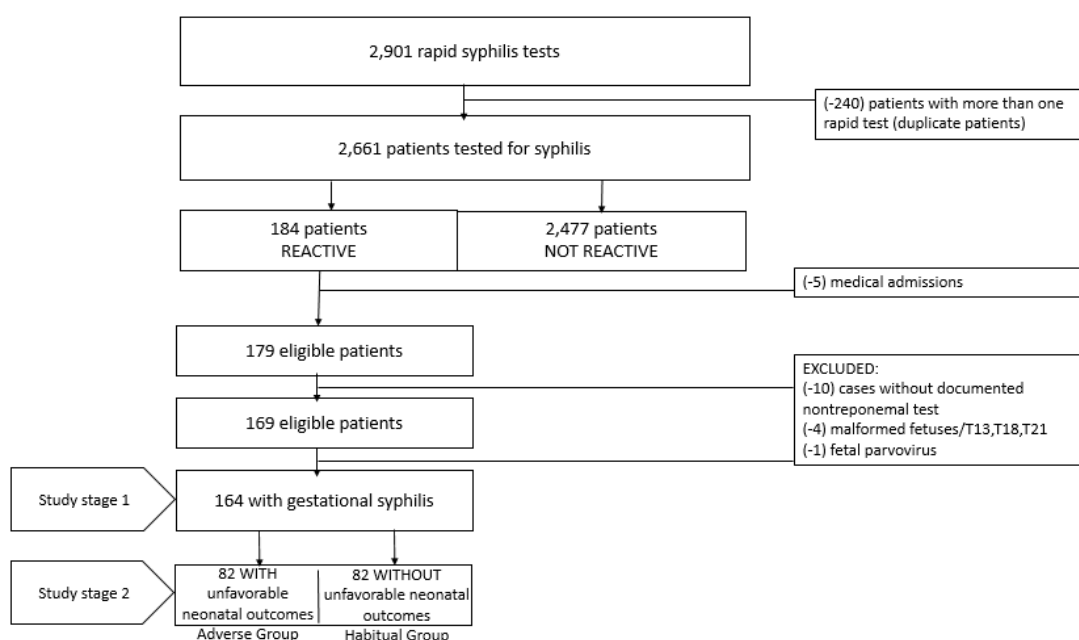


Figure 1. Flow diagram for selection of study participants and exclusion criteria.

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS

The group of 164 women enrolled in the study delivered 170 live or stillbirths, of which 158 (96.4%) were single pregnancies and six (3.6%) were twin pregnancies.

The median age of participants was 24 [24.4-26.5] years, with 68.9% of patients aged between 20 and 34 years. Most patients were primiparous (37.2%) and multiparous (34.1%). A partner was present during the pregnancy in most cases

(86.6%). Regarding schooling, 71.4% of participants had up to 11 years of formal schooling. Skin color was self-declared as white by 59.8% of participants, followed by black (29.9%) and brown (10.4%). Regarding drug consumption and smoking during the pregnancy, 12.2% reported illicit drug use and 22.6% reported smoking while pregnant. HIV coinfection was present in 9.8% of the patients. The sociodemographic characteristics of participants are described in table 1.

CHARACTERISTICS OF ANTENATAL CARE

Of the overall sample, 91.5% had antenatal monitoring; for 92%, antenatal checks were performed at primary care clinics. As recommended by the Brazilian Ministry of Health, most women (69.4%) had at least 6 antenatal checks starting in the first trimester of pregnancy (61.2%), with syphilis tests performed at least twice during the pregnancy in 75.6%. However, only 39.7% of the participants met all three criteria, as recommended by the Ministry of Health (Table 2).

SYPHILIS TREATMENT OF PATIENTS

Among participants, 90.2% were diagnosed before admission for delivery. Even though we did not have access to information regarding the treatment prescribed, 68.9% of those treated received at least one antenatal dose of benzathine benzylpenicillin, with most having received three or more doses (62.2%). Among the 113 patients who reported use of benzathine benzylpenicillin, treatment was documented in 77%, and 59.2% completed the treatment > 30 days before delivery. At the moment of delivery, 17.1% of the patients still had a high titer consistent with syphilis infection ($\geq 1:8$) (Table 3).

NEONATAL OUTCOMES

Neonatal outcomes were analyzed for 170 births of 164 participants. Unfavorable neonatal outcomes were observed in 50% of the pregnancies: 2 (1.2%) fetal deaths, 1 (0.6%) neonatal death, 33 (19.4%) premature deliveries, 25 (14.7%) newborns with low birth weight, and 67 (39.4%) cases of congenital syphilis (Table 4)..

Considering the 170 births, 50% had one or more adverse outcomes among fetal death neonatal death, prematurity, low birth weight or congenital syphilis. Considering the 168 live births, 53% were admitted to the NICU. In newborns diagnosed with congenital syphilis, 8.3% had clinical signs of disease at birth, including meningitis (5), neurosyphilis (3), long bone radiographic abnormalities (3), pemphigus (1), alterations in liver enzymes (1), and anemia (1). Of the total births, 62,9% were via the vaginal route and 37.1% were C-sections (Table 4).

The comparison of groups according to pregnancy outcomes revealed that participants with adverse outcomes were younger and had less schooling and higher drug use during pregnancy. The group with adverse outcomes also had fewer antenatal checks and fewer serological syphilis tests, with late completion of treatment more often than the group without adverse outcomes; these differences were statistically significant. Serologic titers at delivery were also higher in the group with unfavorable outcomes.

In the group with unfavorable outcomes, 92.7% of the newborns had a NICU admission, with a median length of stay of 10 [9.28-19.99] days. Considering those without unfavorable outcomes, only 15.8% of newborns required NICU admission, for a median length of stay of 0[0.36-2.08] days. The differences between the groups were

statistically significant ($p < 0.001$). The length of maternal admission for delivery was also higher in the group with unfavorable outcomes (5.0[3.64-8.68] versus 3.0[3.14-4.59]), however the difference was not significant ($p = 0.53$) (Table 4)..

FACTORS ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE OUTCOMES

Analyses of factors associated with adverse outcomes were performed for each sociodemographic variable, antenatal care variables, and treatment variables using logistic regression. Sociodemographic profile, women who studied between 8-10 years had a lower risk of adverse outcomes (OR:0.38;95%CI 0.17-0.84) and not using drugs during the pregnancy was a protection factor, which reduced by 80% the odds of an unfavorable outcome (OR: 0.21; 95%CI 0.07-0.66) (Table 1).

Pregnant women who did not meet the criteria for adequate antenatal care were 95% more likely to present an adverse outcome as compared to their counterparts with adequate antenatal care (OR: 1.95; 95%CI 1.03-3.68). More serology for syphilis in pregnancy had the protective effect of developing adverse outcomes (OR: 0.05; 95%CI 0.00-0.43) (Table 2).

Unfavorable outcomes were strongly associated with not having received antenatal care (OR: 15.26; 95%CI 1.94-119.63) (Table 2). An important association was also observed between delayed syphilis treatment and unfavorable outcomes (OR: 3.41; 95%CI 1.15-10.11) (Table 3).

DISCUSSION

Syphilis is a preventable and treatable disease which, however, still entails great morbidity and mortality and adverse pregnancy outcomes. In the present study, analysis of patient profile revealed a group of women of reproductive age (20-34 years) with a fair amount of schooling, self-declared as white, and having a partner during the pregnancy. When only those with adverse outcomes are considered, age and schooling are shown to be lower, with similar proportions of skin color and a small increase in the number of women without a partner during the pregnancy.

The rate of HIV coinfection in the present sample, of 9.8%, is similar to the rates reported for pregnant women in Brazil and the general population (10,11). Even though HIV coinfection increases the risk of mother-to-child transmission of syphilis, in the present study no difference was detected in the proportion of coinfecting patients when the groups with and without unfavorable outcomes were compared. Also, no association was found between HIV coinfection and unfavorable outcomes. This might be due to the current policies of mother-to-child syphilis transmission prevention, which seemed to have had a favorable impact on the antenatal treatment of this sample of pregnant women with syphilis. In turn, drug consumption was higher among women with unfavorable outcomes, and associated with the presence of adverse outcomes, which suggests drug users as a group that is more vulnerable to disease. The association of addiction and adverse pregnancy outcomes has already been reported, and may increase in up to 3.9 times the risk of unfavorable events (12,13).

Antenatal monitoring provides an opportunity for guidance regarding health care and risk factors in pregnant women, favoring the prevention of pregnancy

complications. In the present study, antenatal care was provided to a high proportion of participants (91.5%); however, that proportion is still below the national estimate of 98.7% and the state estimate of 99.5% (14). Among patients who did not have antenatal checks, only one did not have an unfavorable outcome, corresponding to a 15-fold increase in the chance of adverse outcomes in the absence of antenatal care.

Even among women with antenatal checks, the quality of care was strongly associated with pregnancy outcomes. Most women in our sample began their antenatal checks still in the first trimester of pregnancy, having had 6 or more checks, and were tested for syphilis at least twice during the pregnancy. A significantly lower proportion fulfilled all three conditions, meeting the definition of adequate antenatal care as defined by the Brazilian Ministry of Health (8). Adverse outcomes were 95% more frequent in patients who did not have adequate antenatal care.

The number of serological tests performed, even among patients with an existing syphilis diagnosis, influenced the rate of adverse outcomes, showing that the higher the number of serological tests, the lower the rate of adverse outcomes. The treponemal test performed in primary care clinics provides a fast diagnosis and allows immediate treatment. In turn, the nontreponemal test to determine titers allows monitoring of treatment response, and provides an opportunity for re-treatment in patients who were reinfected during the pregnancy (4). Unfortunately, the performance of nontreponemal tests is hindered by bureaucratic requirements and by the need to collect samples usually far from the patient's home, with delayed results that prevent adequate management during pregnancy.

Despite an efficacy that is close to 99.7% (15), treatment with benzathine benzylpenicillin must be given early (and completed preferably > 30 days before delivery) to produce decreases in the rates of mother-to-child transmission and adverse outcomes (5). In the present study, the number of patients with delayed completion of treatment was higher in the group with unfavorable outcomes, with a 3-fold increase in the chance of adverse outcomes vs. women completing the treatment 30 days or more before delivery.

High maternal titers ($\geq 1:8$) during treatment or at delivery also increase the risk of vertical transmission and consequently of adverse pregnancy outcomes. This occurs because high titers are associated with earlier stages of the disease and with higher potential for infection (16,17). The results of the present study also support this notion. High titers on admission for delivery were, as expected, more frequent in women with adverse neonatal outcomes. Having lower titers reduced in almost 80% the risk of adverse outcomes.

Most of the women in our sample were diagnosed antenatally, at a moment when adequate treatment was still possible to prevent adverse pregnancy outcomes. Nevertheless, 50% had one or more unfavorable outcomes, including fetal death, neonatal death, prematurity, low birth weight, and congenital syphilis, revealing failures in antenatal care. The proportion of pregnant women with adverse outcomes in this study is equivalent to the proportions estimated by the World Health Organization (WHO) for untreated or inadequately treated patients, which range from 50-80% (WHO, [2007.]). However, in our study, most did receive 3 or more doses of benzathine benzylpenicillin and had at least one antenatal check.

These data support global estimates suggesting that 66% of patients with adverse outcomes had some antenatal care, showing the need for improvement of antenatal care as a major goal of public policies to end syphilis (19). Dropping out or having irregular antenatal care, difficulties in post-treatment follow-up due to the delay in obtaining serology results, the unavailability of benzathine benzylpenicillin, and the fear of primary health care professionals in giving the treatment are among the known factors hindering care (20–22).

Recently, the treatment of partners was excluded as one of the criteria defining adequate maternal treatment in Brazil. However, treating partners is an important step to prevent reinfection of pregnant women (7). In the present study, at least half the sexual partners received treatment for syphilis together with the pregnant woman, vs. up to 71% in previous reports (23). Much of the data regarding this aspect were missing in the present study, possibly as a result of the changes in the definition of adequate treatment. Therefore, the number of treated partners may have been underestimated. The involvement of partners in antenatal care, with syphilis and HIV testing, has been recently implemented as a strategy to improve antenatal care in Brazil, with a consequent impact on mother-to-child transmission of syphilis and HIV (8).

Among the recorded adverse outcomes, we observed 1.2% of fetal deaths, 0.6% neonatal deaths, 19.4% premature deliveries, 14.7% cases of low birth weight, and 39.4% cases of congenital syphilis. This is similar to national data published in 2016, with 0.5% fetal deaths, 0.7% neonatal deaths, 11.8% premature deliveries, 9.5% low birth weight newborns, and 35.1% newborns with congenital syphilis (24). Even though the figures observed for fetal and neonatal death are significantly lower than worldwide

estimates, which range from 2% to 26.4%, (1,16,19,25), the cases of congenital syphilis were on the high end of global estimates, reported to range from 15%-40.6% (1,16,19,25). This suggests that the current local health care policies have been effective to prevent death, but not congenital infection.

In addition to the primary outcomes, the analysis of number and length of NICU admissions showed worse results for newborns with adverse outcomes. The mean NICU admission time was 10 days in the group with unfavorable outcomes, which generally corresponds to the time required for treatment of newborns with crystalline penicillin G. The occupation of a high complexity hospital bed entails a real cost of R\$2,616.00/day (US\$1,271) in a public teaching hospital (2018 data).¹ Considering the sample analyzed and a median stay of 10 days, the cost of NICU admission was R\$1,988,160.00 (US\$ 966,533.78). Previous studies show that syphilis screening is cost-effective, even in low prevalence countries (26,27) .

LIMITATIONS

The main limitation of the present study was the use of data obtained from medical records and pregnancy cards, which are subject to entry errors or missing information. Also, the selection of patients with acute syphilis through rapid testing may have resulted in the inclusion of patients with a serological scar. To minimize this problem we added as inclusion criterion the need for a documented nontreponemal positive test during the pregnancy, as previously described (28)

CONCLUSIONS

* Estimate obtained from the Health Technologies Evaluation Research Group and HCPA comptrollership. Estimate covers direct medical and non-medical costs, including salaries, depreciation, energy, and equipment; medication costs were not considered.

The present study successfully evaluated unfavorable neonatal outcomes of maternal syphilis and associated factors. Unfavorable outcomes were detected in half the pregnancies. Among the women with adverse outcomes, most were white, younger, and had less schooling. High quality antenatal care, with routine checks, and syphilis screening in the first pregnancy trimester to ensure timely treatment and prevent fetal infection decreased the risk of adverse outcomes. Easier access to follow-up tests and training of health care professionals to detect reinfection or lack of treatment response should be prioritized by public health authorities. Together with previous studies, the present results underscore the notion that antenatal care is not sufficient to eliminate unfavorable neonatal outcomes.

CONFLICTS OF INTEREST. Nothing to declare.

REFERENCES

1. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, Broutet N, et al. *Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study*. **Lancet Glob Health**. 2016;4(8):e525–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30135-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30135-8)
2. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. *Syphilis in the modern era: An update for physicians*. **Infect Dis Clin North Am**. 2013;27(4):705–22.
3. Wallace HE, Isitt CE, Broomhall HM, Perry AE, Wilson JD. *Adverse pregnancy outcomes following syphilis treatment in pregnancy in the UK*. **Int J STD AIDS**. 2016;27(12):1108–13.
4. Braccio S, Sharland M, Ladhani SN. *Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis*. **Curr Opin Infect Dis**. 2016;29(3):268–74.
5. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. *Early Antenatal Care: Does It Make a Difference to Outcomes of Pregnancy Associated with Syphilis? A Systematic Review and Meta-Analysis*. **PLoS One**. 2013;8(2).
6. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G, et al. *Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management*. **Infect Dis Obstet Gynecol**. 2012;2012.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico – Sífilis, MS-Brasil*. Ano VI. 48, 2017. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>

8. MS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. 2018. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_TransmissaoVertical_CP.pdf
9. Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM, Stein AT. *Congenital Syphilis: Identification of Two Distinct Profiles of Maternal Characteristics Associated with Risk*. **Sex Transm Dis**. 2004;31(1):33–7.
10. Acosta LMW, Gonçalves TR, Barcellos NT. *HIV and syphilis coinfection in pregnancy and vertical HIV transmission: a study based on epidemiological surveillance data*. **Rev Panam Salud Pública**. 2016;40(6):435–42. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892016001200435&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org/pdf/rpsp/v40n6/1020-4989-RPSP-40-06-435.pdf
11. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. *Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: Systematic review with implications for using HIV treatments for prevention*. **Sex Transm Infect**. 2011;87(3):183–90.
12. Greenberg MSZ, Singh T, Htoo M, Schultz S. *The association between congenital syphilis and cocaine/crack use in New York City: A case-control study*. **Am J Public Health**. 1991;81(10):1316–8.
13. Qin JB, Feng TJ, Yang TB, Hong FC, Lan LN, Zhang CL, et al. *Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: A prospective nested case-control study*. **Sex Transm**

- Dis. 2014;41(1):13–23.
14. Domingues RMSM, Szwarcwald CL, Junior PRBS, Leal M do C. *Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study*. **Rev Saude Publica**. 2014;48(5):766–74.
 15. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. *Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy*. **Obstet Gynecol**. 1999;93(1):5–8.
 16. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. *Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: A systematic review and meta-analysis*. **PLoS One**. 2014;9(7).
 17. Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, et al. *Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy*. **Am J Obstet Gynecol**. 2002;186(3):569–73.
 18. World Health Organization (WHO). *The Global Elimination of Congenital Syphilis : Rationale and Strategy for Action*. **WHO**. 2007. Available from <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/>
 19. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. *Global Estimates of Syphilis in Pregnancy and Associated Adverse Outcomes: Analysis of Multinational Antenatal Surveillance Data*. **PLoS Med**. 2013;10(2).
 20. Magalhães DM dos S, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon I de MP. *Syphilis in pregnancy and their influence on fetal and maternal morbidity*. **Com Ciências Saúde**. 2011;22(1):S43–54.

21. Campos AL de A, Araújo MAL, Melo SP de, Gonçalves MLC. *Epidemiology of gestational syphilis in Fortaleza, Ceará State, Brazil: an uncontrolled disease*. **Cad Saude Publica**. 2010;26(9):1747–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X20100009000008&lng=pt&tlng=pt
22. Saraceni V, Pereira GFMP, Silveira MF, Araujo MAL, Miranda AE. *Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil*. **Pan Am J Public Heal**. 2017;41(1):1–11.
23. Secretaria da Saúde - Porto Alegre.. *O atual cenário epidemiológico da Sífilis Congênita em Porto Alegre e suas interfaces*. **Boletim Epidemiológico-Porto Alegre**. 2015;(58):1.
24. Domingues RMSM, Leal M do C. *Incidence of congenital syphilis and factors associated with vertical transmission: data from the Birth in Brazil study*. **Cad Saude Publica**. 2016;32(6):1–12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000605002&lng=pt&tlng=pt
25. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. *Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. **Bull World Health Organ**. 2013;91(3):217–26.
26. Terris-Prestholt F, Watson-Jones D, Mugeye K, Kumaranayake L, Ndeki L, Weiss H, et al. *Is antenatal syphilis screening still cost effective in sub-Saharan Africa*. **Sex Transm Infect**. 2003;79(5):375–81.

27. Schmid G,. *Policy and Practice Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention*. **Sex Transm Inf.** 2004;008946(03).

28. Temmerman M, Gichangi P, Fonck K, Apers L, Claeys P, Renterghem L Van, et al. *Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi , Kenya*. **Sex Transm Inf.** 2000;117–21.

Table 1. Sociodemographic characteristics of pregnant women with syphilis

Characteristic	Unfavorable neonatal outcome			P value	Odds ratio for unfavorable outcome (n:82)
	Total (n: 164)	Yes (n:82)	No (n:82)		
	n(n%)	n(n%)	n(n%)		
Age, md[IC95%], years	24.0[24.4-26.5]	23.0[22.8-25.4]	25.0[25.34-28.3]		
12-19	30/164 (18%)	18/82 (22.0%)	12/82 (14.6%)	0.010	2.44 (0.78-7.65)
20-34	113/164 (68.9%)	56/82 (68.3%)	65/82 (79.3%)		1.60 (0.61-4.15)
≥35	21/164 (12.8%)	8/82 (9.8%)	5/82 (6.1%)		1.00
Years in school					
0-7	60/164 (36.6%)	35/82 (42.7%)	25/82 (30.5%)	0.032	0.48 (0.21-1.06)
8-10	57/164 (34.8%)	30/82 (36.6%)	27/82 (32.9%)		0.38 (0.17-0.84)
11-14	46/164 (28.0%)	16/82 (19.5%)	30/82 (36.6%)		1.00
≥15	1/164 (0.6%)	1/82 (1.2%)	0/82		-
Self-declared skin color					
White	98/164(59.8%)	49/82 (59.8%)	49/82 (59.8%)	0.950	1.00
Black	49/164 (29.9%)	25/82 (30.5%)	24/82 (29.2%)		1.04 (0.53-2.07)
Brown	17/164 (10.4%)	8/82 (9.8%)	9/82 (11.0%)		1.17 (0.38-3.53)
Previous pregnancies					
0	61/164 (37.2%)	37/82 (45.1%)	24/82 (29.3%)	0.052	1.00
1	47/164 (28.7%)	21/82 (25.6%)	26/82 (31.7%)		0.49 (0.23-1.01)
≥2	56/164 (34.1%)	24/82 (29.3%)	32/82 (39.0%)		0.92 (0.42-2.02)
Partner during pregnancy					
Yes	142/164(86.6%)	68/82 (82.9%)	74/82 (90.2%)	0.171	1.00
No	22/164(13.4%)	14/82 (17.1%)	8/82 (9.8%)		1.90 (0.75-4.8)
Smoking					
No	127/164 (77.4%)	60/82 (73.2%)	69/82 (84.1%)	0.094	0.52 (0.25-1.1)
Yes	37/164 (22.6%)	22/82 (26.8%)	13/82 (15.9%)		1.00
Drugs					
No	144/164 (87.8%)	66/82 (80.5%)	78/82 (95.1%)	0.004	0.21 (0.07-0.66)
Yes	20/164 (12.2%)	16/82 (19.5%)	4/82 (4.9%)		1.00
HIV coinfection					
No	148/164 (90.2%)	76/82 (92.7%)	72/82 (87.8%)	0.294	1.00
Yes	16/164 (9.8%)	6/82 (7.3%)	10/82 (12.2%)		1.75 (0.60-5.0)

OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.

Table 2. Characteristics of antenatal care provided to pregnant women with syphilis

Characteristic	Unfavorable neonatal outcome			P value	Odds ratio for unfavorable outcome (n:82) OR(IC95%)
	Total (n: 164)	Yes (n:82)	No (n:82)		
	n(n%)	n(n%)	n(n%)		
Antenatal care					
Yes	150/164 (91.5%)	69/82 (84.1%)	81/82 (98.8%)	0.000	1.00
No	14/164 (8.5%)	13/82 (15.9%)	1/82 (1.2%)		15.26 (1.94-119.63)
Type of antenatal care (n=150) *					
Primary health clinic + hospital	12/150 (8.0%)	6/69 (8.7%)	6/81 (7.4%)	0.238	1.00
Primary health clinic	138/150 (92%)	63/69 (91.3%)	75/81 (92.6%)		1.20 (0.36-3.87)
Start of antenatal care (n=147) *					
First trimester (up to 12 weeks)	90/147 (61.2%)	38/69 (55.1%)	52/78 (66.7%)	0.562	1.00
Second trimester (13-28 weeks)	54/147 (36.8%)	29/69 (42.0%)	25/78 (32.0%)		1.72 (0.15-20.16)
Third trimester (>28 weeks)	3/147 (2.0%)	2/69 (2.9%)	1/78 (1.3%)		2.73 (0.23-31.29)
No. antenatal checks (n=147) *					
≥6	102/147 (69.4%)	43/69 (62.3%)	59/78 (75.6%)	0.023	1.00
1-5	45/147 (30.6%)	26/69 (37.7%)	19/78 (24.4%)		0.53 (0.26-1.08)
No. serological syphilis tests during pregnancy					
1	20/164 (12.2%)	10/82 (12.2%)	10/82 (12.2%)	0.136	1.00
2	45/164 (27.4%)	19/82 (23.2%)	26/82 (31.7%)		0.88 (0.33-2.35)
≥3	79/164 (48.2%)	37/82 (45.1%)	42/82 (51.2%)		0.05 (0.00-0.43)
Not performed	17/164 (10.4%)	16/82 (19.5%)	1/82 (1.2%)		1.20 (0.57-2.52)
Ignored	3/164 (1.8%)	0/82 (0%)	3/82 (3.7%)		-
Quality of antenatal care					
Adequate	65/164 (39.7%)	26 (31.8%)	39 (47.6%)	0.000	1.00
Inadequate	99/164 (60.3%)	56 (68.2%)	43 (52.4%)		1.95 (1.03-3.68)

^aCalculated for women with antenatal care (n=150); ^bCalculated for patients with antenatal record card n=147; OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.

Table 3. Characteristics of treatment of pregnant women with syphilis and their partners

Characteristic	Unfavorable neonatal outcome			P value	Odds ratio for unfavorable outcome (n:82)
	Total (n: 164)	Yes (n:82)	No (n:82)		
	n (n%)	n (n%)	n (n%)		
Syphilis diagnosis					
Before delivery	148/164 (90.2%)	66/82 (80.5%)	82/82 (100.0%)	0.010	1.00
At delivery	16/164 (9.8%)	16/82 (19.5%)	0/82 (0%)		
Treatment				0.773	
Single dose benzathine	4/164 (2.4%)	1/82 (1.2%)	3/82 (3.7%)		
Benzathine 2 doses	7/164 (4.3%)	6/82 (7.3%)	1/82 (1.2%)		
benzathine ≥ 3 doses	102/164 (62.2%)	45/82 (54.9%)	57/82 (69.5%)		
Not performed	49/164 (29.9%)	28/82 (34.1)	21/82 (25.6%)		
Different medication	2/164 (1.2%)	2/82 (2.4%)	0/82 (0%)		-
Documented treatment^a				0.140	
Yes	87/113 (77.0%)	39/52 (75.0%)	48/61 (78.7%)		
No	26/113 (23.0%)	13/52 (25.0%)	13/61 (21.3%)		1.29 (0.54-3.06)
End of treatment in relation to delivery^a				0.001	
> 30 days	67/113 (59.3%)	26/52 (50.0%)	41/61 (67.2%)		
< 30 days	19/113 (16.8%)	13/52 (25.0%)	6/61 (9.8%)		
Does not apply/ignored	27/113 (23.9%)	13/52 (25.0%)	14/61 (23.0%)		-
Treatment of sexual partner				0.038	
Yes	60/164 (36.6%)	25/82 (30.5%)	35/82 (42.7%)		
No	77/164 (47%)	42/82 (51.2%)	35/82 (42.7%)		
Does not apply/ignored	27/164 (16.4)	15/82 (18.3%)	12/82 (14.6%)		-
Titer at delivery				0.039	
≥ 1:8	28/164 (17.1%)	28/82 (34.1%)	0/82 (0%)		
< 1:8	70/164 (42.7%)	39/82 (47.6%)	31/82 (37.8%)		
Non-reactive	66/164 (40.2%)	15/82 (18.4%)	51/82 (62.2%)		0.23 (0.11-0.49)

^aCalculated only for women treated with benzathine; OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.

Table 4. Neonatal outcomes

Outcome	Total n (n%)	p value
Fetal death	2/170 (1.2%)	
Prematurity	33/170 (19.4%)	
Low birth weight	25/170 (14.7%)	
Neonatal death	1/170 (0.6%)	
Congenital syphilis	67/170 (39.4%)	
Syphilis infection status (n:168)^a		
Symptomatic congenital syphilis	14/168 (8.3%)	
Asymptomatic congenital syphilis	53/168 (31.5%)	
Suspected case	51/168 (30.4%)	
No disease	49/168 (29.2%)	
Neonate with any unfavorable outcome	85/170 (50%)	
Delivery route		
Vaginal	107/170 (62.9%)	
C-section	57/170 (37.1%)	
NICU admission/days^a		
Yes	89/168 (53%)	
With unfavorable outcome/Days, md[95%CI]	76/82 (92.7%) / 10.0 [9.28-19.99]	
Without unfavorable outcome/Days, md[95CI%]	13/82 (15.8% /) 0.0 [0.36-2.08]	0.00
Length of maternal admission		
With unfavorable outcome/Days, md[95%CI]	5.0[3.64-8.68]	
Without unfavorable outcome/Days, md[95CI%]	3.0[3.14-4.59]	0.53

^aCalculated for live births (n=168); OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.

9 PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação de mestrado corrobora para o fortalecimento da linha de pesquisa “Saúde materna e perinatal”, especificamente sífilis na gestação.

Estamos vivendo uma epidemia mundial de sífilis com números alarmante de gestantes acometidas no Brasil e especialmente Porto Alegre. Apesar de estratégias globais e locais para prevenção da transmissão vertical da doença, desfechos adversos associados à sífilis ocorreram em 50% das pacientes referenciadas ao nosso hospital. A grande maioria delas realizou seguimento de pré-natal no período gestacional, porém não foi suficiente para prevenir desfechos adversos.

Nossos dados reforçam estudos prévios da necessidade de qualificação da assistência pré-natal e apontam fragilidades de algumas estratégias já realizadas.

O acolhimento da gestante ao pré-natal, com triagem para sífilis ainda na primeira consulta e a inclusão do parceiro ao pré-natal são estratégias já conhecidas, que devem ser promovidas.

Porém, a capacitação do pré-natalista para realizar não apenas o tratamento, mas também o controle de cura e acessibilizar as sorologias de resposta ao tratamento, mostrou ser uma estratégia que poderá diminuir desfechos adversos entre as pacientes que frequentam o pré-natal.

Sabe-se que muitas vezes, exames de titulação da doença só são feitos semanas após o início de tratamento materno, impossibilitando estimar a real queda da titulação. Assim, muitos neonatos com titulação reagente no nascimento, passam de casos suspeitos para o diagnóstico de sífilis congênita, necessitando uma internação prolongada, ocupando um leito de alta complexidade e superlotando as UTIs neonatais.

Este estudo representa a primeira pesquisa na cidade de Porto Alegre que avaliou todos os desfechos adversos associados à sífilis materna e não apenas a sífilis congênita, além de identificar fatores associados a evolução desfavorável. Acreditamos que alguns dos nossos apontamentos possam auxiliar na construção de estratégias para qualificação da assistência.

Durante a construção desta pesquisa, constantemente nos deparamos com estudos que reforçam o aumento dos gastos públicos no manejo de sífilis na gestação e avaliam o custo-benefício do rastreamento e tratamento desta doença. Conhecer o impacto financeiro dos gastos acrescidos a esta gestante nos despertou interesse, por poder corroborar nas estratégias públicas. A partir disto temos como perspectivas futuras, realizar novas pesquisas para estimar os gastos aplicados no manejo da gestante sífilítica,

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS (FRD)

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS (FRD)

Dados do Pré-Natal		
Nome completo:		
Nº protocolo:	Nº prontuário:	Estado civil:
Idade:	Data de nascimento:	
Escolaridade: () analfabetismo () ensino fundamental incompleto () ensino fundamental completo () ensino médio incompleto () ensino médio completo () ensino superior completo () ensino superior incompleto	Cor de pele declarada: () branca () preta () parda () outras	Dias de internação materna
	Número de gestações prévias: Partos: () normais () cesáreos	
	Abortamentos: () espontâneos () provocados	
	Patologias maternas/risco para prematuridade *:	

Realizou pré-natal <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim ----- <input type="checkbox"/> ubs <input type="checkbox"/> ubs + hospital <input type="checkbox"/> privado	Tabagismo <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim ____cart/dia	Drogas <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim _____
Realizou sorologia para sífilis no PN <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Testes para sífilis no pré-natal <input type="checkbox"/> 1vez <input type="checkbox"/> 2 vezes <input type="checkbox"/> 3 vezes <input type="checkbox"/> +3vezes	
<u>Se resultado reagente para sífilis no pré-natal</u> Diagnóstico de sífilis <input type="checkbox"/> pré-natal <input type="checkbox"/> parto <input type="checkbox"/> ignorado	Classificação clínica da sífilis <input type="checkbox"/> Primária <input type="checkbox"/> Secundária <input type="checkbox"/> Terciária <input type="checkbox"/> Latente <input type="checkbox"/> Ignorado	
Data do término do tratamento:	IG:	
ATB utilizado:	Nº de doses:	
Parceiro (s) sexual(ias) durante gestação: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Número _____		
Parceiro (s) realizou sorologia para sífilis: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim resultado:_____	Parceiro (s) realizou tratamento: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado	
ATB utilizado:	Nº de doses:	
Dados do recém-nascido		
Data de nascimento:	Via de parto: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> Cesário	
Idade gestacional ao nascer:	Peso ao nascimento:	
Apgar do nascimento:	Internação na UTI neonatal: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim N° dias _____	
Data da alta hospitalar do recém-nascido:	Esquema prescrito para RN: <input type="checkbox"/> Penicilina G cristalina 100.000 a 150.000 UI/Kg/dia/10 dias <input type="checkbox"/> Penicilina G procaína 50.000 UI/Kg/dia – 10 dias	

	<input type="checkbox"/> Penicilina G benzatina 50.000 UI/Kg (dose única) <input type="checkbox"/> Outro esquema <input type="checkbox"/> não realizado/ignorado
--	--

Exames fetais/resultados

VDRL no sangue periférico: reagente não reagente

< ou + 1/8 > 1/8 ignorado

VDRL líquor: reagente não reagente

< ou + 1/8 > 1/8 ignorado

Alteração liquórica sim não não realizado/ignorado

Raio X de ossos longos: alterado não alterado ignorado

Diagnóstico clínico do RN sintomático assintomático ignorado

Observações

Considerados fatores de risco para prematuridade: parto prematuro em gestação anterior, gestação múltipla, fumo, malformação congênita e intercorrências clínicas e/ou obstétricas na gestação atual (síndromes hipertensivas, diabetes, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, hemorragias vaginais, infecções maternas, incompetência istmocervical, oligodrânnia, polidrânnia, crescimento intrauterino restrito, rotura prematura de membranas ovulares);

ANEXO A - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto

SÍFILIS NA GESTAÇÃO E DESFECHOS NEONATAIS	Cadastro no GPPG 2018-0189
--	---------------------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 10 de abril de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
<i>Comila Kerr</i>	<i>Comila Kerr</i>
<i>Prof. Dr.º José Antônio Kozalhões</i>	<i>[Assinatura]</i>

ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS INSTITUCIONAIS

Título do Projeto

SÍFILIS NA GESTAÇÃO E DESFECHOS NEONATAIS	Cadastro no GPPG 2018-0189
--	---------------------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 10 de abril de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
<i>Comila Kern</i>	<i>Comila Kern</i>
<i>Prof. Dr.º José Antônio Mozalhões</i>	<i>[Assinatura]</i>

ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

<p>UFRRGS - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: SÍFILIS NA GESTAÇÃO E DESFECHOS NEONATAIS Pesquisador: JOSE ANTONIO DE AZEVEDO MAGALHAES Área Temática: Versão: 3 CAAE: 89398318.0.0000.5327 Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>
<p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 2.794.647</p> <p>Continuação do Parecer: 2.794.647</p> <p>Situação do Parecer: Aprovado</p> <p>Necessita Apreciação da CONEP: Não</p> <p style="text-align: center;">PORTO ALEGRE, 01 de Agosto de 2018</p> <hr style="width: 30%; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;">Assinado por: Marcia Mocellin Raymundo (Coordenador)</p>