

MORTALIDADE POR SÍFILIS CONGÊNITA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

REVISÃO SISTEMÁTICA

Débora Priscilla Araújo Maciel^{1,2}, Francisco Naildo Cardoso Leitão².

1- Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil;

2- Laboratório Multidisciplinar de Estudos e Escrita Científica em Ciências da Saúde (LaMEECCS) da Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil.

Autor Correspondente: Prof. Dr. Francisco Naildo Cardoso **LEITÃO**

Telefone: +55 (68) 9.9908-0202 | E-mail: francisco.leitão@ufac.br

SÍNTESE DOS AUTORES

POR QUE ESTE ESTUDO FOI FEITO?

Este estudo foi feito para identificar a mortalidade por sífilis congênita e assim contribuir nas políticas com o interesse da gestão pública.

O QUE OS PESQUISADORES FIZERAM E ENCONTRARAM?

Foi feita uma busca ativa de estudos publicados nas mais pujantes plataformas de literatura científica, com o objetivo de analisar a mortalidade por sífilis congênita. Neste trabalho, os 20 artigos escolhidos evidenciaram um aumento da mortalidade por sífilis congênita, principalmente por falta de assistência pré-natal.

O QUE ESSAS DESCOBERTAS SIGNIFICAM?

São informações importantes para sensibilizar os gestores a definir a sífilis congênita como prioridade nas políticas públicas de saúde, pois essas observações ressaltam a importância do acesso precoce ao pré-natal para desenvolver ações de saúde e, sobretudo, prevenir e evitar a mortalidade por SC. Além disso, é necessária uma oferta de serviços de saúde acessíveis, para que assim possa reduzir as taxas de natimortos, independentemente da causa real.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sífilis congênita ainda é causa de mortalidade perinatal. A infecção materna não tratada leva a resultados adversos na gravidez, incluindo perda fetal precoce, prematuridade, baixo peso ao nascer e doença congênita. No período de 2010 a 2020, as taxas de mortalidade passaram de 1,4 para 7,7 casos de sífilis congênita por 1 mil nascidos vivos, causando um problema na gestão pública devido ao aumento dos casos de óbitos pela doença. **OBJETIVO:** Avaliar a mortalidade por Sífilis Congênita durante o período de 2010 a 2022. **MÉTODO:** Revisão Sistemática a partir *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Foi realizada a busca dos artigos nas bases de literatura mais pujantes, sejam: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science, Lilacs e Periódicos Capes, através dos descritores *Syphilis AND Congenital AND Mortality AND Sexually Transmitted Diseases*, utilizando os critérios: (1) estudos que envolvem neonatos e gestantes; (2) estudos que teve o objeto de estudo sífilis congênita; (3) artigos que estudaram mortalidade, e; (4) artigos publicados nos últimos 12 anos. **RESULTADOS:** Dos 1.395 artigos encontrados, 20 completaram os critérios rigorosos de inclusão. A falta de assistência ao pré-natal é o principal preditor de mortalidade por sífilis congênita, por ser o período onde são feitos o rastreamento, diagnóstico e as orientações sobre o tratamento adequado, e as possíveis complicações da não adesão. **CONCLUSÃO:** A mortalidade por sífilis congênita em neonatos aumentou nos últimos anos.

DESCRITORES: Sífilis, Congênita, Mortalidade, Doenças Sexualmente Transmissíveis.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Congenital syphilis is still a cause of perinatal mortality. Untreated maternal infection leads to adverse pregnancy outcomes, including early fetal loss, prematurity, low birth weight, and congenital disease. In the period from 2010 to 2020, mortality rates increased from 1.4 to 7.7 cases of congenital syphilis per 1,000 live births, causing a problem in public management due to the increase in cases of deaths from the disease. **OBJECTIVE:** To evaluate Congenital Syphilis mortality during the period from 2010 to 2022. **METHODS:** Systematic Review based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. The search for articles in the National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (VHL) and Web of Science, Lilacs and Periódicos Capes was conducted using the descriptors Syphilis AND Congenital AND Mortality AND Sexually Transmitted Diseases: 1) studies involving neonates and pregnant women; (2) studies that had congenital syphilis as the object of study; (3) articles that studied mortality, and; (4) articles published in the last 12 years. **RESULTS:** Of the 1395 articles found, 20 met the inclusion criteria. The lack of prenatal care is the main predictor of mortality from congenital syphilis, since it is the period when screening, diagnosis and guidance on appropriate treatment are made, and the possible complications of noncompliance. **CONCLUSION:** Mortality from congenital syphilis in neonates has increased.

DESCRIPTORS: Syphilis, Congenital, Mortality, Sexually Transmitted Diseases.

INTRODUÇÃO

A Sífilis Congênita (SC) ainda é causa de mortalidade perinatal. A infecção materna não tratada leva a resultados adversos na gravidez, incluindo perda fetal precoce, prematuridade, baixo peso ao nascer e doença congênita. As manifestações clínicas da sífilis congênita são influenciadas pela idade gestacional, estágio da sífilis materna, tratamento materno e resposta imunológica do feto.

A sífilis é um grave problema na saúde pública, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é classificada como adquirida, quando é contraída por contato sexual ou por transfusão sanguínea; e congênita ou gestacional, quando ocorre transmissão materno-fetal durante a gestação (MS, 2017). Possui grande importância epidemiológica entre as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), devido ao impacto na saúde das gestantes e dos neonatos com a elevação dos casos de sífilis congênita (SILVA, et al., 2017).

Tem sido tradicionalmente classificada em sífilis congênita precoce quando diagnosticada antes do segundo ano de vida e após esta idade, Sífilis Congênita Tardia. O diagnóstico da infecção materna é baseado em achados clínicos, testes sorológicos e identificação direta de treponemas em espécies clínicas. O tratamento adequado da infecção materna é eficaz na prevenção da transmissão materna para o feto e no tratamento da infecção fetal. O diagnóstico pré-natal da sífilis congênita inclui diagnóstico não invasivo e invasivo. A triagem sorológica durante a gravidez e durante o período pré-concepcional deve ser realizada para reduzir a incidência de sífilis congênita (MS, 2006).

Estima-se que no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorrem cerca de 12 milhões de novos casos de sífilis por ano, sendo que destes 1,85 milhões são gestantes e dentre elas, 50% dos fetos apresentaram algum aspecto negativo consequente da doença e parte delas não realizaram o diagnóstico durante o pré-natal (MAGALHÃES, et al. 2011). Entre as diagnosticadas, há casos de não adesão ao tratamento, transmitindo a infecção para o feto, que possivelmente terá a doença ao nascer, além dos riscos de abortamento, óbito fetal ou sequelas da infecção (ROWE, et al., 2018).

Além disso, pode ocorrer reinfecção durante a gestação, caso o parceiro sexual não receba tratamento adequado, mesmo que a gestante tenha sido tratada, visto que a sífilis prévia não confere imunidade. Ainda, há casos em que o tratamento é realizado de forma inadequada,

como nos 30 dias antes do parto e/ou com esquema terapêutico incompleto, o que pode resultar na inefetividade do tratamento farmacológico (RAC, et al., 2017).

No Brasil, foram notificados 236.355 casos de sífilis congênita em crianças menores de um ano de idade, nos anos de 1998 a junho de 2020, apresentando um aumento nas taxas de incidência de sífilis congênita (MS, 2020). No período de 2010 a 2020, as taxas de mortalidade passaram de 1,4 para 7,7 casos de sífilis congênita por 1 mil nascidos vivos. A região norte apresentou segundo o Ministério da Saúde taxas 5,8 casos por 1 mil nascidos vivos e o estado do Acre apresentou uma taxa aproximadamente 5,0 casos por 1 mil nascidos vivos. Com relação a capital Rio Branco, apresentou as taxas de 8,0 casos de sífilis congênita por 1 mil nascidos vivos (MS, 2021). Portanto justifica a elaboração dessa pesquisa devido que sífilis congênita possui relevância epidemiológica além de ser necessário uma contribuição com políticas públicas com interesse da gestão de saúde.

A análise dos casos notificados de sífilis congênita permite que se conheça a realidade regional da doença, bem como os fatores associados a essa incidência, tendo em vista a tomada de decisão dos gestores públicos de saúde quanto às medidas de enfrentamento do cenário encontrado. Considerando a gravidade e a relevância epidemiológica da sífilis congênita, esse trabalho tem como objetivo avaliar a mortalidade por sífilis congênita durante o período de 2010 a 2022.

MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Sistemática sem metanálise elaborada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), a partir das bases mais robustas e confiáveis de literatura para pesquisas na área da saúde.

O estudo foi norteado pela pergunta de pesquisa clínica estruturada: “Será que a mortalidade por Sífilis Congênita (SC) aumentou no período de 2010-2022?”. Foi utilizado o seguinte acrônimo: população de interesse ou problema de saúde (P) - neonatos; intervenção (I) – sífilis congênita; comparador (C) - não se aplica; *outcome* (O) - óbito; e *study* (S): estudos que seguem os critérios de elegibilidade.

Em setembro de 2022, foi feito o registro na Base de Protocolos de Revisões Sistemáticas do PROSPERO para evitar duplicidade involuntária e reduzir o risco de viés de relato seletivo de desfecho. A identificação do registro é de **Nº. 360.563**.

Estratégia de busca

Esta é uma pesquisa sistemática de todos os artigos publicados nas bases de literatura National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, Lilacs e Periódicos Capes por descritores obtidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS.

Foi realizada busca pelos descritores: *Syphilis AND Congenital AND Mortality AND Sexually Transmitted Diseases* em "Todos os campos". Na Pubmed, BVS e Periódicos CAPES procurou-se utilizando os filtros: Free full text + *timeline* (2010-2022) + Humans. Na Web of Science, procurou-se utilizar open access + *timeline* (2010-2022) com os mesmos descritores. No Lilacs, a busca foi utilizando a *timeline* (2010-2022), análise por título, resumo e assunto, com os mesmos descritores.

Estratégia de seleção

Para a seleção dos artigos, as seguintes etapas foram seguidas: (I) busca de artigos nas bases de dados; (II) leitura de títulos e resumos, com análise de acordo com os critérios de elegibilidade e; (III) análise de texto completo dos trabalhos, sendo incluídos na revisão sistemática apenas aqueles requeridos pelos critérios de inclusão e não possuísem nenhum dos critérios de exclusão.

Critérios de inclusão

Os estudos publicados foram elegíveis ao atenderem aos seguintes critérios: (1) estudos que envolvem neonatos e gestantes; (2) estudos que teve o objeto de estudo sífilis congênita; (3) artigos que estudaram mortalidade, e; (4) artigos publicados nos últimos 12 anos. Não houve restrições quanto ao tamanho da amostra ou à língua estrangeira.

Critérios de exclusão

Os artigos foram excluídos se: (1) utilizaram base de dados secundários (por exemplo, livros, trabalhos teóricos ou resenhas); (2) estudaram amostras que não incluem neonatos e gestantes; (3) duplicados; (4) não tinham relação direta com sífilis congênita.

Extração dos dados e qualidade do estudo

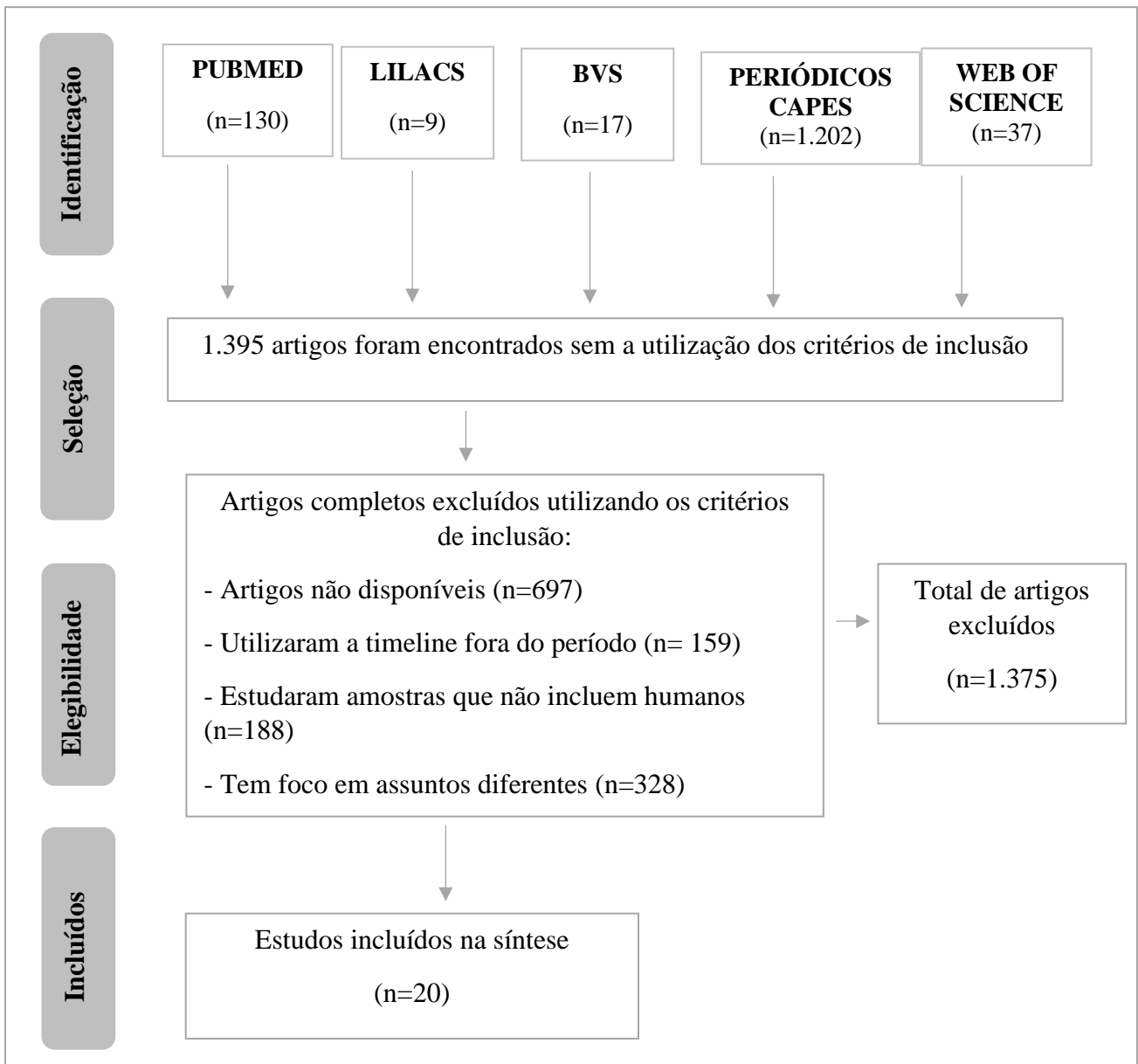
Os dados incluídos foram extraídos no Microsoft Excel 2019. O formulário foi constituído por campos preenchidos por um revisor na seguinte ordem: (1) identificação do estudo (nome do autor principal, ano); (2) método de estudo (tipo de estudo, população amostral); (3) conclusão. (4) novidade do artigo;

Para aumentar a confiança na seleção dos artigos, todas as etapas de busca e seleção foram revisadas independentemente por dois pesquisadores que, após a leitura de todos os artigos, entraram em acordo para estabelecer quais deles atendiam aos critérios de inclusão.

RESULTADOS

As buscas foram realizadas nas bases de literatura *Pubmed*, *Biblioteca Virtual em saúde (BVS)*, *Web of Science*, *Lilacs* e *Periódicos Capes* que resultaram em 1.395 artigos. O principal motivo de exclusão na filtragem por título foi o foco em outros assuntos, a artigos com a *timeline* fora do período estudado e amostras que não incluem humanos. Foram excluídos 3 artigos por duplicidade.

Figura 1- Fluxograma prisma abaixo demonstra cada etapa da inclusão destes artigos



Fonte: Research development process according to the PRISMA flow. Fluxograma da estratégia de busca e seleção de artigos de acordo com a recomendação do PRISMA. *From:* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.* PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit www.prisma-statement.org

Após a filtragem por leitura de títulos, 698 artigos passaram para leitura do resumo. Nesta etapa, artigos foram excluídos principalmente por não terem foco em mortalidade por sífilis congênita (n=328), estudaram amostras que não incluem humanos (n=188), não utilizar a timeline 2010-2022 (n=159), artigos duplicados (n=3). Ao final da coleta, foram selecionados 20 artigos para leitura na íntegra.

Características dos estudos

Os 20 estudos incluídos nesta revisão estão sistematizados na tabela 1 com amostra, objetivo e resultados.

Dos artigos incluídos, foram três estudos descritivos, um estudo longitudinal, seis estudos transversais, um estudo randomizado e nove estudo descritivo retrospectivo.

Apesar de serem frequentes as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, há um número crescente de revisões preparadas com base em investigações observacionais, como as de coorte, de caso-controle, transversal, série e relato de casos. Sendo assim, não houve nenhuma restrição pelo tipo de estudo. Por estes motivos e pela maior parte dos estudos encontrados serem observacionais e com base em banco de dados, não foi realizada nenhuma avaliação de qualidade destes.

Os estudos foram realizados em diferentes períodos. Todos os artigos incluídos tinham como amostra sífilis congênita.

Países em que os dados foram analisados

Os artigos foram realizados em diversas partes do mundo, o que aumenta a qualidade de uma revisão sistemática com esta magnitude científica. Sendo assim, quatro deles foram analisados: seis no Brasil; um na China; quatro nos Estados Unidos; dois na África; um na Índia; um na Colômbia; um na Itália.

Os estudos foram realizados em diferentes períodos. Todos os artigos incluídos tinham como amostra sífilis congênita.

Tabela 1 - Fichamento dos artigos encontrados nas mais robustas bases de literaturas, sobre mortalidade por Sífilis Congênita (SC), no período de 2010 a 2022.

AUTOR/ANO	PRINCIPAIS RESULTADOS
FUNG, Winnie et al. 2016	Usando dados de Estatísticas Vitais de 1931–1947, descobrimos que essas leis diminuíram as taxas de mortalidade neonatal de não-brancos em 3,15 por 1.000 nascidos vivos (uma redução de 8,6%) sem ter impacto discernível sobre os brancos. As leis contribuíram para um estreitamento de 18% da diferença de mortalidade neonatal entre brancos e não brancos em 1947.
MORAES, Bruno et al. 2021	No período do estudo, foram notificados 156.969 casos de sífilis congênita e 1642 óbitos por esta doença. A análise de tendência indica crescimento no diagnóstico de sífilis materna durante o pré-natal, tratamento adequado da gestante, realização do pré-natal, tratamento do parceiro materno, diagnóstico de sífilis em menores de sete dias e diagnóstico de sífilis recente.
Di, Mario et al. 2007	Um total de 33 estudos, realizados em 31 países em desenvolvimento, foram incluídos na revisão. A definição de natimorto variou amplamente nesses estudos. Os fatores de risco para natimortos com PAF superior a 50% foram sífilis materna, corioamnionite, desnutrição materna, falta de assistência pré-natal e desvantagem socioeconômica materna.
R SU, John et al. 2015	De 1999 a 2013, foram notificados 6.383 casos de SC: 6,5% mortos, 33,6% mórbidos, 53,9% não mórbidos e 5,9% de morbidade desconhecida; 81,8% dos casos mortos foram natimortos. A taxa geral de mortalidade de casos durante 1999 a 2013 foi de 6,5%. Entre os casos de SC, a raça/etnia materna não foi associada ao aumento da morbidade ou morte, embora a maioria dos casos (83%) ocorreu entre mães negras ou hispânicas. Nenhum ou tratamento inadequado para sífilis materna, <10 consultas pré-natais e título materno não treponêmico $\geq 1:8$ aumentaram a probabilidade de um caso morto; o risco de um caso morto aumentou com o título materno não treponêmico (χ^2 (2) para tendência $P < 0,001$).

DOMINGUES, Rosa et al. 2013	Foram identificados 46 casos de sífilis na gestação e 16 casos de sífilis congênita com uma prevalência estimada de 1,9% (IC95% 1,3;2,6) de sífilis na gestação e de 6/1.000 (IC95% 3;12/1.000) de sífilis congênita. A taxa de transmissão vertical foi de 34,8% e três casos foram fatais, um abortamento, um óbito fetal e um óbito neonatal, com proporções elevadas de baixo peso e prematuridade. A trajetória assistencial das gestantes mostrou falhas na assistência, como início tardio do pré-natal, ausência de diagnóstico na gravidez e ausência de tratamento dos parceiros.
CANTO, Surama et al. 2019	Dos 414 casos notificados ao SIM como óbitos possivelmente causados por SC, 44 (10,6%) apresentavam SC como causa básica. De 2010 a 2014 a Taxa de Mortalidade Infantil de SC foi de 16,3 por 100.000 nascidos vivos ($y = 0,65x + 14,33$, $R^2 = 0,2338$, $p = 0,003$). Houve uma subnotificação de óbitos de 89,4%. Óbitos perinatais e óbitos fetais por SC representaram 87,7% e 73,9% do total de óbitos, respectivamente.
BLENCOWE, Hannah et al. 2011	Evidência de qualidade moderada (3 estudos) suporta uma redução na incidência de sífilis congênita clínica de 97% (95% ci 93 - 98%) com detecção e tratamento de mulheres com sífilis ativa na gravidez com pelo menos 2,4 MU de penicilina. Os resultados das meta-análises sugerem que o tratamento com penicilina está associado a uma redução de 82% em natimortos (95% ci 67 - 90%) (8 estudos), uma redução de 64% no parto prematuro (95% ci 53 - 73%) (7 estudos) e uma redução de 80% das mortes neonatais (95% ci 68 - 87%) (5 estudos).
ENBIALE, Mulusew et al. 2021	Neste estudo, a soro prevalência de sífilis entre as gestantes atendidas no pré-natal foi de 4,8% (IC 95%: 3,12, 6,48). Residência rural [AOR: 2,873; IC 95% (1,171, 7,050)], uso de álcool [AOR: 3,340; IC 95% (1,354, 8,241)] e ter múltiplos parceiros sexuais [AOR: 5,012; 95% CI (1,929, 13,020)] foram estatisticamente significativamente associados à sífilis.
SANTIS, Marco et al. 2012	A sífilis congênita ainda é causa de morbidade e mortalidade perinatal. A infecção materna não tratada leva a resultados adversos na gravidez, incluindo perda fetal precoce, natimorto, prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal e infantil e doença congênita entre recém-nascidos. As manifestações clínicas da sífilis congênita são influenciadas

	<p>pela idade gestacional, estágio da sífilis materna, tratamento materno e resposta imunológica do feto. O tratamento adequado da infecção materna é eficaz na prevenção da transmissão materna para o feto e no tratamento da infecção fetal. O diagnóstico pré-natal da sífilis congênita inclui diagnóstico não invasivo e invasivo. A triagem sorológica durante a gravidez e durante o período pré-concepcional deve ser realizada para reduzir a incidência de sífilis congênita.</p>
KHAN, James et al. 2014	<p>Os custos do programa são estimados em US\$ 4.142.287 – US\$ 8.235.796 por milhão de mulheres grávidas (USD 2010). Os custos líquidos, ajustados para cuidados médicos evitados e serviços atuais, variam de uma economia líquida de US\$ 12.261.250 a custos líquidos de US\$ 1.736.807. O programa evita uma estimativa de 5.754 – 93.484 DALYs, gerando economias líquidas em quatro cenários, e um custo por DALY evitado de \$ 24 – \$ 111 nos quatro cenários com custos líquidos. Os resultados foram robustos nas análises de sensibilidade.</p>
OBURE, Carol et al. 2017	<p>Um total de 2.214 mulheres foram testadas nas instalações do estudo. O custo por gestante testada e o custo por mulher tratada para sífilis foram de US\$ 10,26 e US\$ 607,99, respectivamente, no braço único do RDT. Para os RDT duplos, o custo por gestante testada para HIV e sífilis e custo por mulher tratada para sífilis foi de US\$ 15,89 e US\$ 1.859,26, respectivamente. Os custos gerais por mulher testada para HIV e sífilis e o custo por mulher tratada para sífilis foram menores em Cali em comparação com Bogotá em ambos os braços de intervenção. Os custos de pessoal representaram a maior proporção dos custos, enquanto os custos de tratamento representaram <1% do programa preventivo.</p>
GLIDDON, Harriet et al. 2017	<p>Dos 1.914 artigos identificados, 18 foram incluídos para a meta-análise de acurácia diagnóstica para HIV e sífilis. Todos os estudos de avaliação da acurácia diagnóstica mostraram sensibilidade e especificidade muito altas para HIV e sensibilidade e especificidade menores, porém adequadas, para sífilis, com alguma variação entre os tipos de teste. A triagem dupla para HIV e sífilis foi mais econômica do que testes rápidos únicos para HIV e sífilis e evitou resultados mais adversos na gravidez. Os dados qualitativos sugeriram que os RDTs duplos eram altamente aceitáveis para os clientes,</p>

	que citaram o tempo para o resultado, o custo e a exigência de uma única picada no dedo como características importantes dos RDTs duplos.
REGO, Adriana et al. 2020	Foram notificados 44.056 casos de sífilis congênita em menores de um ano nas capitais brasileiras entre 2009 e 2016. A maior taxa de sífilis congênita em menores de um ano ocorreu em 2016 em Porto Alegre (31,07/1.000 nascidos vivos). As capitais nordestinas apresentaram taxas elevadas, com destaque para a capital Recife (23,67/1.000 nascidos vivos).
DIORIO, Dawne et al. 2018	Todos os provedores seguiram as recomendações dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e do estado para triagem e tratamento de mulheres grávidas com sífilis. Vinte e uma das 23 mulheres tinham seguro de saúde. O número de consultas de pré-natal realizadas pelas mulheres foi subótimo; mais de um terço das mulheres não realizou pré-natal. Quase um terço do único fator de risco das mulheres foi sexo com um parceiro sexual masculino primário. A maioria das mulheres sofria de vulnerabilidades sociais, incluindo falta de moradia, abuso de substâncias e encarceramento.
VALENTIM, Ricardo et al. 2022	De acordo com nossa análise, o modelo de previsão de casos de sífilis congênita alcançou consistentemente uma precisão média de 93% ou mais para todas as probabilidades testadas de um caso de EM não tratado levando a um caso de SC.
PILLAY, S et al. 2019	Dos 50 neonatos sintomáticos, 19 (38%) morreram. Vinte e oito mães (56%) não foram marcadas e, portanto, não receberam cuidados pré-natais. A maioria das mães (98%) foi tratada inadequadamente. As falhas relacionadas aos profissionais de saúde incluíram má notificação e rastreamento do parceiro, bem como falha na verificação da sorologia para sífilis após 32 semanas de gestação em mães que inicialmente testaram negativo. Trinta e quatro neonatos necessitam de internação em unidade de terapia intensiva.
CERQUEIRA, Luciane et al. 2017	A prevalência de sífilis em gestantes foi de 4,1% em 2012, 3,1% em 2013 e 5% em 2014, com notificação oficial de 15,6%, 25,0% e 48,1%, respectivamente. A incidência de sífilis congênita (SC) foi de 22/1.000 nascidos vivos (NV) em 2012; 17/1.000 NV em 2013 e 44,8/1.000 NV em 2014. A subnotificação de CS no período foi de 6,7%. A transmissão

	vertical ocorreu em 65,8% dos bebês de mães infectadas. Concluiu-se que, em 34,6% dos casos de SC, os títulos maternos de VDRL foram = 1/4.
PETERMAN, Thomas et al. 2019	Durante 1968-2015 houve 6.498 mortes atribuídas à sífilis; 4.149 homens e 2.349 mulheres. As mortes anuais por sífilis diminuíram de 586 em 1968 para 94 em 1984, depois estabilizaram para entre 24 e 46 desde 1998. Entre 1968 e 2015, a diminuição nas mortes anuais por sífilis cardiovascular (de 338 para 3) excedeu a diminuição nas mortes anuais por neurosífilis (de 191 a 33). As mortes por sífilis congênita (que não incluem natimortos) geralmente diminuem de 28 para 2 por ano. Um aumento na sífilis primária e secundária entre as mulheres no final da década de 1980 foi acompanhado por um aumento de 4 vezes nas mortes por sífilis congênita (de 9 em 1986 para 35 em 1990), mas não houve aumento subsequente nas mortes por sífilis entre as mulheres.
SLUTSKER, Jennifer et al. 2018	Nesse período, 578 casos de sífilis entre gestantes de 15 a 44 anos foram notificados ao DOHMH; um caso de sífilis congênita foi evitado ou não ocorreu em 510 (88,2%) dessas gestações e, em 68, ocorreu um caso de sífilis congênita (oito casos por 100.000 nascidos vivos). *Entre as 68 gestantes associadas a esses casos de sífilis congênita, 21 (30,9%) não receberam pré-natal oportuno (≥ 45 dias antes do parto). Entre as 47 gestantes que tiveram acesso oportuno ao pré-natal, quatro (8,5%) não realizaram o teste inicial de sífilis até < 45 dias antes do parto e 22 (46,8%) adquiriram sífilis após um teste inicial de sífilis não reagente.
WANG, Yajie et al. 2019	Os resultados da regressão logística multivariada demonstraram que a idade gestacional > 36 semanas no momento do diagnóstico da sífilis materna, títulos maternos mais elevados de reagina plasmática rápida (RPR) e títulos mais elevados do ensaio de aglutinação de partículas de <i>Treponema pallidum</i> (TPPA) são fatores de risco para sífilis congênita. Entre as mulheres com sífilis diagnosticada com idade gestacional > 36 semanas, três quartos eram mulheres migrantes

Fonte: elaborada pelos autores, 2022, a partir das bases de literatura.

DISCUSSÃO

A mortalidade por Sífilis Congênita (SC) é elevada em nossos achados, identificamos uma importante subestimação quando se analisa apenas a causa básica de morte.

Foram analisados artigos realizados e publicados em vários países, estados e cidades. Diversos artigos apresentaram os fatores predisponentes para mortalidade dos neonatos por SC, como o baixo peso e a prematuridade (<37 semanas), além da não realização da assistência pré-natal em no mínimo 10 consultas pelas mães. Nesse aspecto, todos os casos de SC devem ser vistos como uma falha do sistema público de saúde em oferecer uma assistência pré-natal de qualidade.

Um estudo realizado em Porto Velho, Rondônia, mostrou a importância da assistência pré-natal para diagnóstico de SC na maioria das gestantes, devido que mais da metade dos casos (51,2%) são diagnosticados no período de assistência pré-natal. Além disso, o estudo encontrou que a falha na detecção precoce da SC e tratamento inadequado ou falta de tratamento dos parceiros, são os possíveis obstáculos para a erradicação da mortalidade por sífilis congênita (MORAES, 2021).

Já um estudo realizado nos Estados Unidos, evidenciou a morbidade e mortalidade da SC durante o período de 1999 a 2013. Encontrou 342 (82%) natimortos, 70 (17%) mortes dentro de 28 dias após o parto (mortes neonatais) e 6 (2%) mortes entre 1 e 12 meses após o nascimento. Das 70 mortes neonatais, 29 ocorreram dentro de 1 dia após o nascimento, 23 ocorreram dentro de 2-7 dias após o nascimento e 18 ocorreram dentro de 8-27 dias após o nascimento. A taxa geral de letalidade foi de 6,5% (418 mortes em 6.383 casos SC), e a mortalidade neonatal total entre os casos SC relatados foi de 11,6 por 1.000 nascidos vivos (70 mortes neonatais por 6.041 nascidos vivos de SC). Nesse período, a maioria dos casos de SC (83%) ocorreu em mulheres negras e hispânicas (SU, et al., 2015).

O estudo apresentou as características maternas associadas ao risco de morbidade e mortalidade por SC, incluindo o número de consultas pré-natais, adequação do tratamento e títulos não treponêmicos. Mães com menos de 10 consultas durante o pré-natal são mais propensas a desenvolver morbidade ou neonatos mortos. Mães com tratamento inadequado ou não tratadas são mais propensas a apresentar morbidade ou morte do que mães que receberam tratamento adequado, penicilina apropriada para o estágio infeccioso, administrada ≥ 30 dias antes do parto. Além disso, mães com títulos $\geq 1:8$ são mais propensas a apresentar morbidade ou morte do que mães com títulos não treponema $\leq 1:4$ (SU, et al., 2015).

Estudo mostrou que a probabilidade de óbito em nascidos vivos por SC aumenta significativamente com a gravidade do parto prematuro e a gravidade do baixo peso ao nascer. A taxa de mortalidade neonatal de SC dos prematuros (idade gestacional <37 semanas) foi de 38,1 por 1000 nascidos vivos (58 mortes neonatais/1522 casos nascidos vivos de SC nascidos com <37 semanas de gestação). Entre os casos nascidos vivos de SC, os que apresentaram peso <2500 g ao nascimento, a taxa de mortalidade neonatal de SC foi de 35,2 por 1000 nascidos vivos (50 mortes neonatais/1419 casos nascidos vivos de SC nascidos com <2500 g ao nascimento) (SU, et al., 2015).

Por outro lado, uma revisão sistemática realizada em 31 países em desenvolvimento identificou os fatores de riscos para natimortos por sífilis congênita. Foi encontrado que a sífilis materna, corioamnionite, desnutrição materna, falta de assistência pré-natal, desvantagem socioeconômica materna e o analfabetismo materno, estão significativamente associados ao desfecho de natimortos por SC (DIORIO, et al. 2007).

Já um estudo realizado no sul da Etiópia evidenciou que os fatores associados para soroprevalência de sífilis entre as gestantes, estão significativamente associados a ser de residência rural, uso de álcool e múltiplos parceiros sexuais, gestantes com falhas na assistência do pré-natal, como início tardio, ausência de diagnóstico na gravidez e ausência de tratamento dos parceiros (ENBIALE, et al. 2021).

Na África do Sul, a letalidade por sífilis congênita é considerada um dos problemas enfrentados pelo sistema de saúde. As características clínicas de neonatos sintomáticos com sífilis congênita e os fatores modificáveis do paciente que contribuíram para a infecção, foram neonatos sintomáticos, mães que não receberam cuidados pré-natais, tratamento inadequado, má notificações e rastreamento do parceiro, bem como falha na verificação da sorologia para sífilis após 32 semanas de gestação em mães que inicialmente testaram negativo, escores de Apgar de 1 minuto e 5 minutos <5, falha dos serviços de planejamento familiar, e percepções e falta de conhecimento das mulheres superando o benefício perceptível do início (PILLAY, et al., 2019).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos, evidenciou que no período de 2010-2016, 578 casos de sífilis foram notificados entre gestantes de 15 a 44 anos no Departamento de Saúde e Higiene Mental de New York (DSHM), desses casos 510 (88,2%) das gestações foi evitado o caso de sífilis congênita e em 68 (11,8%), ocorreu um caso de sífilis congênita (oito casos por 100.000 nascidos vivos). Entre as 68 gestantes associadas a esses casos de sífilis congênita, 21

(30,9%) não receberam pré-natal oportuno (≥ 45 dias antes do parto). E as outras 47 gestantes tiveram acesso oportuno ao pré-natal, entretanto, 4 (8,5%) não realizaram o teste inicial de sífilis até < 45 dias antes do parto e 22 (46,8%) adquiriram sífilis após um teste inicial de sífilis não reagente (SLUTSKER, et al., 2018).

Em uma série temporal de dez anos no Brasil, apresentou aumento da incidência de sífilis congênita durante o período de 2009-2018. Foram registrados 32 óbitos, o que correspondeu a letalidade de 1,7 óbitos/100 casos de sífilis congênita. O perfil sociodemográfico das mulheres que tiveram filhos diagnosticados com SC revelou que estas são em sua maioria mulheres jovens, com idade média de 24 anos, 1648 (94,2%) declararam-se não brancas e 101 (5,8%) brancas, a maior parcela dessas mulheres 648 (42,8%) declararam ter até 8 anos de estudo, 1305 (80,2%) mães realizaram pelo menos uma consulta do pré-natal, porém mais da metade dessas mulheres, 941 (53,2%) tiveram seu diagnóstico somente durante o momento do parto/curetagem, não sendo garantido um diagnóstico em tempo oportuno (COSTA, et al., 2021).

A incidência de sífilis congênita aumentou entre 2009 e 2014 em Porto Velho, Rondônia, de 0,92 para 8,65 por 1.000 nascidos vivos. Das 157 gestantes (79,29%) que realizaram pré-natal, 119 (60,10%) foram diagnosticadas durante o pré-natal e 109 (55,1%) não foram tratadas adequadamente. Entre os neonatos, 99 (50%) eram do sexo feminino, 126 (63,64%) eram pardos, 153 (77,27%) eram assintomáticos ao nascimento e 129 (65,15%), todos foram tratados com penicilina G cristalina (MOREIRA, et al. 2017).

No Brasil, em 2020 a taxa de mortalidade por sífilis congênita foi de 6,5/100.000 nascidos vivos, 186 óbitos, resultado que aumentou nos últimos dez anos. O coeficiente de mortalidade infantil por sífilis passou de 3,5 óbitos por 100.000 nascidos vivos em 2010 para 6,4/100.000 nascidos vivos em 2020. E as unidades federativas com os maiores coeficientes de mortalidade por SC em menores de um ano por 100.000 nascidos vivos, em 2020, foram Rio de Janeiro (21,2), Amapá (19,5), Amazonas (15,5), Rondônia (14,8), Acre (12,3), Piauí (10,4), Mato Grosso (10,2), Sergipe (9,2), Pernambuco (7,5) e Pará (7,2) (MS, 2021).

Foi realizada uma análise da mortalidade fetal e infantil por SC notificada ao Sistema de Informação em Saúde de um Estado do Nordeste do Brasil durante o período de 2010 a 2014. Dos 414 casos notificados ao SIM como óbitos possivelmente causados por SC, 44 (10,6%) apresentavam SC como causa básica. A Taxa de Mortalidade Infantil de SC foi de 16,3 por 100.000 nascidos vivos, com uma subnotificação de óbitos de 89,4%. Óbitos perinatais e óbitos

fetais por SC representaram 87,7% e 73,9% do total de óbitos, respectivamente (CANTO, et al., 2019).

Um estudo realizado em Maceió, evidenciou a distribuição das mães com testagem para sífilis durante o parto/curetagem, 1796 (99,4%) casos realizaram testes não treponêmicos, sendo reagente em 1783 casos e com teste treponêmico em 580 (34,6%) casos. A maioria das gestantes e parcerias sexuais não fizeram tratamento para sífilis, impedindo a quebra da cadeia de transmissão vertical. A porcentagem de gestantes com tratamento adequado foi de 97 (5,6%) casos. A alta incidência de sífilis congênita em Maceió representa um desafio para a saúde pública e requer estratégias de melhoria no atendimento de pré-natal, a fim de diminuir as taxas de mortalidade por esta causa (COSTA, et al., 2021).

A triagem de sífilis pré-natal com testes no local e tratamento imediato mostrou ser custo-efetiva e relatada como benéfica na redução não apenas da ocorrência de natimortos, mas também da carga de doenças resultantes da sífilis congênita. Por isso, a incorporação rotineira desta intervenção em programas de cuidados pré-natais em países em desenvolvimento poderia reduzir significativamente as taxas de natimortos nesses ambientes (KHAN, et al., 2014).

A eliminação da SC é possível se o diagnóstico e o tratamento forem instituídos em tempo hábil. O tratamento adequado com penicilina benzatina é capaz de evitar 97% dos casos de transmissão vertical. O diagnóstico e o tratamento da sífilis são medidas de baixo custo que podem ser facilmente oferecidas em locais com menos recursos, o que pode facilitar o acesso das gestantes e seus parceiros ao diagnóstico e tratamento precoces, evitando assim até 26% de desfechos desfavoráveis. Baixo peso ao nascer, prematuridade, pneumonia, sepse precoce, hepatoesplenomegalia, alterações hematológicas, asfixia e anomalias congênitas podem aumentar o risco de morte perinatal por SC (MADEIRA, et al. 2016).

Estudo evidenciou uma redução na incidência de sífilis congênita clínica de 97% com detecção e tratamento de mulheres com sífilis ativa na gravidez com pelo menos 2,4 MU de penicilina. Os resultados das meta-análises sugerem que o tratamento com penicilina está associado a uma redução de 82% em natimortos, uma redução de 64% no parto prematuro e uma redução de 80% das mortes neonatais (BLENCOWE, et al., 2011).

Nosso principal achado nos traz como novidade que a falta da assistência ao pré-natal é o principal preditor de mortalidade por sífilis congênita, por ser o período onde é feito o rastreamento e diagnóstico de sífilis e orientações sobre receber o tratamento adequado, e as possíveis complicações da não adesão ao tratamento.

Portanto, os dados epidemiológicos são importantes para sensibilizar os gestores a definir a sífilis congênita como prioridade nas políticas públicas, pois essas observações ressaltam a importância do acesso precoce ao pré-natal, triagem de todas as gestantes para sífilis no primeiro trimestre e tratamento imediato e adequado da sífilis materna para prevenir morbidade e mortalidade infantil por SC. Além disso, é necessário uma oferta de serviços de saúde acessíveis, para que assim possa reduzir as taxas de natimortos, independentemente da causa real.

Limitação do estudo

Nossa revisão sistemática tem algumas limitações. Primeiro, o viés de seleção, devido que nossos critérios de seleção podem ter perdido alguns estudos. Em segundo lugar é o viés de publicação, porque até à data, apenas um número limitado de estudos sobre mortalidade por sífilis congênita foi publicado.

CONCLUSÃO

A mortalidade por sífilis congênita (SC) em neonatos aumentou nos últimos anos, principalmente por falta de assistência pré-natal. Portanto cabe aos gestores de saúde definir a sífilis como prioridade nas políticas públicas, conscientizando as gestantes quanto a importância do acompanhamento pré-natal para reduzir as taxas de mortalidade por estas anomalias.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Sífilis 2021. disponível em:https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/sifilis/boletim_sifilis_2021_internet.pdf/view. Acesso em: 8 sep. 2022.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/Aids. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006.
3. Fung W, Robles O. Effects of antenatal testing laws on infant mortality. *J Health Econ.* 2016 Jan;45:77-90. doi: 10.1016/j.jhealeco.2015.09.011. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26766426.
4. Moraes BQS, Feitosa AO, Wanderley RA, Machado MF. Trend analysis of clinical aspects of congenital syphilis in Brazil, 2009-2018. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Jul;67(7):991-996. doi: 10.1590/1806-9282.20210432. PMID: 34817512.
5. SIMONA DI MARIO et al. Risk Factors for Stillbirth in Developing Countries: A Systematic Review of the Literature. *Sexually Transmitted Diseases, July Supplement 2007, Vol. 34, No. 7, p.S11–S21.* DOI: 10.1097/01.olq.0000258130.07476.e3
6. Obure CD, Gaitan-Duarte H, Losada Saenz R, Gonzalez L, Angel-Muller E, Lavery M, Perez F. A comparative analysis of costs of single and dual rapid HIV and syphilis diagnostics: results from a randomised controlled trial in Colombia. *Sex Transm Infect.* 2017 Nov;93(7):482-486. doi: 10.1136/sextrans-2016-052961. Epub 2017 May 11. PMID: 28495681; PMCID: PMC5739853.
7. Gliddon HD, Peeling RW, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect.* 2017 Dec;93(S4):S3-S15. doi: 10.1136/sextrans-2016-053069. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28747410; PMCID: PMC6754342.
8. Rosa Maria Soares Madeira DominguesValeria SaracenZulmira Maria De Araújo HartzMaria Do Carmo Leal. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. *Rev Saúde Pública* 2013;47(1):147-57
9. Rêgo AS, Costa LC, Rodrigues LDS, Garcia RAS, Silva FMAM, D'êça Junior A, Rodrigues LDS. Congenital syphilis in Brazil: distribution of cases notified from 2009 to 2016. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Nov 25;53:e20200338. doi: 10.1590/0037-8682-0338-2020. PMID: 33263685; PMCID: PMC7723364.

10. DiOrío D, Kroeger K, Ross A. Social Vulnerability in Congenital Syphilis Case Mothers: Qualitative Assessment of Cases in Indiana, 2014 to 2016. *Sex Transm Dis.* 2018 Jul;45(7):447-451. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000783. PMID: 29465662; PMCID: PMC5995623.
11. Valentim RAM, Caldeira-Silva GJP, da Silva RD, Albuquerque GA, de Andrade IGM, Sales-Moioli AIL, Pinto TKB, Miranda AE, Galvão-Lima LJ, Cruz AS, Barros DMS, Rodrigues AGCDR. Stochastic Petri net model describing the relationship between reported maternal and congenital syphilis cases in Brazil. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022 Feb 15;22(1):40. doi: 10.1186/s12911-022-01773-1. Erratum in: *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022 Mar 25;22(1):74. PMID: 35168629; PMCID: PMC8845404.
12. Pillay S, Tooke LJ. Symptomatic congenital syphilis in a tertiary neonatal unit in Cape Town, South Africa: High morbidity and mortality in a preventable disease. *S Afr Med J.* 2019 Aug 28;109(9):652-658. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13817. PMID: 31635589.
13. Luciane Rodrigues Pedreira de Cerqueira Denise L. M. Monteiro Stella R. Taquette Nádia C. P. Rodrigues Alexandre J. B. Trajano Flavio Monteiro de Souza Bianca De Melo Araújo et al. The magnitude of syphilis: from prevalence to vertical transmission. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2017;59:e78. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201759078>
14. Peterman TA, Kidd SE. Trends in Deaths Due to Syphilis, United States, 1968-2015. *Sex Transm Dis.* 2019 Jan;46(1):37-40. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000899. PMID: 30044338; PMCID: PMC6743072.
15. Su JR, Brooks LC, Davis DW, Torrone EA, Weinstock HS, Kamb ML. Congenital syphilis: trends in mortality and morbidity in the United States, 1999 through 2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):381.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.007. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26470826; PMCID: PMC6463496.
16. Slutsker JS, Hennessy RR, Schillinger JA. Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases - New York City, 2010-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Oct 5;67(39):1088-1093. doi: 10.15585/mmwr.mm6739a3. PMID: 30286056; PMCID: PMC6171893.
17. Canto SVE, Leite Araújo MA, Miranda AE, Cardoso ARP, Almeida RLF. Fetal and infant mortality of congenital syphilis reported to the Health Information System. *PLoS One.* 2019 Jan 4;14(1):e0209906. doi: 10.1371/journal.pone.0209906. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Mar 19;14(3):e0213214. PMID: 30608958; PMCID: PMC6319744.
18. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health.* 2011 Apr 13;11 Suppl 3(Suppl 3):S9. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S9. PMID: 21501460; PMCID: PMC3231915.

19. Enbiale M, Getie A, Haile F, Tekabe B, Misekir D. Magnitude of syphilis sero-status and associated factors among pregnant women attending antenatal care in Jinka town public health facilities, Southern Ethiopia, 2020. *PLoS One*. 2021 Sep 10;16(9):e0257290. doi: 10.1371/journal.pone.0257290. PMID: 34506600; PMCID: PMC8432762.
20. Wang Y, Wu M, Gong X, Zhao L, Zhao J, Zhu C, Gong C. Risk Factors for Congenital Syphilis Transmitted from Mother to Infant - Suzhou, China, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Mar 15;68(10):247-250. doi: 10.15585/mmwr.mm6810a4. PMID: 30870407; PMCID: PMC6421965.
21. Marco De Santis, Carmen De Luca, Ilenia Mappa, Terryann Spagnuolo, Angelo Licameli, Gianluca Straface, Giovanni Scambia. Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management. *Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2012, Article ID 430585, 5 pages* doi:10.1155/2012/430585.
22. James G. Kahn, Aliya Jiwani, Gabriela B. Gomez, Sarah J. Hawkes, Harrell W. Chesson, Nathalie Broutet, Mary L. Kamb, Lori M. Newman. The Cost and Cost-Effectiveness of Scaling up Screening and Treatment of Syphilis in Pregnancy: A Model. *PLOS ONE* January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e87510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087510>
23. Kátia Fernanda Alves Moreira, Davisson Michetti de Oliveira, Lucas Noronha de Alencar, Daniela Ferreira Borba Cavalcante, Aldrin de Sousa Pinheiro, Nathalia Halax Orfão. Perfil dos casos notificados de sífilis congênita. *Cogitare Enferm*. 2017;2(22). <http://doi.org/10.5380/ce.v22i2.48949>
24. Costa, L. J. S. D.; Lúcio, I. M. L.. Neves, S. J. F. Trindade, R. F. C. Vieira, A. C. S.. Gonçalves, P. A.. Lucena, T. S. De Incidence and Mortality of Congenital Syphilis: A time series study. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 10, n. 5, p. e37110515042, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.15042. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15042>. Acesso em: 8 sep. 2022.
25. Rosa Maria Soares Madeira, Domingues Maria do Carmo Leal. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 32 (6) • 2016 • <https://doi.org/10.1590/0102-311X00082415>
26. Ministério da Saúde (BR). Infecção pelo HIV e Aids, Hepatites Virais, Sífilis Adquirida e em Gestantes, Sífilis Congênita In: Guia de vigilância em saúde: volume único. 2a ed. Brasília, DF: MS; 2017. Capítulo 4; 242-85 p.
27. Silva HC, Sousa TO, Sakae TM. Incidência de sífilis congênita no estado de Santa Catarina no ano de 2012. *Arq Catarin Med*. 2017;46:15-25.

28. MAGALHÃES, D.M.S.; et al. A sífilis na gestação e sua influência na morbimortalidade materno-infantil. *Comunicação em Ciências da Saúde*, Brasília, p. 543-554, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/sifilis_gestacao.pdf. Acesso em: 28 jan. 2021.
29. Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital syphilis: a discussion of epidemiology, diagnosis, management, and nurses' role in early identification and treatment. *Adv Neonatal Care*. 2018;18:438-45. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000534>
30. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:352-63. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1052>
31. Ministério da Saúde (BR). Sífilis: 2021. *Bol Epidemiol*.2021 out. [acesso em 07 jun.2022]; Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2021>
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico: Sífilis*. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2020/outubro/29/BoletimSfilis2020especial.pdf>