

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CARLA BARONI CUNHA

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS
E CLÍNICOS ASSOCIADOS À SÍFILIS EM PARTURIENTES
COM RECÉM- NASCIDOS PREMATUROS: UM ESTUDO
DE CASO-CONTROLE**

VITÓRIA
2016

CARLA BARONI CUNHA

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS
E CLÍNICOS ASSOCIADOS À SÍFILIS EM PARTURIENTES
COM RECÉM- NASCIDOS PREMATUROS: UM ESTUDO
DE CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Dr^a. Angélica Espinosa Miranda

Co-orientador: Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues

VITÓRIA

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal
do Espírito Santo, ES, Brasil)

C972f Cunha, Carla Baroni, 1970 -
FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS E
CLÍNICOS ASSOCIADOS À SÍFILIS EM PARTURIENTES COM
RECÉM- NASCIDOS PREMATUROS: UM ESTUDO DE CASO-
CONTROLE / Carla Baroni Cunha – 2016.
83 f. : il.

Orientador: Angélica Espinosa Miranda.
Coorientador: Rodrigo Ribeiro Rodrigues.

Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Sífilis. 2. Parturiente. 3. Trabalho de Parto Prematuro.
4. Prematuro. I. Miranda, Angélica Espinosa. II. Rodrigues, Rodrigo
Ribeiro. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de
Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



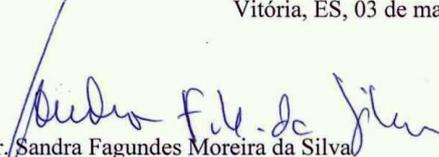
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A mestranda CARLA BARONI CUNHA apresentou a dissertação intitulada “FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS E CLÍNICOS ASSOCIADOS À SÍFILIS EM PARTURIENTES COM RECÉM- NASCIDOS PREMATUROS: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu () **aprovar** () **reprovar** a dissertação para habilitar a bióloga CARLA BARONI CUNHA a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 03 de maio de 2016


Dr. Sandra Fagundes Moreira da Silva
(Membro Externo)


Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
(Membro Interno)


Prof. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
(Orientadora)


Pro. Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues
(Coorientador)

A todos que amo, em especial, *IN MEMORIAM* à amiga querida **Elenice Moreira Lemos** e à madrinha **Gecy Novaes de Melo** que sempre estiveram presentes me incentivando.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo que eu vivi, pelos bons momentos que me fizeram celebrar a vida, e pelos momentos difíceis que me fizeram crescer.

Aos meus pais, Roberto Maurício da Cunha e Ádila Maria Baroni Cunha, estes dois são meus amores, meu suporte, minha base, minha vida.

À minha irmã, Debórah Baroni Cunha Ferreira, e meu cunhado, José Alberto Ferreira, por todo apoio em todos os momentos.

Às minhas sobrinhas, Marina Cunha Ferreira e Carolina Cunha Ferreira, a cada uma, meu amor incondicional.

Às madrinhas, Maria Lídia Campos Amorim e Gecy Novaes de Melo (*in memoriam*) pelo incentivo e carinho sempre.

À Dr^a. Angélica Espinosa Barbosa Miranda, por toda orientação, pelo aprendizado, e pelo exemplo admirável de mulher que se desdobra em multitarefas.

Ao Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues por me acolher no Núcleo de Doenças Infecciosas, pela confiança e parceria durante todos esses 18 anos de trabalho.

Ao Dr. Crispim Cerutti Junior por participar da minha banca avaliadora, pelas palavras gentis, pelas correções, sugestões e comentários que tanto contribuíram para esta dissertação.

À Dra. Sandra Fagundes Moreira da Silva meu agradecimento vai muito além das suas contribuições como membro da banca avaliadora desta dissertação, ele é também, por toda a sua confiança em meu trabalho e pela luta constante na manutenção do nosso serviço.

A todas as parturientes que concordaram em participar do projeto.

A toda equipe de profissionais do HUCAM envolvidos diretamente e indiretamente com este estudo que, sem a participação de cada um deles em suas respectivas atribuições, não seria realizável.

À Wayna Stringari e Simone Azevedo por auxiliarem nas questões administrativas da pós-graduação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação por nos guiarem na busca do conhecimento e por compartilhar suas experiências.

À Capes pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao Dr. Reynaldo Dietze pelo apoio e por seu empenho em me manter por todos estes anos nesta instituição.

A todos os funcionários do NDI por todo carinho e atenção.

Às amigas Roseane Custódio e Aryane Fernandes por sempre estarem prontas a me ajudar e com um sorriso no rosto.

Às amigas de turma: Bruna Mendonça, Lays Volpini e Lilian Lavagnoli, companheiras nas dificuldades, e pacientes frente às minhas limitações.

Aos amigos amados do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular: Carlos Fantecelle, Flávia Silva, Lorenzo Stringari, Luana Thomé, Luciana Covre, Naira Nunes e Vivian de Oliveira por estarem sempre ao meu lado ajudando, fosse com a rotina do laboratório, fosse com as dificuldades referentes à dissertação ou nos momentos de desânimo e cansaço.

Ao amigo Dr. Daniel Cláudio de Oliveira Gomes e todos os seus alunos queridos (Caio Salgado, Emmanuel Loss, Estevão Barcelos, Glênia Daros, Régia Ferreira, Renan Garcia) que com muito carinho sempre estavam prontos a me incentivar e alegrar.

À Luciana Bueno de Freitas Santolin e Rodolfo Cola Santolin, amigos amados que sempre estiveram ao meu lado me apoiando e ajudando desde o momento que recebi a notícia da aprovação no processo seletivo.

À Suely Gomes e Juliana Carnielli pela amizade e incentivo.

À D.Odete Kapisch Rocon que com tanto carinho cuida da minha casa e de mim.

À Dra. Ana Rita Novaes e Núbia Silva Maciel de Oliveira porque sem a acupuntura seria impossível ficar tantas horas em frente de um computador digitando sem que minhas mãos não adormecessem, além de tantos outros benefícios físicos e mentais.

Ao querido Marcus Vinícius Leonel da Silva por seu olhar crítico e assertivo.

Ao amigo Thiago Nascimento do Prado por reanalisar todos os meus resultados com paciência e bom humor.

Ao amigo Sandro Pinheiro Melim por me apoiar e incentivar sempre, mesmo à distância.

Às minhas amigas do coração Fabíola Ribeiro, Liliana Barros, Renata Lyrio, Solange Vinhas, Tatiana Có e Valéria Cabral pela amizade, ajuda, carinho, e colo em todos os momentos.

À minha amiga e irmã de coração Elenice Moreira Lemos (*in memoriam*), meu muito obrigada por todo incentivo, por todos os conselhos, por toda amizade, por todo exemplo de luta pela vida.

SIGLAS E ABREVIATURAS

AD - *Anno Domini* – (Ano do Senhor = a partir do nascimento de Cristo)

BC – Before Christ (Antes de Cristo)

C – Citosina

CD - cluster of differentiation (Grupamento de Diferenciação)

CDC- Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DFA-TP – Direct Fluorescent Antibody test for *T. pallidum* (Teste direto de Anticorpos Fluorescentes para *T. pallidum*)

DNA – Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxiribonucléico)

DP – Desvio Padrão

DST – Doença Sexualmente Transmissível

EIA – Enzyme Immunoassay (Imunoensaio Enzimático)

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Teste Imunoenzimático)

EQL – Ensaio Imunológico com revelação Quimioluminescente

ES – Estado do Espírito Santo

Et al.– *et alii*, do latim: e colegas

EUA – Estados Unidos da América

FTA-ABS – Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed (Teste de Absorção de Anticorpos Treponêmico Fluorescente)

g - grama

G – Guanina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

HSH – Homens que fazem Sexo com Homens

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IC – Intervalo de Confiança

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis

kb – kilo (quilo) bases

kDa – kilo (quilo) Dalton

LA – Líquido Amniótico

mL - mililitro

MS – Ministério da Saúde

NDI – Núcleo de Doenças Infecciosas

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

ORF - Open Reading Frames (Fase de Leitura Aberta)

p - probabilidade

pb – pares de bases

PCR - Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)

RN – Recém-nascido

RPR – Rapid Plasma Reagin (Reagina Plasmática Rápida)

SC – Sífilis Congênita

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SPSS – Statistical Package for Social Sciences (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNP – Teste Não Treponêmico

TPHA – *Treponema pallidum* Haemagglutination Assay (Hemaglutinação de Anticorpos para *T. pallidum*)

TpN – *Treponema pallidum* Nichols

tp – *Treponema pallidum pallidum*

TR – Teste Rápido

TRUST - Tolidine Red Unheated Serum Test (Teste do vermelho de toluidina com soro não aquecido)

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

VDRL – Veneral Disease Research Laboratory (Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea)

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

yBP - years Before Present (anos Antes do Presente = ou anos atrás)

µm – micrômetro

ÍNDICE DE ANEXOS

| | | |
|---------|--|--------|
| Anexo 1 | TCLE | Pag 75 |
| Anexo 2 | Questionário | Pag 76 |
| Anexo 3 | CEP | Pag 79 |
| Anexo 4 | Resumo das manifestações clínicas da sífilis adquirida | Pag 81 |
| Anexo 5 | Resumo das manifestações clínicas da sífilis congênita | Pag 82 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|----------|--|--------|
| Figura 1 | <i>Treponema pallidum</i> visto por microscopia de campo escuro | Pag 21 |
| Figura 2 | Ilustração morfológica do <i>T. pallidum</i> | Pag 22 |
| Figura 3 | Cromossoma circular do <i>T. pallidum</i> | Pag 23 |
| Figura 4 | Mapa das Treponematoses Pré-Colombianas | Pag 26 |
| Figura 5 | Positividade para sífilis nos atendimentos pré-natais reportados pelos países para a Organização Mundial da Saúde. | Pag 27 |
| Figura 6 | Fluxograma para manejo da sífilis utilizando teste rápido com teste não treponêmico confirmatório. | Pag 41 |
| Figura 7 | Fluxograma para manejo da sífilis utilizando teste não treponêmico com teste rápido confirmatório. | Pag 41 |
| Figura 8 | Fluxograma para manejo da sífilis utilizando apenas teste rápido. | Pag 42 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | | |
|----------|--|--------|
| Tabela 1 | Sífilis em parto pré-termo | Pag 31 |
| Tabela 2 | Dados sociodemográficos e comportamentais das parturientes | Pag 56 |
| Tabela 3 | Dados clínicos das parturientes e seus recém-nascidos | Pag 58 |
| Tabela 4 | Análise multivariada entre sífilis na gestação com fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos das parturientes. | Pag 59 |

RESUMO

Introdução: A sífilis continua sendo um importante problema de saúde pública. Estima-se que dois milhões de grávidas são infectadas anualmente em todo mundo. O tratamento inadequado, ou o não tratamento, pode apresentar vários efeitos adversos como a prematuridade, o baixo peso ao nascer, a perda precoce do feto ou o óbito neonatal. **Objetivo:** Avaliar fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos associados à sífilis em parturientes com recém-nascidos prematuros. **Métodos:** Estudo epidemiológico observacional retrospectivo do tipo caso-controle realizado entre junho de 2012 e junho de 2013. Um total de 404 parturientes em parto prematuro foram atendidas no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, em Vitória/ES. Destas 404 parturientes, 16 foram diagnosticadas como positivas para sífilis (caso) e 388 foram negativas. Destas últimas, 64 foram selecionadas, usando o critério de similaridade pela idade e município de residência a fim de que os grupos fossem semelhantes, para compor o grupo controle. **Resultados:** A média de idade materna foi de 24,01 anos (DP=7,36). Das gestantes positivas para sífilis, 87,5% possuíam escolaridade igual ou inferior a oito anos de estudo ($p=0,005$); 68,8% eram solteiras ($p= 0,009$); em 56,3% a primeira relação sexual ocorreu entre os 14 e os 17 anos ($p= 0,042$); 81,2% dos fetos nasceram vivos ($p=0,052$); 75,0% pesaram entre 1500 e 2499g ($p= 0,006$); e, em 37,5% o líquido amniótico continha mecônio ($p= 0,003$). Para o grupo controle, foram obtidos os seguintes dados: 51,6% possuíam escolaridade maior que oito anos de estudo; 68,8% eram casadas; em 53,1% das gestantes, a primeira relação sexual ocorreu entre os 14 e os 17 anos; 96,9% dos fetos nasceram vivos; 35,9% pesaram menos de 1500g; e 93,8% das parturientes não apresentaram mecônio no líquido amniótico. Após análise multivariada, apenas a presença de mecônio no líquido amniótico apresentou significância estatística [OR 7,9 (IC 95%: 1,30 - 47,98) $p=0,025$] para sífilis em gestantes com parto prematuro. **Conclusão:** Este estudo encontrou associação entre a presença de mecônio em líquido amniótico e sífilis em casos de partos prematuros atendidos no HUCAM. Além disso, é importante enfatizar a realização de triagem para sífilis na rotina pré-natal, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil, principalmente em casos de prematuridade.

Palavras-chaves: Sífilis, Parturiente, Parto Pré-termo, Recém-nascido prematuro.

ABSTRACT

Background: Syphilis remains an important public health problem. It is estimated that 2 million pregnant women are infected annually worldwide. Inadequate or lack of a treatment may have serious adverse outcomes such as prematurity, low birth weight, early pregnancy loss or neonatal death. **Objective:** To evaluate sociodemographic, behavioral and clinical factors for syphilis in pregnant women with premature newborns. **Methods:** A case-control study was carried out between June 2012 and June 2013. A total of 404 pregnant women in preterm birth were attended at University Hospital Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) in Vitória/ES. Out of these 404 parturient women, 16 were diagnosed as positive for syphilis (cases), and 388 were negative for syphilis, and out of these, 64 were selected using the criteria of similarity by age and city of residence in order to make similar groups. **Results:** The maternal mean age was 24.01 years (SD = 7.36). Among the pregnant women tested positive for syphilis, 87.5% had eight or less years of study ($p = 0.005$); 68.8% were single ($p = 0.009$); 56.3% had the first sexual intercourse between 14 and 17 years old ($p = 0.042$); 81.2% of the fetuses were born alive ($p = 0.052$); 75.0% weighed between 1500 and 2499g ($p = 0.006$); and 37.5% of the pregnant women had meconium in the amniotic fluid ($p = 0.003$). For the control group, 51.6% had eight or more years of study; 68.8% were married; 53.1% had the first sexual intercourse between 14 and 17 years old; 96.9% of the fetuses were born alive; 35.9% weighed less than 1500g; and 93.8% of the pregnant women had amniotic fluid without meconium. Multivariate analysis showed significant association of syphilis with the presence of meconium in the amniotic fluid [OR 7.9 (95% CI: 1.30 - 47.98) $p=0.025$] for preterm birth. **Conclusions:** This study showed an association between the presence of meconium in the amniotic fluid and syphilis in cases of premature births attended at HUCAM. Furthermore, it should be emphasized the necessity of screening for syphilis in antenatal care, as recommended by the Health Ministry of Brazil, especially in cases of preterm delivery.

Keywords: Syphilis, Parturient, Preterm Delivery, Premature Newborn.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 22 |
| 2.1 Agente Etiológico | 22 |
| 2.2 Epidemiologia | 25 |
| 2.3 Transmissão..... | 32 |
| 2.4 Manifestações Clínicas | 33 |
| 2.4.1 Sífilis na Gestação e Sífilis Adquirida | 33 |
| 2.4.2 Sífilis Congênita | 37 |
| 2.5 Diagnóstico Laboratorial..... | 38 |
| 2.5.1 Diagnóstico de Sífilis na Gestante e Sífilis Adquirida..... | 38 |
| 2.5.2 Diagnóstico de Sífilis Congênita..... | 43 |
| 2.6 Tratamento | 44 |
| 2.7 Prevenção e Controle | 44 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 47 |
| 4 OBJETIVO | 49 |
| 5 METODOLOGIA..... | 51 |
| 5.1 Tipo de Estudo..... | 51 |
| 5.2 População Estudada | 51 |
| 5.3 Coleta das Amostras..... | 53 |
| 5.4 Aspectos Éticos..... | 54 |
| 5.5 Análise Estatística | 54 |
| 6 RESULTADOS | 56 |
| 7 DISCUSSÃO | 62 |
| 8 CONCLUSÃO..... | 67 |
| 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 69 |
| 10 ANEXOS | 76 |
| ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO | 76 |
| ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO APLICADO..... | 77 |
| ANEXO 3 - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 80 |
| ANEXO 4 - Resumo das manifestações clínicas da sífilis na gestante e adquirida. | 82 |
| ANEXO 5 - Resumo das manifestações clínicas da sífilis congênita..... | 83 |

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é doença infecto-contagiosa, conhecida desde o século XV, transmitida por via sexual (sífilis adquirida) e verticalmente durante a gestação (sífilis congênita). (ROBERTO et al., 2009; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Seu agente etiológico, o *Treponema pallidum*, apesar de descrito há mais de 100 anos e combatido desde 1943 pela penicilina, droga mais eficaz para este propósito, continua sendo um problema de saúde pública importante (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A sífilis é um problema global, com uma estimativa de 12 milhões de pessoas infectadas a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Caracteriza-se por períodos de atividade e latência, pelo acometimento sistêmico disseminado e pela evolução para complicações graves em parte dos pacientes que não foram tratados ou que foram tratados inadequadamente (BROWN; FRANK, 2003; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A sífilis congênita (SC) é uma consequência da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante para seu feto durante a gravidez. Resulta em desfechos adversos graves em até 80% dos casos, assim como sintomas e sinais clássicos da infecção por *T. pallidum* no infante em 20% dos casos. Estima-se afetar mais de 1 milhão de grávidas por ano, apesar da existência de testes de diagnósticos simples, medidas de prevenção eficazes e opções de tratamento barato (FENTON et al., 2008; HAWKES et al., 2011).

Dados históricos e atuais sugerem que, quando não tratada durante a gravidez, a sífilis pode causar aborto tardio (após 16 semanas) ou natimortalidade em 25% dos casos, prematuridade e baixo peso ao nascer em 13%, e morte neonatal em 11%. Na sífilis congênita precoce, a grande maioria dos recém-nascidos apresenta-se com baixo peso (inferior a 2500g), devido principalmente à prematuridade. O parto prematuro entre 30 e 36 semanas de gestação é muito frequente nos conceptos portadores de SC (SCHMID, 2004; HAWKES et al., 2011).

O Ministério da Saúde do Brasil (MS Brasil) relata que, em mulheres não tratadas, a transmissão vertical da sífilis é de 70% a 100% nas fases primária e secundária da doença, e que a SC apresenta elevada mortalidade, podendo chegar a 40% das crianças infectadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014). O Brasil está entre os 15 países do mundo considerados de alta prioridade para o controle da SC por causa do tamanho de sua população e da sua taxa de prevalência de sífilis em gestante (DOMINGUES et al., 2014).

No Brasil em 2012, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 5,8/1.000 nascidos vivos e a taxa de incidência de SC foi de 3,9/1.000 nascidos vivos. Em 2013, foram registrados no SINAN, 21.382 casos de sífilis em gestantes, com taxa de detecção de 7,4/1.000 nascidos vivos. Neste mesmo ano, foram notificados 13.705 casos de sífilis em menores de um ano de idade no país, com taxa de incidência de 4,7/1.000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014).

Em 2014, dados preliminares, apresentados em nota informativa do MS Brasil, apontam um total de 28.226 casos em gestantes, com taxa de detecção de 9,7/1.000 nascidos vivos. Além desta taxa é observada uma subnotificação de 50% dos casos estimados (MS BRASIL, 2016).

No Estado do Espírito Santo foram notificados 551 casos de gestantes com sífilis em 2012, aumentando para 746 em 2014. Devido ao aumento dos casos de sífilis em gestantes, o número de casos de SC tem aumentado nestes últimos anos. Ocorreu um aumento de 35% no número de casos de SC, comparando o ano de 2012 com 320 casos novos, e o ano de 2014 quando ocorreram 434 casos, com taxa de incidência de 7,7/1.000 nascidos vivos (MOREIRA-SILVA, 2014).

Estudos regionais demonstraram uma soroprevalência de 0,9%, 1,6% e 0,4% nas gestantes dos Estados de Sergipe, Paraná, e na cidade de Vitória/ES respectivamente (INAGAKI et al., 2009; VISSOCI REICHE et al., 2000; MIRANDA et al., 2009).

Por serem poucos os estudos sobre sífilis e prematuridade em nosso meio e para contribuir com geração de novos dados epidemiológicos, este estudo foi planejado para avaliar fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos associados à sífilis em parturientes com recém-nascidos prematuros.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Agente Etiológico

O *Treponema pallidum pallidum* (Figura 1) é o agente causador da sífilis. Em Berlim, no ano de 1905, Fritz Richard Schaudinn, zoólogo, e Paul Erich Hoffman, dermatologista, demonstraram a presença de espiroquetas em fluido de lesão de sífilis secundária, corado pelo método de Giemsa. Eles a denominaram de *Spirochaetta pallida* por apresentarem baixa afinidade pelo corante. Posteriormente a bactéria passou a se chamar *Treponema pallidum* (SINGH; ROMANOWSKI, 1999).



Figura 1: *Treponema pallidum* visto por microscopia de campo escuro

Fonte: <http://www.japantimes.co.jp/news/2008/10/21/national/syphilis-cases-on-rise-mainly-affecting-males/#.VfA-PdJViko>

Sua classificação científica é:

Reino: Bacteria

Filo: Spirochaetae

Classe: Spirochaetes

Ordem: Spirochaetales

Família: Spirochaetaceae

Gênero: *Treponema*

Espécie: *Treponema pallidum*

Sub-espécies consideradas patogênicas:

***Treponema pallidum pallidum* (agente causador da Sífilis epidêmica)**

Treponema pallidum pertenue (agente causador da Boubá)

Treponema pallidum carateum (agente causador da Pinta)

Treponema pallidum endemicum (causador de Bejel / Sífilis endêmica)

O *T. pallidum* é uma bactéria gram-negativa de formato helicoidal com 10 a 20 voltas (Figura 2), medindo cerca de 6 a 20 μm de comprimento e 0,10 a 0,18 μm de diâmetro. Em microscopia eletrônica, observa-se que ele possui um corpo procariótico envolvido por duas estruturas membranosas (membrana citoplasmática e membrana externa), entre as quais se enrola um filamento helicoidal de estrutura fibrilar inserido em grânulos citoplasmáticos nas extremidades do microrganismo, denominado filamento axial (ou endoflagelo), que é responsável por sua locomoção (NORRIS, 1993).

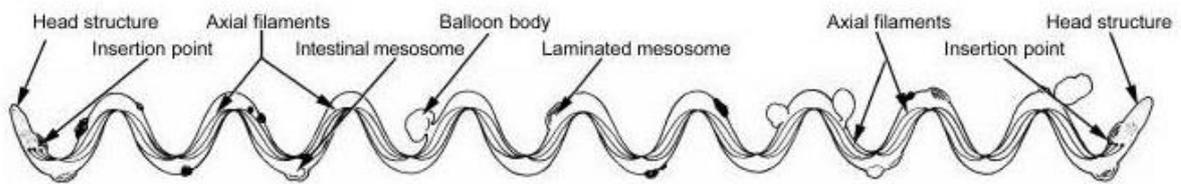


Figura 2: Ilustração morfológica de um *T. pallidum*

(Fonte: <http://www.ppdictionary.com/bacteria/bwum/pallidum.htm>)

O *T. pallidum* é um microrganismo que é patógeno obrigatório humano e que não pode ser cultivado continuamente *in vitro* (FRASER, 1998). A maior parte do conhecimento sobre a fisiologia, o metabolismo e a estrutura antigênica advém de estudos realizados com a cepa Nichols, mantida em coelhos desde 1912 (SINGH; ROMANOWSKI, 1999).

A membrana externa do *T. pallidum* contém poucas proteínas e é composta predominantemente por lipídeos. Esta característica reduz o número de alvos antigênicos, que são reconhecidos por anticorpos ou células imunitárias do hospedeiro. Esta baixa expressão dificulta o desenvolvimento de testes sorológicos e de vacinas. Sabe-se também que os efeitos inflamatórios provocados pelo *T. pallidum* são mediados principalmente por certas lipoproteínas de membrana (por exemplo, TpN47, TpN17, e TpN15), sendo a TpN47 altamente imunogênica, ativando as células endoteliais. Já as TpN17 e TpN15 induzem respostas de anticorpos (SEÑA; WHITE; SPARLING, 2010; SINGH; ROMANOWSKI, 1999).

Segundo estudos realizados, algumas proteínas da membrana do *T. pallidum* e várias hemolisinas têm sido imputadas como potenciais fatores associados à virulência desse agente (FRASER et al., 1998; WEINSTOCK et al., 1998).

A análise do genoma do *T. pallidum* revela uma notável ausência de capacidade metabólica. Seus genes codificam enzimas envolvidas na glicólise, mas que não tem enzimas relacionadas ao ciclo do ácido tricarboxílico, nem ao sistema de transporte de elétrons. Da mesma forma, falta-lhe a maioria dos genes associados com a síntese de nucleótidos, aminoácidos e lipídeos. Entretanto o genoma codifica múltiplas proteínas de transporte, o que indica que este microrganismo depende fortemente da obtenção destes compostos a partir do seu hospedeiro humano (HO; LUKEHART, 2011).

2.2 Epidemiologia

Inicialmente, os termos utilizados para sífilis eram: Grande Pox, *lues venereum* (doença venérea), *morbus gallicus* (doença francesa), doença italiana, espanhola, alemã ou polonesa, mas o nome que se tornou parte da linguagem cotidiana foi sífilis. Acredita-se que Hieronymus Fracastorius, em 1530, foi o primeiro a cunhar o termo "sífilis", derivado de um pastor chamado Syphilus, que descreveu a doença em seu poema *Syphilis Sive Morbus Gallicus*, que significa "A Sífilis ou a Doença Francesa" (SINGH; ROMANOWSKI, 1999).

A origem da sífilis é controversa. Atualmente existem três teorias ou hipóteses que tentam elucidar sua origem: Teoria Colombiana, Teoria Pré-Colombiana e Teoria Unitarista.

A primeira das hipóteses pressupõe que a sífilis era endêmica no Novo Mundo e foi trazida para a Europa em 1493 por navio vindo das ilhas do Caribe. Esta hipótese é chamada de Teoria Colombiana, uma das mais populares, e que afirma que os primeiros casos vieram das Américas e se espalharam pela Europa por intermédio dos marinheiros de Colombo (ANTERIC et al., 2014; MAYS; CRANE-KRAMER; BAYLISS, 2003). Esta teoria ganhou apoio por meio de antigos relatos etnográficos de tratamento da sífilis com plantas nativas do Novo Mundo (ANTAL; LUKEHART; MEHEUS, 2002) e pela ocorrência em Nápoles da primeira epidemia de sífilis

registrada em 1494, após o retorno de Colombo do Novo Mundo (FENTON et al., 2008).

A segunda teoria, a Pré-Colombiana, assume que a sífilis estava presente primeiro na África e de lá foi trazida pelos escravos para a Espanha e Portugal anteriormente às expedições de Colombo (SINGH; ROMANOWSKI, 1999; ANTERIC et al., 2014). Esta teoria argumenta que as doenças treponêmicas Sífilis (*T. pallidum pallidum*), Sífilis endêmica ou Bejel (*T. pallidum endemicum*), Boubá (*T. pallidum pertenue*) e Pinta (*T. pallidum carateum*) estavam presentes em todo o Novo Mundo, bem como no Velho Mundo, em tempos Pré-Colombianos, mas foi diagnosticada como hanseníase (lepra venérea) na Europa. Já alguns outros estudos propõem que um treponema originando sífilis venérea surgiu cerca de 5.000yBP (anos antes do presente) no sudoeste da Ásia e depois se espalhou para a Europa e para o resto do mundo (DE MELO et al., 2010).

Uma terceira hipótese, a teoria Unitarista, defendida por paleontopatologistas, afirma que as treponematoses tiveram uma distribuição mundial (Figura 4), onde cada grupo social tinha o tipo de treponematose favorável às suas condições geográficas, climáticas e seu estágio de desenvolvimento cultural. Assim, de acordo com essa hipótese, boubá, bejel, pinta e sífilis são vistas como respostas adaptativas do *T. pallidum* a peculiaridades do ambiente, da cultura e do contato com outras populações (DE MELO et al., 2010).

A análise paleopatológica de um esqueleto datado de 1400 a 1500AD na Virgínia/EUA revelou marcadores esqueléticos semelhantes aos descritos em um caso clínico de sífilis congênita confirmado pela reação de Wasserman. Os restos mortais desta pessoa foram examinados macroscopicamente e radiograficamente, e foram realizados diagnósticos diferenciais, eliminando outras patologias, ou mesmo trauma. Esta descoberta recente corrobora com a teoria da origem Pré-Colombiana da sífilis (ORTNER, 2011).

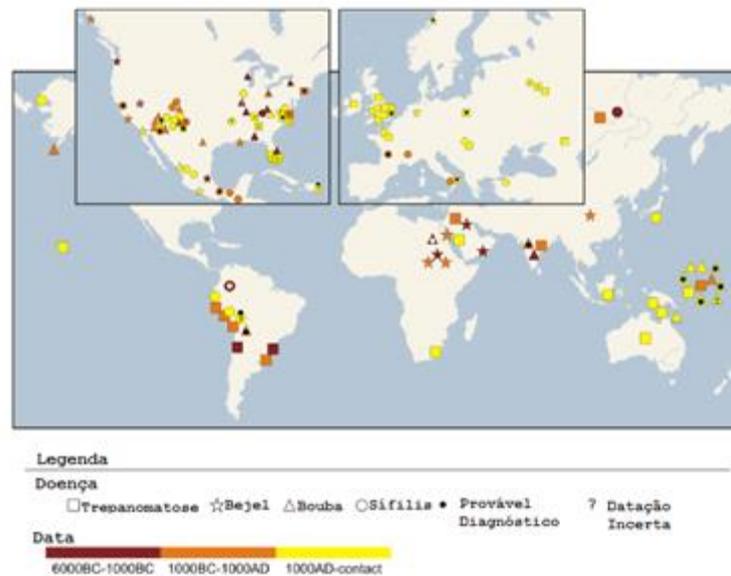


Figura 4: Mapa das Treponematoses Pré-Colombianas. Distribuição temporal e geográfica das evidências ósseas de diferentes tipos de treponematoses. (Adaptado:DE MELO et al., 2010).

Conforme podemos observar, independentemente da teoria de sua origem, a sífilis há centenas de anos, permanece uma doença que necessita ser combatida.

Dados estimados pela Organização Mundial da Saúde em 2012 demonstram que o número global de novos casos de sífilis em adultos entre 15 e 49 anos de idade é de 10,6 milhões de casos, e que 36,4 milhões de adultos estejam infectados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Estima-se que 2 milhões de grávidas sejam infectadas com sífilis anualmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007) (Figura 5). A gestante com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente pode apresentar na gravidez alguns desfechos adversos com perda precoce do feto ou natimorto (21%), óbito neonatal (9%), recém-nascido com baixo peso ao nascer ou nascido prematuramente (6%) e infecção em RN vivo (15%) (QIN et al., 2014). Dados demonstram que, dos 700.000 a 1.500.000 casos de sífilis congênita que ocorrem, mais de 50% resultam em aborto ou natimorto (STAMM, 2015).

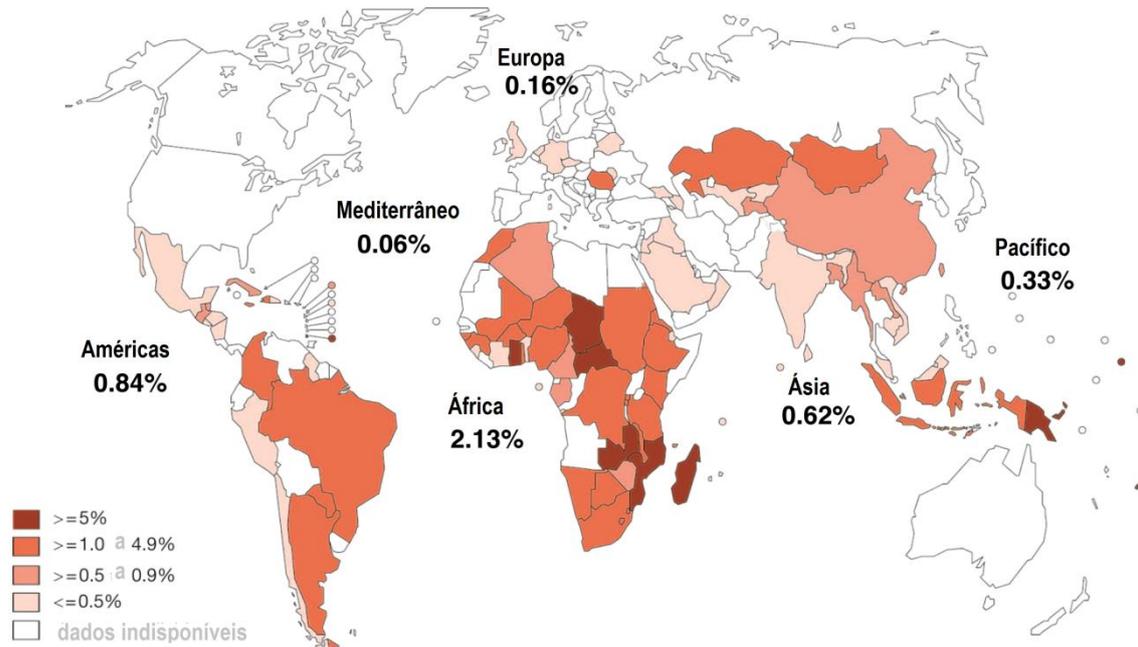


Figura 5: Positividade para sífilis nos atendimentos pré-natais reportados pelos países para a Organização Mundial da Saúde (NEWMAN et al., 2013).

Estudos realizados na China indicam que na cidade de Shenzhen, entre abril de 2007 e outubro de 2012 de 279.334 gestantes, 838 tiveram diagnóstico positivo para sífilis (0.3%; IC 95% 0.28%-0.32%). Nesse mesmo estudo, ao avaliarem características sociodemográficas, comportamentais, obstétricas e clínicas da sífilis materna concluíram que a sífilis é um fator impactante sobre a perda da gravidez e ressaltaram a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado às gestantes mais pobres no pré-natal. Além disso, o estudo destaca também a importância de uma educação em saúde para gestantes de forma a reforçar a mensagem de que a sífilis materna não tratada é um perigo para o bebê sendo gerado, e que ela pode ser evitada por meio do diagnóstico e do tratamento (QIN et al., 2014).

A incidência de SC em Shenzhen em 2002 era de 115,3 casos/1.000 nascidos vivos e, após a implantação de um Programa de Prevenção da Transmissão Materno-Fetal da Sífilis, a incidência foi reduzida para 10,4 casos/1.000 nascidos vivos em 2011 (HONG et al., 2014).

No continente africano, o trabalho de Marchant et al. em 2012, ao estimar o risco de mortalidade neonatal associado à prematuridade na África Oriental (Quênia,

Tanzânia e Uganda), concluiu que 52% das mortes de recém-nascidos desta região estavam relacionados a prematuridade ou por serem pequenos para a idade gestacional e que 8% dos bebês que morreram, nasceram moderadamente prematuros e pequenos para a sua idade gestacional. No entanto, quando se avaliou a associação entre a sífilis gestacional e a prematuridade, esta associação não foi observada (MARCHANT et al., 2012).

Abrams et al. em 2004 afirmaram que a sífilis não tratada está presente em cerca de 12% das gestantes da área urbana de Malawi, provocando parto pré-termo, natimortos, ou mortes neonatais. Asundep et al. em 2014, ao avaliarem o atendimento pré-natal em Kumasi – Gana, demonstraram que de 629 gestantes atendidas em consultas pré-natal, 149 tiveram diagnóstico de sífilis, representando 27,7% da população estudada.

No continente europeu, dois trabalhos italianos mostram que, em 2007, a soroprevalência da sífilis em mulheres grávidas foi de 0,44%. Contudo, esse número foi de 4,3% nas mulheres imigrantes do Leste Europeu e de 5,8% nas mulheres centro-sul americanas. Esta alta prevalência pode ser explicada pelo fato de que as mulheres imigrantes nem sempre recebem assistência pré-natal adequada devido à falta de conhecimento dos serviços de saúde gratuitos. Sem rastreio e tratamento, cerca de 70% das mulheres infectadas poderão ter um desfecho adverso na gravidez. Em 2008, a taxa de incidência de sífilis foi de 0,86/100.000 habitantes, e a SC esteve estritamente relacionada com a imigração, principalmente da Europa Oriental (DE SANTIS et al., 2012).

Outros dados italianos, em 2012, demonstram que a soroprevalência de sífilis gestacional foi de 0,17%, vinte e cinco recém-nascidos foram diagnosticados com SC (20/100.000 nascidos vivos). Os fatores de risco maternos observados incluíram idade menor que 20 anos, nenhum cuidado pré-natal e falta de tratamento adequado. Os bebês infectados foram mais frequentemente prematuros ou pesavam menos que 2.000g ao nascer (TRIDAPALLI et al., 2012).

Estudos realizados no continente americano, como um estudo retrospectivo entre os anos de 1996 e 2002 realizado em Baltimore/EUA, demonstraram que de 730

gestantes que tiveram filhos vivos, 2 (1,5%) nasceram prematuramente de mães positivas para sífilis (JOHNSON et al., 2011).

Já no Estado da Louisiana/EUA, outro estudo apresentou elevadas e crescentes taxas de SC desde 2005. Ao analisarem dados de todas as pacientes atendidas no Instituto de Saúde Pública para DST da Louisiana entre janeiro/2010 e outubro/2011, os autores observaram que das mulheres que fizeram pré-natal e não foram testadas ou não receberam tratamento adequado para sífilis, 55 parturientes deram a luz a 57 crianças diagnosticadas com SC, correspondendo à taxa de 51,9 casos/100.000 nascimentos (PATEL et al., 2013).

Em um trabalho realizado em Bogotá-Colômbia, detectaram 50 casos de sífilis gestacional e 23 casos no momento do parto, totalizando 73 casos. Destes, sete foram considerados bem sucedidos no tratamento durante a gestação, oito tiveram morte fetal e 58 apresentaram SC, sendo que, destes, seis nasceram prematuramente. A frequência de SC foi de 1 caso por 46 nascimentos. A frequência na assistência pré-natal, a detecção da infecção durante a gravidez e a realização de qualquer tratamento foram associados com menor mortalidade, menor número de recém-nascidos sintomáticos e com menos retardo de crescimento. Estes dados mostraram também que mulheres grávidas usuárias de drogas que não compareceram ou não receberam atendimento pré-natal apresentaram maior número de crianças sintomáticas com retardo de crescimento e prematuridade (CIFUENTES-CIFUENTES, 2013).

No Brasil, em 2009, a taxa de prevalência era de 1,6% para sífilis na gestação, sendo relatados 8.755 casos (SOEIRO et al., 2014). Já em 2013, estes números aumentaram para 21.382 casos de sífilis em gestantes, com taxa de detecção de 7,4/1.000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014), seguidos em 2014, por 9,7 e, em 2015 por 11,5 (MS BRASIL, 2016).

Em todos os estados da federação, os números são elevados, especialmente em Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Sergipe, Amapá, São Paulo e Rio Grande do Sul (MS BRASIL, 2016). A Região Sudeste apresentou taxa de detecção de 8,7/1.000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014).

Um estudo retrospectivo descritivo realizado no período 2005-2008, no Hospital Geral de Nova Iguaçu - Estado do Rio de Janeiro, detectou entre as gestantes que apresentaram óbito fetal desta instituição, 48 (11,7%) com sífilis gestacional. Os óbitos ocorreram no período pré-termo da gestação entre os casos de óbito, em 30,8% o diagnóstico de sífilis foi feito durante a gestação, e em 77% dos casos, a sífilis foi considerada a principal causa clínica relacionada ao óbito (DO NASCIMENTO et al., 2012).

Dados epidemiológicos do MS Brasil, em 2014, mostram que o estado do Espírito Santo apresenta uma taxa de detecção maior que a média nacional, que é de 7,4/1.000 nascidos vivos, sendo a segunda maior da região sudeste, tanto para sífilis na gestação como em SC (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014). Já para a cidade Vitória/ES, um estudo realizado em 2009, apresentou uma taxa de detecção de 0,4% nas gestantes (MIRANDA et al., 2009).

Endris et al. em 2015, em seus estudos, demonstram que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado de mulheres grávidas com teste positivo para sífilis são eficazes para a redução, em mais de 55% da infecção congênita e da morte neonatal.

Portanto, a assistência pré-natal é um momento importante para diminuir a incidência da sífilis gestacional e congênita (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2014) e para a busca da eliminação da SC, que é um dos objetivos do milênio da Organização Mundial da Saúde (QIN et al., 2014).

Nesse contexto, estudos na área epidemiológica são essenciais para avaliar a distribuição da doença bem como seus fatores associados e determinantes. Todavia, infelizmente não é o que temos observado, já que, nos últimos 5 anos, apenas 11 estudos foram encontrados após um levantamento bibliográfico (Tabela 1).

Tabela 1: Sífilis em parto pré-termo

| Autor | Ano | Número | Diagnóstico | % |
|------------------------------------|------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Qin J | 2014 | 10.1097/OLQ.000000000000006 2 | TRUST/TPHA | Inc 0,3% |
| van den Broek NR | 2014 | 10.1371/journal.pone.0090128 | VDRL | - |
| Hong FC | 2014 | 10.1097/OLQ.000000000000009 7 | TRUST/TPHA | Prev 0,25% |
| Asundep NN | 2014 | 10.1007/s10995-013-1338-2 | - | - |
| Cifuentes- Cifuentes MY | 2013 | PMID:25124001 | RPR/VDRL/FTA- Abs | Inc 3,2/1000NV |
| Newman L | 2013 | 10.1371/journal.pmed.1001396 | - | - |
| Marchant T | 2012 | 10.1371/journal.pmed.1001292 | RPR | - |
| De Santis M | 2012 | 10.1155/2012/430585 | RPR/VDRL/FTA- Abs /TPHA | Prev 0,44% |
| Nascimento MI | 2012 | PMID:22437763 | VDRL | Prev 1,6% |
| Tridapalli E | 2012 | 10.1136/adc.2010.183863 | - | Prev 0,17% |
| Johnson HL | 2011 | 10.1097/OLQ.0b013e3181f2e85f | - | Prev 0,8% |

Legenda: (-) = não reportado no artigo

Assim, para que ações contra este agravo possam ser propostas e executadas, é de fundamental relevância que mais trabalhos sejam desenvolvidos e publicados nesta área, os quais poderão auxiliar no desenvolvimento de políticas de saúde adequadas à realidade da população estudada.

2.3 Transmissão

A sífilis é adquirida por contato direto, geralmente sexual, com lesões ativas primárias ou secundárias. Estudos têm demonstrado que 16 a 30% dos indivíduos que tiveram contato sexual com uma pessoa infectada por sífilis nestas fases tornam-se infectados. Entretanto, acredita-se que a taxa de transmissão real pode ser muito mais elevada. A infecção também ocorre quando o *T. pallidum* atravessa a placenta para infectar o feto de uma mulher grávida, ocasionando a transmissão vertical (LAFOND; LUKEHART, 2006).

A principal via de transmissão é pelo contato sexual, contribuindo para cerca de 60% dos casos e sendo seguida pela transmissão vertical, que pode ocorrer intraútero ou no momento do parto vaginal (GARNETT et al., 1997; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Já a transmissão por transfusão de sangue ou hemoderivados pode ocorrer, porém tornou-se muito rara devido à melhoria das técnicas transfusionais e de testagem do sangue doado (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

O desconhecimento de ser portador da sífilis favorece a infecção e a transmissão. Isto ocorre devido à ausência ou pouca sintomatologia, estágio com apresentações clínicas muito variáveis e complexas e longos períodos de latência (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Na gestação, essa infecção pode apresentar consequências graves, como abortamento, parto pré-termo, manifestações congênitas precoces ou tardias ou morte do RN. A frequência de transmissão intraútero pode chegar a 80%. Entretanto, ela pode se dar no momento da passagem do feto pelo canal vaginal. A probabilidade da infecção fetal é influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e a duração da exposição fetal. Desta forma, a transmissão é maior quando a mulher apresenta sífilis primária ou secundária durante a gestação (GARNETT et al., 1997; ROBERTO et al., 2009).

2.4 Manifestações Clínicas

2.4.1 Sífilis na Gestação e Sífilis Adquirida

Existem duas maneiras de se classificar as formas clínicas da sífilis adquirida e da sífilis na gestação. Uma é por tempo de infecção e a outra pelo tipo de manifestação clínica (Anexo 4).

Pelo tempo de infecção ela pode ser classificada como sífilis adquirida recente ou como sífilis adquirida tardia. Já segundo as manifestações clínicas, ela pode ser classificada como: Sífilis Primária, Secundária, Latente, Terciária e Neurosífilis (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Sífilis Recente

Sífilis recente, o que inclui os estágios primário, secundário e latente recente da infecção, é definida como a sífilis de duração inferior a 1 ano. É nesta fase recente que se observa maior período de infecciosidade da doença, que diminui após o primeiro ano (COHEN et al., 2013).

Sífilis Primária:

A sífilis primária ocorre entre 10 a 90 dias (média de 21 dias) após a exposição. A primeira manifestação é uma lesão indolor, um cancro duro, no local da inoculação da bactéria, com linfadenopatia inguinal. A lesão começa como uma pápula e rapidamente forma uma úlcera que é normalmente não exsudativa, com base limpa, rica em treponemas. As lesões primárias são mais comumente encontradas em genitália externa, mas podem se desenvolver em qualquer local exposto, incluindo o períneo, colo do útero, ânus, reto, lábios, orofaringe e mãos. Vários cancros podem ocorrer, mas a multiplicidade é mais comum em pacientes com infecção pelo HIV. A lesão por ser indolor e se apresentar em locais anatômicos imperceptíveis, desfavorece o diagnóstico precoce da doença. Um outro fator que também desfavorece o diagnóstico é que, independentemente de tratamento, o cancro geralmente cicatriza-se de forma espontânea dentro de duas a seis semanas (LAFOND; LUKEHART, 2006; COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

Sífilis Secundária:

O início da fase da sífilis secundária é altamente variável, ocorrendo normalmente entre seis semanas e seis meses após o desaparecimento do cancro, mas em alguns casos, o cancro primário pode ainda estar presente. Nesta fase secundária da doença, as lesões possuem grandes quantidades de treponemas e o organismo produz intensamente anticorpos contra o treponema, o que resulta em maiores títulos nos testes não treponêmicos e implica também em resultado reagente nos testes treponêmicos. Também nesta fase, os sintomas podem desaparecer em poucas semanas independentemente de tratamento (COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

A sífilis secundária normalmente se apresenta com erupção cutânea-mucosa por todo o corpo, febre, cefaléia, mal-estar, adinamia e linfadenopatia generalizada. Mais raramente, podem surgir quadros de hepatite, glomerulonefrite, periostite e quadros meníngeos ou oculares, como uveíte (LAFOND; LUKEHART, 2006; COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

As manifestações cutâneas de sífilis secundária são diversas. O exantema clássico é uma erupção cutânea maculopapular difusa que muitas vezes, mas não sempre, envolve as palmas das mãos e solas dos pés. O fato das lesões cutâneas não serem pruriginosas auxilia no diagnóstico clínico da doença (COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

As lesões mais comuns da sífilis secundária incluem: erupção cutânea em forma de máculas (roséola) ou pápulas, principalmente no tronco; lesões eritemato-escamosas palmo-plantares; placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas; lesões pápulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano ou condiloma lata); e alopecia em clareira e perda da sobrancelha, em especial do terço distal (LAFOND; LUKEHART, 2006; COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

Sífilis Latente:

Como já foi dito acima, a sífilis latente é subdividida em recente (menos de um ano de infecção) e tardia (mais de um ano).

Sífilis Latente Recente:

Sem tratamento, as manifestações da sífilis secundária geralmente desaparecem dentro de algumas semanas. A doença, em seguida, entra em uma fase latente, caracterizada por uma falta de sinais clínicos de sífilis, mas os testes sorológicos continuam positivos. Estudos observacionais têm mostrado que os sintomas da sífilis secundária recrudescentes podem ocorrer em pacientes não tratados em até cinco anos após a sua apresentação inicial, mas geralmente essas recaídas ocorrem no primeiro ano. A latência recente tem sido, portanto, definida como o período assintomático durante o primeiro ano após a infecção inicial da sífilis (COHEN et al., 2013).

Sífilis Tardia

Sífilis Latente Tardia:

A latência tardia é também uma fase assintomática, mas ao contrário da sífilis latente recente, não é considerada infecciosa, exceto em mulheres grávidas, que podem transmitir verticalmente o treponema ao feto, já que os treponemas podem intermitentemente se disseminar na corrente sanguínea durante este estágio. Quanto ao tratamento, esta fase requer uma maior duração em comparação com a sífilis latente recente (LAFOND; LUKEHART, 2006).

Sífilis Terciária:

A sífilis terciária tornou-se muito rara na era dos antibióticos. Ocorre em aproximadamente 30% das infecções não tratadas, após longos períodos de latência, podendo surgir entre dois e 40 anos a partir do início da infecção. Manifesta-se em forma de inflamação e destruição tecidual, com lesões cutâneas - gomosas e nodulares, de caráter destrutivo; ósseas - periostite, osteíte gomosa ou esclerosante, artrites, sinovites e nódulos justa-articulares; cardiovasculares - aortite sífilítica, aneurisma e estenose de coronárias; neurológicas - meningite aguda, goma do cérebro ou da medula, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par craniano, paralisia geral, *tabes dorsalis* e demência (COHEN et al., 2013; MS BRASIL, 2015).

Neurossífilis:

É uma manifestação clínica da sífilis no sistema nervoso central (SNC) nas fases iniciais da infecção. Esse acometimento, no entanto, dá-se por reação inflamatória da bainha de mielina, não havendo destruição anatômica das estruturas neurais. Estatisticamente, ocorre em 10% a 40% dos pacientes não tratados e, na sua maioria, de forma assintomática, só diagnosticada pela sorologia de líquido, exteriorizando-se clinicamente em apenas 1 a 2% como meningite asséptica (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Quando sintomática, a neurossífilis apresenta uma sintomatologia típica de meningite, que inclui febre, dor de cabeça, náuseas, vômitos e rigidez do pescoço. O envolvimento de nervos cranianos pode resultar em distúrbios visuais, incluindo visão turva e fotofobia, e perda de audição. Também podem ocorrer inflamação

ocular (uveíte), entorpecimento e dor nas extremidades. Nesse quadro, raramente, os indivíduos relatam perda de memória e confusão mental (LAFOND; LUKEHART, 2006).

2.4.2 Sífilis Congênita

As manifestações da sífilis congênita são variáveis e incluem desde doença assintomática (mais da metade dos casos) até alteração do crescimento intra-uterino, doença neonatal, e a morte do neonato. O feto é normalmente infectado por via transplacentária. A infecção congênita é mais provavelmente adquirida no estágio recente da sífilis materna. No entanto, tem sido bem documentada em qualquer fase da doença (COHEN et al., 2013).

Na sífilis congênita precoce, além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais características da doença no neonato são: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia; erupções cutâneas (como pêfigo palmo-plantar, condiloma plano); periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico); pseudoparalisia dos membros; sofrimento respiratório com ou sem pneumonia; rinite sero-sanguinolenta; icterícia; anemia; linfadenopatia generalizada (principalmente epitroclear). Outras manifestações são: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Já a sífilis congênita tardia surge após o segundo ano de vida. As principais características clínicas são: tibia em “Lâmina de Sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado (Anexo 5) (FICARRA; CARLOS, 2009; MS BRASIL, 2015).

2.5 Diagnóstico Laboratorial

2.5.1 Diagnóstico de Sífilis na Gestante e Sífilis Adquirida

Existem vários métodos diretos, treponêmicos e não treponêmicos, para se diagnosticar a sífilis. Entretanto, a escolha dos métodos mais adequados deve considerar: o estágio clínico da doença e, a disponibilidade e viabilidade do teste, sejam elas operacionais ou de custeio (MCELBOROUGH, 2001).

Métodos Diretos

- **Microscopia em campo escuro:**

Este método consiste na visualização dos treponemas em amostras coletadas de lesões primárias ou secundárias. Estas amostras são colocadas em lâminas, cobertas por lamínulas e analisadas em microscópio com condensador de campo escuro, em objetiva de 45 a 100x. A identificação do microorganismo ocorre pela observação de sua morfologia e de seus movimentos. É um teste eficiente, rápido e barato, que apresenta sensibilidade entre 74 e 86% e especificidade de 97%, dependendo da experiência do microscopista (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

- **DFA-TP (Direct Fluorescent Antibody test for *T. pallidum*):**

É um método onde são utilizados anticorpos monoclonais e fluorescentes (anticorpo anti-*T. pallidum*). Os anticorpos são adicionados aos fragmentos de tecidos infectados com *T. pallidum* e fixados em lâminas. Sua identificação é realizada pela fluorescência emitida pelo treponema. Apresenta sensibilidade de 73 a 100% e especificidade de 89 a 100% (SINGH; ROMANOWSKI, 1999; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Além dos dois métodos relatados acima, têm-se ainda os métodos: da Pesquisa Direta com Material Corado, da PCR, e da Infectividade do Coelho. Entretanto, estes três métodos apresentam, cada um em sua particularidade, desvantagens em sua execução frente aos outros dois apresentados anteriormente (GRIMPREL et al., 1991; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; BUFFET et al., 2007).

Métodos Treponêmicos

São testes que detectam anticorpos específicos contra os antígenos do *T.pallidum*, sendo importantes para confirmação do diagnóstico, já que são os primeiros a se tornarem reagentes. Por isso, podem ser utilizados como estratégia de rastreio inicial da doença. Na maioria das vezes, permanecem positivos mesmo após o tratamento, motivo pelo qual não são indicados para o monitoramento pós-tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Existem vários tipos de testes treponêmicos:

- **FTA-Abs** (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption):

É um teste de imunofluorescência indireta, no qual, na primeira etapa, o soro a ser avaliado é colocado em contato com o substrato antigênico. Se os anticorpos estiverem presentes no soro, estes se ligam ao antígeno, formando um complexo antígeno-anticorpo. Se o soro testado não contém anticorpos dirigidos contra este antígeno em particular, não se formará o complexo antígeno-anticorpo e todos os componentes do soro serão eliminados na etapa de lavagem. Na segunda etapa, adiciona-se uma antigamaglobulina humana marcada com isotiocianato de fluoresceína. Se o complexo antígeno-anticorpo formou-se na primeira etapa, esta antigamaglobulina marcada com fluoresceína adere-se ao complexo, produzindo uma fluorescência verde brilhante detectada em microscópio de fluorescência, observando-se assim, uma reação positiva (HUNTER; DEACON; MEYER, 1964).

- **TPHA** (*T. pallidum* Haemagglutination test):

É um teste de hemaglutinação e aglutinação passiva no qual eritrócitos estabilizados de aves, sensibilizados com componentes antigênicos do *T. pallidum* altamente purificados, mostram aglutinação quando reagem com anticorpos contra esses antígenos presentes no soro ou plasma de indivíduos com suspeita de sífilis (RATHLEV, 1967).

Existem ainda dois métodos diagnósticos alternativos ao TPHA que são o EQL (ensaio imunológico com revelação quimioluminescente) e Elisa (ensaio imunoenzimático indireto). Entretanto, estes dois métodos ainda estão em avaliação em nosso país (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

- **Teste Imunocromatográfico – Teste Rápido:**

É um teste de fase sólida com fluxo lateral para detecção visual e qualitativa de anticorpos (IgG, IgM e IgA) do *T. pallidum* em sangue total, soro e plasma humano. Neste teste, a detecção positiva dá-se pela formação de um complexo antígeno recombinante de *T. pallidum*, anticorpo e corante ouro coloidal, formando uma linha visível na região teste. Entretanto, para que este teste seja considerado válido, se faz necessária a visualização de uma segunda linha na região controle. Quando a amostra não apresentar os anticorpos específicos para o *T. pallidum*, nenhuma linha visível aparecerá na região teste (ZARAKOLU et al., 2002; SEÑA; WHITE; SPARLING, 2010).

Métodos Não Treponêmicos

Os métodos não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para antígenos do *T. pallidum* e podem ser qualitativos ou quantitativos. Estes métodos são fundamentais para o monitoramento da resposta ao tratamento, assim como para a verificação do seu sucesso. No entanto, como eles não são específicos, se faz necessária a confirmação baseada em anticorpos treponemais detectáveis. A sensibilidade irá variar dependendo do tipo de ensaio e fase da infecção, mas de modo geral, apresentam sensibilidades menores na sífilis primária e na sífilis tardia (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015; SEÑA; WHITE; SPARLING, 2010).

- **Reação de Wasserman:**

Este método é considerado o primeiro teste a ser utilizado para o diagnóstico da sífilis. Apresenta alta sensibilidade, porém baixa especificidade. É uma técnica de fixação de complemento, substituída pelos testes cardiolipínicos VDRL e RPR (CSJM, 1910; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

- **VDRL (Venereal Disease Research Laboratory):**

É um teste de floculação que utiliza um antígeno constituído de lecitina, colesterol e cardiolipina purificada. A cardiolipina é um componente liberado da membrana plasmática celular dos mamíferos após dano celular e encontra-se presente também

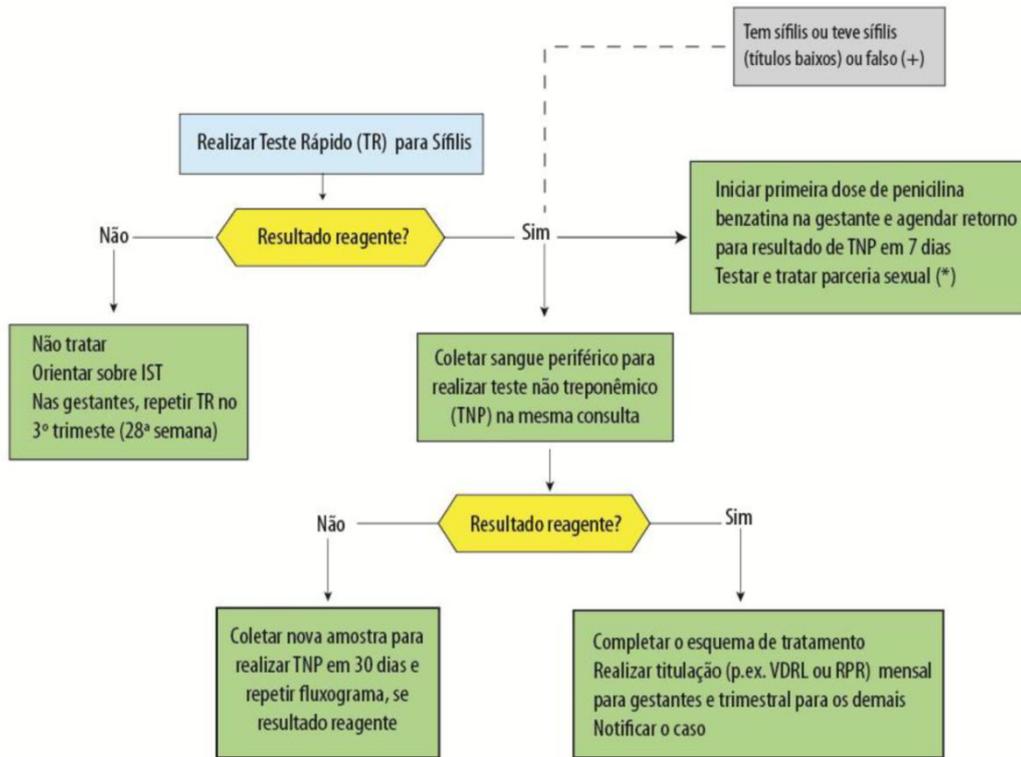
na parede do *T. pallidum*. O VDRL positiva-se entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro. Portanto, sua utilização durante a sífilis primária (sensibilidade de 78%) é inadequada, já que poderá apresentar resultados falso-negativos. Entretanto na sífilis secundária, apresenta sensibilidade de 100%. Já nas formas tardias sua sensibilidade diminui (PEELING; YE, 2004; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A reação do VDRL não é específica, podendo estar positiva em outras treponematoses e em várias outras situações. Sabe-se que malária, gravidez, mononucleose infecciosa, viroses e tuberculose, entre outras situações clínicas, podem induzir a reações falso-positivas transitórias que, em seis meses costumam negativar. Além das situações citadas, as reações podem persistir positivas por mais de seis meses, como no caso da hanseníase virchowiana e em doenças autoimunes. Os casos de falso-negativos na sífilis secundária (1% a 2%) decorrem do excesso de anticorpos, chamado efeito prozona, mas esses casos poderão ser evitados facilmente utilizando-se maiores diluições do soro (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; LAFOND; LUKEHART, 2006).

- **RPR (Rapid Plasm Reagin):**

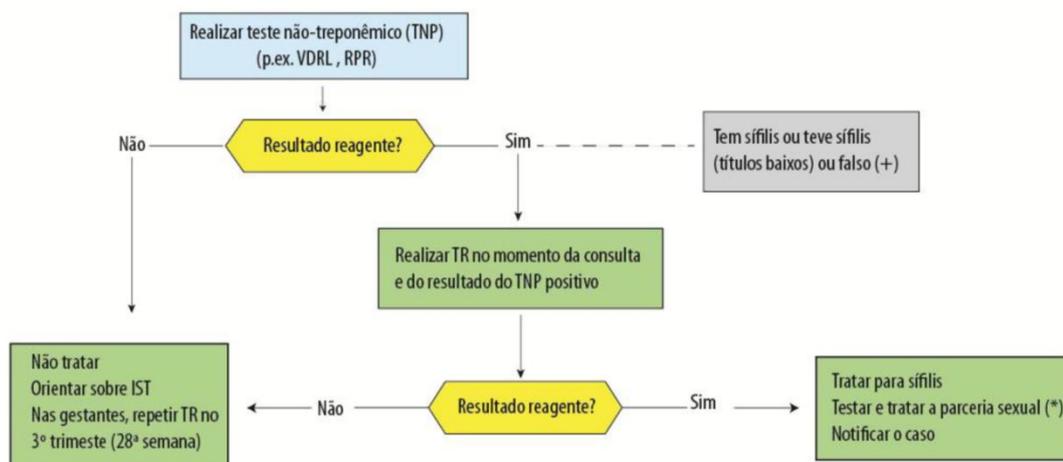
É uma variação do VDRL em que ocorreu a substituição da etapa inicial de aquecimento da amostra pela adição de substâncias químicas ao antígeno. Esta modificação é conhecida por prova rápida da reagina plasmática e fornece resultados semelhantes aos do VDRL. Neste teste a sensibilidade depende do estágio da doença. A sensibilidade do RPR na fase primária é de 86%, sendo maior do que a do VDRL, que é de 78%. Pode apresentar resultado falso-positivo pela possibilidade de reação cruzada em indivíduos idosos ou que apresentem anticorpos contra hepatite, e também nos quadros de doenças autoimunes, como artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico (PEELING; YE, 2004; LAFOND; LUKEHART, 2006).

Atualmente, em nosso país, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde de 2015, encontram-se preconizados os seguintes fluxogramas para diagnóstico da sífilis adquirida e em gestantes (Figuras 6, 7 e 8):



(*) Parcerias sexuais com TR positivo deverão: (1) realizar TNP; (2) tratar com esquema de sífilis latente tardia na ausência de sintomatologia ou história clínica de úlcera genital. O não tratamento da parceria sexual implica “tratamento inadequado da mãe” e conceito será considerado como “sífilis congênita”.

Figura 6: Fluxograma para manejo da sífilis utilizando teste rápido com teste não treponêmico confirmatório. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015)



(*) Parcerias sexuais com TR positivo deverão: (1) realizar TNP; (2) tratar com esquema de sífilis latente tardia na ausência de sintomatologia ou história clínica de úlcera genital. O não tratamento da parceria sexual implica “tratamento inadequado da mãe” e conceito será considerado como “sífilis congênita”.

Figura 7: Fluxograma para manejo da sífilis utilizando teste não treponêmico com teste rápido confirmatório. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

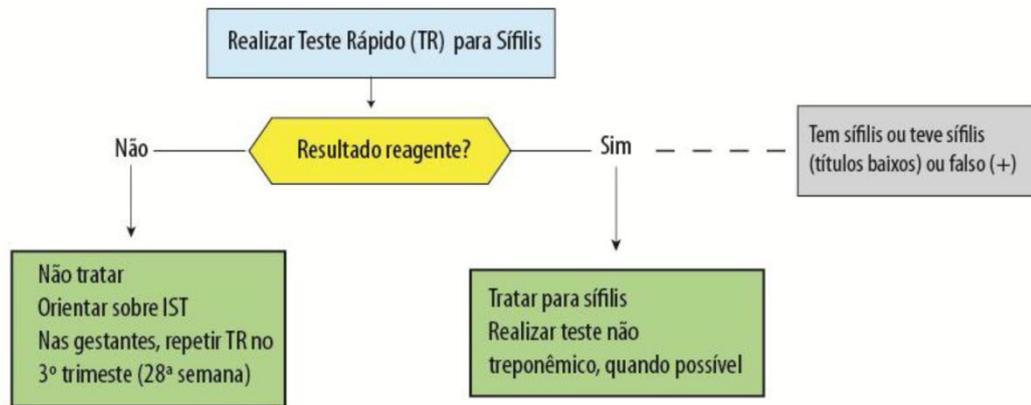


Figura 8: Fluxograma para manejo da sífilis utilizando apenas teste rápido. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

2.5.2 Diagnóstico de Sífilis Congênita

Os exames laboratoriais para auxiliar o diagnóstico da sífilis congênita utilizam as mesmas metodologias descritas na sífilis adquirida e gestacional, mas com particularidades de indicação e interpretação (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Os testes treponêmicos qualitativos para detecção de anticorpos antitreponêmicos específicos apresentam um uso limitado em RN, pois os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária. Em crianças maiores de 18 meses, um resultado reagente de teste treponêmico confirma a infecção, pois os anticorpos maternos transferidos passivamente já terão desaparecido da circulação sanguínea da criança. Já o teste treponêmico IgM em RN confirma o diagnóstico, mas tem baixa sensibilidade (64% para o FTA-Abs), fazendo-se necessária uma investigação complementar com hemograma; perfil hepático; eletrólitos; punção líquórica para avaliação de células, proteínas e testes não treponêmicos; raio-X de ossos longos; e avaliação oftalmológica, audiológica e neurológica (PEELING; YE, 2004; MS BRASIL, 2015)

Testes não treponêmicos como VDRL ou RPR são indicados para diagnóstico e seguimento terapêutico, devido à propriedade de serem passíveis de titulação. RN de mães com sífilis, mesmo os não infectados, podem apresentar anticorpos maternos transferidos passivamente através da placenta. É considerado diagnóstico

de SC, o teste não treponêmico, quando a amostra do RN apresentar uma titulação quatro vezes maior que a da mãe e confirmado em uma segunda coleta. A ausência dessa diferença de títulos não exclui a sífilis congênita. RN com resultado não reagente, mas com suspeita epidemiológica, devem repetir esses testes no primeiro mês de vida devido à possibilidade de soroconversão tardia (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; MS BRASIL, 2015).

2.6 Tratamento

A penicilina, até o presente momento, continua sendo a droga de escolha para tratamento da sífilis e, até então, não foram documentados casos de resistência. No Brasil, o tratamento segue um protocolo clínico de diretrizes terapêuticas com esquemas adequados conforme o indivíduo infectado, ou seja, se adulto ou criança, e pelo estágio da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015).

Infelizmente, o Brasil, desde 2014, sofre com o desabastecimento de 60,7% deste medicamento em todo território nacional conforme Nota Informativa publicada pelo MS, o que gerou um relevante impacto na saúde pública, seja para o tratamento da sífilis ou SC seja para outras doenças em que este medicamento também é utilizado (MS BRASIL, 2016).

2.7 Prevenção e Controle

Segundo o CDC a prevenção e o controle da sífilis, como das demais DST, são baseados nas seguintes estratégias:

- Avaliação precisa dos riscos, educação e aconselhamento de pessoas em risco sobre as formas de como evitar DST através de mudanças de comportamentos sexuais e uso de prevenção recomendada;
- Identificação de pessoas infectadas e assintomáticas, assim como pessoas com sintomas associados às DST;
- Diagnóstico eficaz, tratamento, aconselhamento e acompanhamento das pessoas infectadas; e

- Avaliação, tratamento e aconselhamento dos parceiros sexuais de pessoas que estão infectadas com DST.

Para a triagem da sífilis é recomendado:

- Em mulheres grávidas – testar todas na primeira consulta pré-natal, no início do terceiro trimestre de gestação e no momento do parto, se for considerado de alto risco, segundo o CDC. Para o Ministério da Saúde do Brasil, a testagem, seja por VDRL ou Teste Rápido, no momento do parto é obrigatória.
- Em homens que fazem sexo com homens (HSH) - testar anualmente para os sexualmente ativos ou em cada três a seis meses se for considerado de alto risco.
- Em indivíduos com HIV - testar indivíduos sexualmente ativos juntamente à primeira avaliação do HIV e, pelo menos, anualmente após esta avaliação. Para indivíduos com comportamento de risco, fazer testagem mais frequentemente.

Portanto, com diagnóstico precoce e tratamento rigoroso, com acompanhamento regular, tanto clínico como sorológico dos indivíduos infectados, assim como dos seus contatos sexuais, é possível reduzir a propagação da sífilis (FUCHS; BROCKMEYER, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

O trabalho de parto prematuro é um dos principais determinantes da mortalidade e morbidade neonatal e tem consequências adversas em longo prazo para saúde. Apesar de grandes esforços de prevenção, a incidência de parto prematuro permaneceu constante em cerca de 5-10% de nascidos vivos, na maioria dos países. As causas são multifatoriais, estando relacionadas às variáveis socioeconômica, psicossocial, biológica e complicações da gestação em curso. Entre as causas biológicas a sífilis é uma das infecções intra-uterina, que provavelmente explica estes desfechos gestacionais.

4 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos associados a sífilis em parturientes com recém-nascidos prematuros, atendidas em hospital de nível terciário de atendimento e assistência, em Vitória/ES.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de Estudo

Estudo epidemiológico observacional retrospectivo do tipo caso-controle, realizado na maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), Vitória-ES. Este estudo faz parte de um projeto intitulado “Prevalência de *Chlamydia trachomatis* em partos prematuros ocorridos no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória–ES, Brasil”, no período de junho de 2012 a junho de 2013.

5.2 População Estudada

No presente estudo, foram analisados dados de um total de 80 parturientes com parto prematuro, sendo que, destas, 16 foram diagnosticadas como positivas para sífilis (caso) e 64 como negativas para sífilis (controle).

A composição destes grupos foi realizada levando em consideração critérios que tornaram os dois grupos semelhantes e sendo pareados por idade e município de residência.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade gestacional entre 22 semanas (ou feto >500g) e 36 semanas e seis dias, atendidas na maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) em Vitória-ES.

As parturientes com diagnóstico de sífilis foram consideradas como casos e as com testes negativos, controles. As parturientes casos e controles foram pareadas por idade e município de residência. O diagnóstico de sífilis foi considerado quando o teste VDRL era positivo e havia confirmação com o teste rápido também positivo.

As parturientes incluídas neste estudo concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Submeteram-se entrevista por meio de um questionário (Anexo 2) contendo dados sócio-demográficos, comportamentais

e clínicos no momento da admissão. Estas informações geraram um banco de dados composto pelos dados obtidos.

Foi utilizado um questionário com questões abertas e fechadas contendo as seguintes variáveis:

- Idade.
- Município de residência.
- Escolaridade.
- Estado marital: solteira, casada, vive junto, separada/ desquitada/ divorciada, viúva.
- Coitarca: idade da primeira relação sexual.
- Gestação planejada.
- Infecção periparto.
- Abortos: número de gestações interrompidas antes de 22 semanas ou 500g, ou gestações com término até cinco meses.
- Uso de drogas: uso de drogas lícitas ou ilícitas antes e durante a gestação.
- Tabagismo durante a gestação.
- Uso de álcool durante a gestação.
- Número de parceiros sexuais: na vida e nos últimos seis meses.
- Realização do pré-natal.
- Número de consultas de pré-natal comparecidas.
- Trabalho de parto: espontâneo, induzido ou ausente.
- Rotura de membranas: de forma espontânea ou artificial.
- Tipo de parto: vaginal ou por cesariana.
- Feto: vivo ou natimorto.

- Gênero do feto: masculino e feminino.
- Peso fetal (g).
- Mecônio no líquido amniótico: presença ou ausência

Em seguida, as coletas dos espécimes clínicos para pesquisa foram obtidas.

5.3 Coleta das Amostras

Foram coletados cerca de 5 a 10 mL de sangue de cada parturiente por punção venosa por sistema a vácuo ou em seringa descartável e estéril, em tubos estéreis sem anticoagulante. Estes tubos, contendo as amostras, foram levados ao laboratório de análises clínicas do HUCAM para obtenção do soro e realização dos testes sorológicos.

5.3.1 VDRL:

O teste de VDRL detecta anticorpos não treponêmicos presentes em amostras infectadas pelo *T.pallidum* por meio de uma reação de floculação com um antígeno cardiolipínico purificado presente na suspensão antigênica.

Para realização deste teste, foi utilizado o Kit V.D.R.L. test® (WienerLab) conforme recomendações do fabricante, sabendo-se que para validação das reações foram utilizados controles negativos e positivos. Para as amostras positivas, diluições seriadas foram realizadas e testadas novamente com o mesmo Kit a fim de se obter o título dos anticorpos.

5.3.2 Teste Imunocromatográfico (Teste Rápido) para Sífilis:

O teste imunocromatográfico para Sífilis é um teste treponêmico, que detecta anticorpos específicos das classes IgG e IgM para o *T. pallidum*. Para realização deste teste, foi utilizado o Kit Rapid Check Sífilis® (NDI) conforme recomendações do fabricante.

5.4 Aspéctos Éticos

Esta pesquisa seguiu os princípios enunciados na Declaração de Helsinque e as normas contidas nas Resoluções 196/96 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as participantes leram, concordaram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1). E receberam atendimento médico e tratamento conforme a rotina da Maternidade do HUCAM.

Esta pesquisa obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes – Vitória/ES, em 23 de maio de 2012, sob Nº77642 (Anexo 3).

5.5 Análise Estatística

Todos os dados das pacientes foram armazenados de forma anônima num banco de dados criado no programa SPSS – *data entry (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 17.0.

Os dados coletados foram analisados por uma série de análises bivariadas comparando o grupo de parturientes com diagnóstico de sífilis com o grupo controle de parturientes sem sífilis usando o teste Chi-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher ambos com intervalo de confiança (IC) de 95% e nível de significância $p < 0,05$ para determinar associação entre variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas com a doença.

Fatores preditivos e de possível confusão nas análises bivariadas foram incluídas na análise multivariada de regressão logística. Variáveis com valores significativos de $p = 0,15$ entraram no modelo e permaneceram aquelas com valores iguais ou inferiores a 0,05. Todos os testes estatísticos foram realizados no software de estatística SPSS (SPSS 17.0 IBM, NY, EUA, 2008).

6 RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram arroladas 404 gestantes que deram entrada na maternidade da HUCAM com clínica de parto prematuro. Deste total de 404 gestantes, 16 (4,0%) apresentaram diagnóstico de sífilis (VDRL e teste rápido reagentes) no momento do parto. A média da idade foi de 24,01 anos, variando entre 13 a 40 anos (DP: 7,36). Os casos e controles foram pareados por idade da parturiente e pelo município de residência, sendo que os dois grupos foram semelhantes. A média da idade das parturientes do grupo caso foi de 22,31 anos, enquanto do grupo controle de 24,44 anos. O valor de p foi igual a 0,352. Já para o município de residência, os grupos foram compostos em uma proporção de 1 para 4, ou seja, para cada caso residente em um município, quatro controles deste mesmo local foram utilizados sendo $p=1,000$.

A Tabela 2 descreve a distribuição das gestantes com sífilis na gestação de acordo com as variáveis sociodemográficas e comportamentais.

Tabela 2: Principais características sociodemográficas e comportamentais relacionadas às parturientes com sífilis na gestação que entraram em trabalho de parto prematuramente no período de junho de 2012 a junho de 2013 no HUCAM.

| Variável | Nº (%) | Sífilis na Gestação | | OR (IC90%) | Valor p |
|-----------------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------------|--------------|
| | | Positivo (16) | Negativo (64) | | |
| Idade | | | | nc | 0,352 |
| ≤ 17 anos | 22 (27,5) | 6 (37,4) | 16 (25,0) | | |
| 18 – 24 anos | 25 (31,2) | 5 (31,3) | 20 (31,3) | | |
| 25 – 34 anos | 23 (28,8) | 5 (31,3) | 18 (28,1) | | |
| 35 – 43 anos | 10 (12,5) | 0 (00,0) | 10 (15,6) | | |
| Município Residência | | | | nc | 1,000 |
| Cariacica | 25 (31,3) | 5 (31,3) | 20 (31,3) | | |
| Viana | 10 (12,5) | 2 (12,5) | 8 (12,5) | | |
| Vila Velha | 10 (12,5) | 2 (12,5) | 8 (12,5) | | |
| Vitória | 35 (43,7) | 7 (43,7) | 28 (43,7) | | |
| Escolaridade | | | | 7,45(2,01 – 27,61) | 0,005 |
| ≤ 8 anos de estudo | 45 (56,2) | 14 (87,5) | 31 (48,4) | | |
| > 8 anos de estudo | 35 (43,8) | 2 (12,5) | 33 (51,6) | | |
| Estado Marital | | | | 0,21(0,08 – 0,56) | 0,009 |
| Casada/Amasiada | 49 (61,2) | 5 (31,2) | 44 (68,8) | | |
| Solteira | 31 (38,8) | 11 (68,8) | 20 (31,2) | | |
| Nº de Parceiros | | | | nc | 0,392 |
| 1 parceiro | 24 (30,0) | 3 (18,8) | 21 (32,8) | | |
| 2 – 5 parceiros | 48 (60,0) | 12 (75,0) | 36 (56,3) | | |
| 6 ou + parceiros | 8 (10,0) | 1 (6,2) | 7 (10,9) | | |
| Coitarcia | | | | nc | 0,042 |
| ≤ 13 anos | 21 (26,2) | 7 (43,8) | 14 (21,9) | | |
| 14 – 17 anos | 43 (53,8) | 9 (56,3) | 34 (53,1) | | |
| ≥18 anos | 16 (20,0) | 0 (0,0) | 16 (25,0) | | |
| Gestação Planejada | | | | 0,82(0,26 – 2,64) | 1,000 |
| Sim | 17 (21,2) | 3 (18,8) | 14 (21,9) | | |
| Não | 63 (78,8) | 13 (81,2) | 50 (78,1) | | |
| Infecção periparto | | | | 2,23(0,61 - 7,93) | 0,373 |
| Sim | 9 (11,2) | 3 (18,8) | 6 (9,4) | | |
| Não | 71 (88,8) | 13 (81,2) | 58 (90,6) | | |
| Tabagismo | | | | 0,77(0,20 – 3,02) | 1,000 |
| Sim | 12 (15,0) | 2 (12,5) | 10 (15,6) | | |
| Não | 68 (85,0) | 14 (87,5) | 54 (84,4) | | |
| Uso de Álcool | | | | 2,72(0,74 – 10,02) | 0,194 |
| Sim | 8 (10,0) | 3 (18,8) | 5 (7,8) | | |
| Não | 72 (90,0) | 13 (81,2) | 59 (92,2) | | |
| Uso de Drogas | | | | 9,00(1,13 – 71,49) | 0,100 |
| Sim | 3 (3,8) | 2 (12,5) | 1 (1,6) | | |
| Não | 77 (96,2) | 14 (87,5) | 63 (98,4) | | |

Legenda: Número (Nº) e nc (não computado)

Dos 16 casos das gestantes positivas para sífilis, 14 (87,5%) possuíam escolaridade igual ou inferior a 8 anos de estudos, 11 (68,8%) eram solteiras, 12 (75,0%) declararam que tiveram entre dois a cinco parceiros até o momento do estudo, nove

(56,3%) declararam que a primeira relação sexual ocorreu entre os 14 e os 17 anos. Para o grupo controle de 64 parturientes, 33 (51,6%) possuíam escolaridade maior que 8 anos de estudo, 44 (68,8%) eram casadas, 36 (56,3%) declararam que tiveram entre dois a cinco parceiros sexuais até o momento do estudo e 34 (53,1%) declararam que a primeira relação sexual ocorreu entre os 14 e os 17 anos. Para estas variáveis, na análise bivariada, os grupos foram diferentes em relação à escolaridade ($p=0,005$); estado marital ($p= 0,009$) e idade da coitarca ($p= 0,042$).

Um total de 13 parturientes (81,2%) afirmaram que a gestação não foi planejada e 13 (81,2%) não apresentaram infecção periparto. Ao serem questionadas sobre fazer uso de tabaco e drogas, em ambas as situações, 14 gestantes (87,5%) afirmaram não fazerem uso de tais substâncias. Quanto ao uso de álcool, 13 (81,2%) afirmaram não o terem ingerido durante a gestação.

Nos controles, em relação ao planejamento gestacional, 50 (78,1%) afirmaram que a gestação não foi planejada, 58 (90,6%) não apresentaram infecção periparto. Ao serem questionadas sobre fazer uso de tabaco, drogas, e álcool, respectivamente, 54 (84,4%), 63 (98,4%) e 59 (92,2%) gestantes afirmaram que não fizeram uso de tais substâncias durante a gestação. Na análise bivariada, as variáveis destes grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando relacionadas com sífilis na gestação.

A Tabela 3 apresenta a distribuição de acordo com as variáveis clínicas avaliadas.

Tabela 3: Dados clínicos relacionadas às parturientes com sífilis na gestação que entraram em trabalho de parto prematuramente no período de junho de 2012 a junho de 2013 no HUCAM.

| Variável | Nº (%) | Sífilis na Gestação | | OR (IC90%) | Valor p |
|----------------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------------|--------------|
| | | Positivo | Negativo | | |
| Pré-natal (PN) | | | | 0,36(0,14 – 0,95) | 0,110 |
| Sim | 59 (73,8) | 9 (56,2) | 50 (78,1) | | |
| Não | 21 (26,2) | 7 (43,8) | 14 (21,9) | | |
| Nº de Consultas PN | | | | 1,30(0,50 - 3,34) | 0,780 |
| ≤ 5 | 46 (57,5) | 10 (62,5) | 36 (56,2) | | |
| ≥ 6 | 34 (42,5) | 6 (37,5) | 28 (43,8) | | |
| Aborto | | | | nc | 0,560 |
| 0 | 68 (85,0) | 13 (81,2) | 55 (85,9) | | |
| 1 | 10 (12,5) | 3 (18,8) | 7 (11,0) | | |
| 2 | 2 (2,5) | 0 (0,0) | 2 (3,1) | | |
| Rotura de Membranas | | | | 1,47(0,51 – 4,17) | 0,764 |
| Espontânea | 55 (68,8) | 12 (75,0) | 43 (67,2) | | |
| Artificial | 25 (31,2) | 4 (25,0) | 21 (32,8) | | |
| Feto | | | | 0,14(0,03 – 0,68) | 0,052 |
| Nativo | 75 (93,8) | 13 (81,2) | 62 (96,9) | | |
| Natimorto | 5 (6,2) | 3 (18,8) | 2 (3,1) | | |
| Gênero | | | | 0,57(0,22 – 1,44) | 0,402 |
| Masculino | 44 (55,0) | 7 (43,8) | 37 (57,8) | | |
| Feminino | 36 (45,0) | 9 (56,2) | 27 (42,2) | | |
| Mecônio no LA | | | | 9,00(2,71 – 29,92) | 0,003 |
| Sim | 10 (12,5) | 6 (37,5) | 4 (6,2) | | |
| Não | 70 (87,5) | 10 (62,5) | 60 (93,8) | | |
| Peso RN | | | | nc | 0,006 |
| < 1500 g | 25 (31,2) | 2 (12,5) | 23 (35,9) | | |
| 1500 – 2499 g | 32 (40,0) | 12 (75,0) | 20 (31,3) | | |
| ≥ 2500 g | 23 (28,8) | 2 (12,5) | 21 (32,8) | | |
| Trabalho de Parto | | | | nc | 0,820 |
| Ausência | 30 (37,5) | 6 (37,5) | 24 (37,5) | | |
| Espontâneo | 36 (45,0) | 8 (50,0) | 28 (43,8) | | |
| Induzido | 14 (17,5) | 2 (12,5) | 12 (18,7) | | |
| Tipo de Parto | | | | 2,14(0,83 – 5,51) | 0,179 |
| Vaginal | 38 (47,5) | 10 (62,5) | 28 (43,8) | | |
| Cesariana | 42 (52,5) | 6 (37,5) | 36 (56,2) | | |

Legenda: Número (Nº), nc (não computado), LA (Líquido Amniótico), PN (Prenatal) e RN (Recém Nascido).

Das 16 parturientes com sífilis na gestação nove (56,2%) realizaram pré-natal. Entretanto, 10 delas (62,5%) não compareceram a mais que cinco consultas e 13 (81,2%) afirmaram não terem sofrido nenhum aborto até o momento do estudo. No grupo controle, 50 (78,1%) realizaram pré-natal, 36 (56,2%) não compareceram a mais que cinco consultas e 55 (85,9%) afirmaram não terem sofrido nenhum aborto até o momento do estudo. Quanto à rotura de membrana, entre os casos, 12 (75,0%) a tiveram de forma espontânea, oito (50,0%) tiveram trabalho de parto

também espontâneo, e 10 (62,5%) apresentaram parto vaginal. No grupo controle, 43 (67,2%) tiveram a rotura de membrana de forma espontânea, 28 (43,8%) tiveram trabalho de parto também espontâneo, e 36 (56,2%) foram submetidas a cesariana como tipo de parto. Na análise bivariada, os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando relacionadas com sífilis na gestação.

Entre as gestantes com sífilis no momento do parto, o líquido amniótico de seis gestantes (37,5%) continha mecônio, 13 (81,2%) dos fetos nasceram vivos, nove (56,2%) eram do sexo feminino, 12 (75,0%) pesaram entre 1500 e 2499g. No grupo controle 60 gestantes (93,8%) não continham mecônio no líquido amniótico, 62 (96,9%) dos fetos nasceram vivos, 37 (57,8%) eram do sexo masculino, 23 (35,9%) pesaram menos de 1500g. Na análise bivariada, os grupos foram diferentes em relação à presença de mecônio no líquido amniótico ($p= 0,003$); feto nascido vivo ($p=0,052$) e peso do RN ($p= 0,006$).

Após executarmos as análises bivariadas, seguimos para a análise multivariada, onde verificamos as variáveis que apresentaram diferença significativa: Escolaridade, Estado Marital, Coitarca, Pré-natal, Feto, Mecônio no LA, Peso RN e, entre estas, a presença de mecônio no líquido amniótico apresentou significância estatística para sífilis em parturientes conforme apresentado na tabela 4.

Tabela 4: Análise multivariada, para a sífilis na gestação, de fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos das parturientes.

| Variável | OR (IC95%) | Valor <i>p</i> |
|----------------|-----------------------------|----------------|
| Escolaridade | 3,345 (0,594-18,826) | 0,171 |
| Estado Marital | 0,321 (0,070-1,473) | 0,144 |
| Coitarca | 2,357 (0,480-11,577) | 0,291 |
| Pré-natal | 0,888 (0,192-4,111) | 0,880 |
| Feto | 0,079 (0,005-1,169) | 0,065 |
| Mecônio no LA | 7,904 (1,302-47,981) | 0,025 |
| Peso RN | 0,658 (0,219-1,980) | 0,457 |

7 DISCUSSÃO

Este estudo, após análises bivariada e multivariada dos fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos para sífilis em parturientes com recém-nascidos prematuros atendidas no HUCAM, apresentou diferença entre os grupos caso e controle para a presença de mecônio no líquido amniótico (LA), indicando sofrimento fetal.

O sofrimento fetal é um estado de hipoxemia e acidose causadas por fluxo sanguíneo insuficiente para o desenvolvimento do feto, e uma das consequências deste estado é a liberação de mecônio no LA. Estudo realizado por Markovitch et al. em 1993 sugere uma associação entre morbidade infecciosa materna e presença de mecônio no LA. Esta associação apresenta implicações clínicas importantes no parto pré-termo. Em outro estudo, Mazor et al. observam que a presença de mecônio no LA é um fator de risco independente para complicações perinatais em partos prematuros. Entretanto, nenhum destes trabalhos foram também avaliados para sífilis (MARKOVITCH et al., 1993; MAZOR et al., 1998).

Ao efetuar a revisão de literatura, não foi encontrado nenhum trabalho publicado que avaliasse a presença de mecônio no LA associado a sífilis em gestantes que tiveram partos prematuros. Assim, apesar deste fator ter-se apresentado significativo, é preciso ressaltar que seu intervalo de confiança apresentou uma grande variação (1,30 – 47,98).

Para os fatores sociodemográficos e comportamentais avaliados em análise bivariada, escolaridade, estado marital e idade da coitarca apresentaram diferença entre os grupos caso e controle. Estes dados estão em concordância com outros estudos, como os apresentados por Watson-Jones et al. em 2007, que encontraram associação entre sífilis em parturientes e o grau de escolaridade. Para a idade da coitarca, constatou-se também associação, porém apenas frente a prematuridade, independentemente do diagnóstico de sífilis. Neste mesmo estudo, os autores avaliaram o estado marital, porém este não apresentou significância estatística (WATSON-JONES et al., 2007). Aminu et al., em 2014 afirmam que pobreza, baixa escolaridade, idade materna (<20 ou >35 anos) e paridade (1, ≥5) estão associados a morte fetal causadas pela sífilis gestacional (AMINU et al., 2014). MURICY; PINTO

JÚNIOR et al. demonstraram que fatores como a cor da pele preta ou parda, baixo nível socioeconômico e idade materna entre 20 e 30 anos aumentam o risco e vulnerabilidade para a SC (MURICY; PINTO JÚNIOR, 2015).

Para os demais fatores clínicos, em análise bivariada, os grupos caso e controle foram diferentes em relação ao feto nascido vivo e peso do RN, dados estes concordantes como os demonstrados por Hawkes et al. em 2011, que sugerem que a sífilis não tratada durante a gravidez pode causar aborto tardio (após 16 semanas) ou natimorto em 25% dos casos, prematuridade e baixo peso ao nascer em 13%, morte neonatal em 11%, e sintomas e sinais clássicos de uma criança sífilítica em 20% dos casos (HAWKES et al., 2011). Krakauer et al., 2012, afirmam que a morte fetal está associada ao parto prematuro, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas e sífilíticas (KRAKAUER et al., 2012).

Aminu et al., 2014, também reiteram que a falta de cuidados pré-natais, prematuridade, baixo peso ao nascer e natimortos são fatores associados a morte fetal causada pela sífilis gestacional. A causa mais frequentemente relatada de natimorto está relacionada aos fatores maternos (8-50%), incluindo a sífilis e a soropositividade para HIV com baixa contagem de CD4, seguidas por malária e diabetes (AMINU et al., 2014).

Também Qin et al., 2014 relatam que a perda precoce do feto ou natimortalidade ocorrem em 21% dos casos, também ocorrem, óbito neonatal (9%), recém-nascido com baixo peso ao nascer ou prematuridade (6%) e infecção em recém-nascido vivo (15%) (QIN et al., 2014).

Em análise multivariada para os fatores escolaridade, estado marital, coitarca, pré-natal, feto e peso do RN, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Estes dados corroboram com os descritos por Van Den Broek, Jean-Baptiste e Neilson, que, após efetuarem suas análises em Malawi – África, não observaram relação estatística entre parto pré-termo e a sífilis. Da mesma forma, outro estudo realizado em Fortaleza-Brasil por Araujo et al. em 2013 chegou à mesma conclusão de que não há diferença entre estas variáveis (ARAÚJO et al., 2013; VAN DEN BROEK; JEAN-BAPTISTE; NEILSON, 2014).

Este estudo apresenta limitações pois está propenso a viés de informação, uma vez que, todas as participantes do estudo foram submetidas a uma entrevista por meio de um questionário. Para que o questionário pudesse ser devidamente preenchido, foi necessário contar com a memória das participantes, de forma a evitar as possíveis distorções sobre as informações. Em relação à precisão, quando avaliamos nosso tamanho amostral total, de 404 parturientes, ele se mostra semelhante ao de outros estudos realizados, como o de Abrams et al., 2004, que em 2 anos de avaliações encontraram 55 casos em um total de 569 gestantes (ABRAMS et al., 2004) ou Zhou et al., 2007, que em oito meses arrolaram 129 casos de sífilis gestacional em um total de 474 gestantes (ZHOU et al., 2007).

Em nosso estudo, observamos que aproximadamente três quartos dos casos e controles (73,8%) realizaram o pré-natal. Entretanto, quando se avalia dentro do grupo das gestantes com sífilis que tiveram parto prematuro, 43,8% não fizeram o pré-natal e 62,5% compareceram a menos do que seis consultas, que é a quantidade mínima para um pré-natal saudável (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015). Apesar de não apresentarem diferença estatística, os dados encontrados apontam que, mesmo que a maioria das gestantes tenham comparecido pelo menos uma vez à consulta pré-natal, a frequência de comparecimento às consultas foi menor do que é preconizado para um pré-natal saudável. Um estudo mexicano demonstra que é 76% maior o risco de baixo peso do bebê ao nascer associado ao parto prematuro para as mulheres que foram menos acompanhadas durante o pré-natal em comparação às mulheres com maior acompanhamento no pré-natal (ASUNDEP et al., 2014)

Ao confrontarmos nosso dado com o mexicano podemos sinalizar a importância da continuidade do acompanhamento pré-natal das gestantes. E a rotina do pré-natal não cumprida aponta para oportunidades perdidas do controle da doença (NASCIMENTO et al., 2012; ASUNDEP et al., 2014). Falhas observadas na assistência, com início tardio do pré-natal, quebra na continuidade do cuidado com mudança de unidade de saúde durante a assistência, dificuldades no diagnóstico da sífilis durante a gestação, falhas no tratamento da gestante e, principalmente, do parceiro, além da falta de orientações sobre a doença e sobre o uso de preservativos, indicam que a qualidade e a efetividade da assistência para a redução da transmissão vertical precisa ser melhorada (DOMINGUES et al., 2013).

Estudar a associação da sífilis em partos prematuros auxilia na percepção deste agravo, fornecendo dados epidemiológicos que podem ser cruzados com outros estudos, podendo assim gerar sistemas de avaliação de rastreamento, monitoramento e vigilância, o que corrobora os dados publicados pela OMS em 2012 afirmando que o estabelecimento desses sistemas é um dos pilares para se combater a sífilis e a sífilis congênita (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

8 CONCLUSÃO

- Este estudo encontrou associação entre a presença de mecônio em líquido amniótico e sífilis em casos de partos prematuros no HUCAM.
- Deve ser enfatizada a realização de triagem para sífilis na rotina pré-natal e no parto, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil, principalmente em casos de prematuridade.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, E. T. et al. Risk Factors and Mechanisms of Preterm Delivery in Malawi. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 52, n. 2, p. 174–183, ago. 2004.

AMINU, M. et al. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 121, n. 4, p. 141–153, set. 2014.

ANTAL, G. M.; LUKEHART, S. A.; MEHEUS, A. Z. The endemic treponematoses. **Microbes and Infection**, v. 4, n. 1, p. 83–94, jan. 2002.

ANTERIC, I. et al. Which Theory for the Origin of Syphilis Is True? **The Journal of Sexual Medicine**, v. 11, n. 12, p. 3112–3118, dez. 2014.

ARAÚJO, M. A. L. et al. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 206, 2013.

ASUNDEP, N. N. et al. Antenatal Care Attendance, a Surrogate for Pregnancy Outcome? The Case of Kumasi, Ghana. **Maternal and Child Health Journal**, v. 18, n. 5, p. 1085–1094, 15 jul. 2014.

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 2, p. 111–126, mar. 2006.

BROWN, D. L.; FRANK, J. E. Diagnosis and management of syphilis. **American family physician**, v. 68, n. 2, p. 283–90, 15 jul. 2003.

BUFFET, M. et al. Diagnosing Treponema pallidum in Secondary Syphilis by PCR and Immunohistochemistry. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 10, p. 2345–2350, out. 2007.

CIFUENTES-CIFUENTES, M. Y. Sífilis congénita en el Instituto Materno Infantil-Hospital la Victoria, Bogotá. **Rev. salud pública**, v. 15, n. 3, p. 434–445, 2013.

COHEN, S. E. et al. Syphilis in the Modern Era. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 705–722, dez. 2013.

CSJM. THE WASSERMAN TEST FOR SYPHILIS IN PRACTICE. **California state journal of medicine**, v. 8, n. 8, p. 252–3, ago. 1910.

DE LORENZI, D. R. S.; FIAMINGHI, L. C.; ARTICO, G. R. Transmissão vertical da sífilis: prevenção , diagnóstico e tratamento Resumo Abstract. **Femina**, v. 37, n. 2, p. 83–90, 2009.

DE MELO, F. L. et al. Syphilis at the Crossroad of Phylogenetics and Paleopathology. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, p. e575, 5 jan. 2010.

DE SANTIS, M. et al. Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2012, p. 1–5, 2012.

DO NASCIMENTO, M. I. et al. [Pregnancies complicated by maternal syphilis and fetal death]. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 2, p. 56–62, fev. 2012.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 147–157, fev. 2013.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 5, p. 766–774, out. 2014.

FENTON, K. A. et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. **Lancet Infect Disease**, v. 8, n. April, p. 244–253, 2008.

FICARRA, G.; CARLOS, R. Syphilis: The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications. **Head and Neck Pathology**, v. 3, n. 3, p. 195–206, 22 set. 2009.

FRASER, C. M. Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. **Science**, v. 281, n. 5375, p. 375–388, 17 jul. 1998.

FUCHS, W.; BROCKMEYER, N. H. Sexually transmitted infections. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 12, n. 6, p. 451–464, jun. 2014.

GARNETT, G. P. et al. The Natural History of Syphilis Implications for the Transmission Dynamics and Control of Infection. **Sexually transmitted diseases**, v. 24, n. 4, p. 185–200, 1997.

GRIMPREL, E. et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and

cerebrospinal fluid. **Journal of clinical microbiology**, v. 29, n. 8, p. 1711–8, ago. 1991.

HAWKES, S. et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 9, p. 684–691, set. 2011.

HO, E. L.; LUKEHART, S. A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 12, p. 4584–92, dez. 2011.

HONG, F.-C. et al. Reduction in Mother-to-Child Transmission of Syphilis For 10 Years in Shenzhen, China. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 41, n. 3, p. 188–193, mar. 2014.

HUNTER, E. F.; DEACON, W. E.; MEYER, P. E. AN IMPROVED FTA TEST FOR SYPHILIS, THE ABSORPTION PROCEDURE (FTA-ABS). **Public health reports**, v. 79, p. 410–2, maio 1964.

INAGAKI, A. D. D. M. et al. [Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 532–6, 2009.

JOHNSON, H. L. et al. Sexually Transmitted Infections and Adverse Pregnancy Outcomes Among Women Attending Inner City Public Sexually Transmitted Diseases Clinics. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 38, n. 3, p. 167–171, mar. 2011.

KRAKAUER, Y. et al. Perinatal outcome in cases of latent syphilis during pregnancy. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 118, n. 1, p. 15–17, jul. 2012.

LAFOND, R. E.; LUKEHART, S. A. Biological basis for syphilis. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 1, p. 29–49, jan. 2006.

MARCHANT, T. et al. Neonatal Mortality Risk Associated with Preterm Birth in East Africa, Adjusted by Weight for Gestational Age: Individual Participant Level Meta-Analysis. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 8, p. e1001292, 14 ago. 2012.

MARKOVITCH, O. et al. Meconium stained amniotic fluid is associated with maternal infectious morbidity in pre term delivery. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 72, n. 7, p. 538–42, out. 1993.

MAYS, S.; CRANE-KRAMER, G.; BAYLISS, A. Two probable cases of treponemal disease of Medieval date from England. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 120, n. 2, p. 133–143, fev. 2003.

MAZOR, M. et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 81, n. 1, p. 9–13, out. 1998.

MCELBOROUGH, D. J. Guidelines for serological testing for syphilis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 77, n. 1, p. 79–79, 1 fev. 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV E SÍFILIS : ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO E ELIMINAÇÃO. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis**, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Nota Informativa Nº006/2016 - Aquisição de penicilina cristalina (ou potássica)**, 2016. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/>>

MIRANDA, A. E. et al. Prevalência de sífilis e HIV utilizando testes rápidos em parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória , Estado do Espírito Santo Prevalence of syphilis and HIV using rapid tests among parturients attended in public maternity hospitals in V. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 4, p. 386–391, 2009.

MOREIRA-SILVA, S. F. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DST / AIDS / HV - Nº 30 – Dados até Dezembro de 2014 - ANÁLISE DOS DADOS DO HIV / AIDS , SÍFILIS E DE HEPATITES VIRAIS NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. **Boletim Epidemiológico ES**, 2014.

MURICY, C. L.; PINTO JÚNIOR, V. L. Congenital and maternal syphilis in the capital of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 2, p. 216–219, abr. 2015.

NEWMAN, L. et al. Global Estimates of Syphilis in Pregnancy and Associated Adverse Outcomes: Analysis of Multinational Antenatal Surveillance Data. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001396, 26 fev. 2013.

NORRIS, S. J. Polypeptides of *Treponema pallidum*: progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles. *Treponema Pallidum Polypeptide Research Group*. **Microbiological reviews**, v. 57, n. 3, p. 750–79, set. 1993.

ORTNER, D. J. What skeletons tell us. The story of human paleopathology. **Virchows Archiv**, v. 459, n. 3, p. 247–254, 21 set. 2011.

PATEL, S. J. et al. Missed opportunities for preventing congenital syphilis infection in New York City. **Obstetrics and gynecology**, v. 120, n. 4, p. 882–8, out. 2012.

PATEL, S. J. et al. Missed Opportunities for Preventing Congenital Syphilis Infection. **Sexually transmitted diseases**, v. 40, n. 5, p. 231, out. 2013.

PEELING, R. W.; YE, H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 6, p. 439–46, jun. 2004.

QIN, J.-B. et al. Risk Factors for Congenital Syphilis and Adverse Pregnancy Outcomes in Offspring of Women With Syphilis in Shenzhen, China. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 41, n. 1, p. 13–23, jan. 2014.

RATHLEV, T. Haemagglutination test utilizing pathogenic *Treponema pallidum* for the sero-diagnosis of syphilis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 43, n. 3, p. 181–185, 1 set. 1967.

REICHE, E. M. et al. [Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital . **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 6, p. 519–27, 2000.

SCHMID, G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 6, p. 402–409, 2004.

SEÑA, A. C.; WHITE, B. L.; SPARLING, P. F. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 6, p. 700–708, 15 set. 2010.

SINGH, A.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. **Clinical microbiology reviews**, v. 12, n. 2, p. 187–209, 1999.

SOEIRO, C. M. D. O. et al. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis in Amazonas State , Brazil : an evaluation using database linkage Sifilis em gestantes e sífilis congênita no Estado do Amazonas , Brasil : uma abordagem por meio de relacionamento de bases de dados Sifilis en. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 4, p. 715–723, 2014.

STAMM, L. V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. **Epidemiology and Infection**, v. 143, n. 08, p. 1567–1574, 31 jun. 2015.

TRIDAPALLI, E. et al. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 97, n. 3, p. F211–F213, 1 maio 2012.

VAN DEN BROEK, N. R.; JEAN-BAPTISTE, R.; NEILSON, J. P. Factors Associated with Preterm, Early Preterm and Late Preterm Birth in Malawi. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e90128, 3 mar. 2014.

WATSON-JONES, D. et al. Adverse birth outcomes in United Republic of Tanzania--impact and prevention of maternal risk factors. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 1, p. 9–18, jan. 2007.

WEINSTOCK, G. The genome of *Treponema pallidum*: new light on the agent of syphilis. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 22, n. 4, p. 323–332, out. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. p. 38, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008. **Reproductive Health Matters**, v. 20, n. 40, p. 1–28, dez. 2012.

ZARAKOLU, P. et al. Preliminary Evaluation of an Immunochromatographic Strip Test for Specific *Treponema pallidum* Antibodies. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 8, p. 3064–3065, 1 ago. 2002.

ZHOU, H. et al. Risk factors for syphilis infection among pregnant women: results of a case-control study in Shenzhen, China. **Sexually Transmitted Infections**, v. 83, n. 6, p. 476–480, 11 jul. 2007.

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prevalência de *Chlamydia trachomatis* em partos prematuros ocorridos no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória – ES, Brasil e demais DSTs.

Pesquisadoras responsáveis: *Renylena Schmidt Lopes e Angélica Espinosa Miranda*

Nome da participante: _____

Prontuário: _____

Fui convidada a participar desse estudo porque meu parto será prematuro e estou internada no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM – Hospital das Clínicas). Participarei voluntariamente da pesquisa sobre associação de infecção por *Chlamydia trachomatis* e demais DSTs em trabalho de parto prematuro, respondendo perguntas sobre meu pré-natal, minha saúde e sobre práticas sexuais, pois estas informações poderão servir futuramente para orientação de outras mulheres. Também poderá servir para verificar qual a relação desses dados com o trabalho de parto prematuro.

Para participar do estudo deverei responder um questionário contendo 27 perguntas sobre todos esses assuntos já citados, que ocupará o tempo aproximado de 15 minutos, e realizar os exames de rotina deste hospital e coleta de uma amostra de urina. O questionário será lido pela pesquisadora, que lhe dará opções de resposta e em seguida, escolherei a resposta que mais se adéqua à mim.

Autorizo, ainda, o estudo detalhado da placenta cujo resultado me será enviado, via correio, ao endereço que forneci no momento da internação.

Fui informada que mesmo aceitando participar do estudo, tenho a liberdade para parar de responder caso me sinta desconfortável com as perguntas, e que não trará qualquer dificuldade no meu atendimento nesta ou em qualquer outra instituição pública.

Sei que todos os meus dados serão guardados em sigilo e que os resultados não serão vinculados ao meu nome. Também irei receber uma cópia deste termo.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá ser esclarecida pela pesquisadoras responsáveis: Renylena Schmidt Lopes, no telefone (27) 99942-4026 e pela orientadora Dra. Angélica Espinosa Miranda pelo telefone (27) 3335-7210. Se houver alguma pergunta ou reclamação a respeito da minha participação neste estudo, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo pelo telefone (27) 3335-7206, em horário comercial.

Ciente de todas as informações, concordo em participar do estudo e assino este documento.

Vitória, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura da participante

Assinatura da pesquisadora responsável

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO APLICADO

Questionário

Data ___/___/_____

Prontuário: _____

1- Idade: _____ anos **2- Peso:** _____ Kg **3- Altura:** _____ m **IMC:** _____

4-Profissão: _____

5- Estado marital:

[1] solteira [2] casada [3] união estável [4] separada/ desquitada/ divorciada [5] viúva

6- Cor/Raça:

[1] branca [2] preta [3] amarela [4] parda [5] indígena [6] outra

7- Escolaridade: _____ anos

8- Renda Familiar: R\$ _____

[1] semanal [2] mensal [3] não sabe [4] recusou-se a responder

9- Gestações: |__|__|

10- Abortos |__|__| **A- Provocados:** _____ **B- Espontâneos:** _____

11- Paridade: |__|__| **A- Prematuros:** _____ **B- Termo:** _____

C- Pós-datismo: _____ **D- Cesáreas:** _____ **E- Transpélvicos:** _____

12- Comorbidades pré-gestacionais:

[1] Não [2] Sim: _____

13- Comorbidades durante a gestação (incluindo ITU, especificar quantos episódios e tratamento):

[1] Não [2] Sim: _____

14- Cirurgias prévias à gestação (ex: conização, miomectomia):

[1] Não [2] Sim: _____

15- Cirurgias durante a gestação:

[1] Não [2] Sim: _____

16- Diagnóstico de alterações uterinas (ex: útero bicorno ou septado, miomatose uterina):

[1] Não [2] Sim: _____

17- Utilizou na vida:

[1] álcool [2] cigarro [3] maconha [4] cocaína [4] crack [5] drogas injetáveis

18.1- Utilizou na gestação:

[1] álcool [2] cigarro [3] maconha [4] cocaína [4] crack [5] drogas injetáveis

18.2- Se sim, quanto: _____

[1] diário [2] semanal [3] mensal [4] não sabe [5] recusou-se a responder

18.3- Se sim: A- durante toda gestação B- Interrompeu no: _____ trimestre**19- Número de parceiros:** Na vida: _____ Nos últimos 6 meses: _____**20- Data de término da gestação anterior:** ___/___/_____**21- Data de término da gestação atual:** ___/___/_____ **INTERVALO INTERPARTAL:**

22- Idade Gestacional: A- DUM (___/___/_____): _____**B- Capurro:** _____ **C- US (de ___/___/___ com IG _____):** _____**23- Número de consultas pré-natais:** _____**24- Causas de sobredistensão uterina:**

[1] Não [2] gestação múltipla: _____ [3] polidramnia [4] macrosomia fetal

25- Presença de malformação fetal:

[1] Não [2] Sim: _____

26- Indicação do parto: [1] Trabalho de parto [2] Rotura prematura de membranas (horas/dias)

[3] Descolamento prematuro de placenta [4] Indicação Fetal: _____

[5] Indicação Materna: _____

27- Via de parto: [1] Cesárea [2] Normal espontâneo [3] Normal induzido**Feto:** A) [1] Masc [2] Feminino**B) Apgar:** _____ **C) Peso:** _____**RESULTADOS DE EXAMES****Cartão Pré-Natal:****GJ:** 1^a-2^a-**TTGO:****TS:****Toxo- IgG:**

IgM:

Rubéola- IgG:

IgM:

Hepatite B: HBsAg:

Anti-HBs:

Anti-HCV:**Anti-HIV:****Teste Rápido HIV:****EPF:****Maior valor Pressão Arterial e Idade Gestacional à aferição:**

Internação:**Hemograma:**

Hb- Hct- Plaquetas-
Leuc Totais- Segm: Bast: Linf: Mon: Eosin:

PCR:**EAS:**

Nitrito- Leuc- Hemácias-
Cilindros- Flora-

Urocultura:**VDRL:****Teste Rápido Sífilis:*****Streptococo agalactiae:*****Flora vaginal:****Anatomopatológico da placenta:****Resultado do teste de biologia molecular para *Chlamydia trachomatis:***

ANEXO 3 - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

PROJETO DE PESQUISA

Título: Prevalência de *Chlamydia trachomatis* em partos pretermos ocorridos no Hospital

Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória - ES, Brasil

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações. ; Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

Pesquisador: Renylena Schmidt Lopes

Versão:1

Instituição: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

CAAE: 03184512.0.0000.5071

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 77642

Data da Relatoria: 23/05/2012

Apresentação do Projeto:

Desenho geral do estudo: Será realizado um estudo transversal com parturientes do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória, ES, Brasil, internadas no período de um ano. As pacientes que apresentarem trabalho de parto prematuro responderão a um questionário e serão submetidas a exames de rastreio infeccioso. Justificativa para a realização desse projeto: Trabalho de parto prematuro é um dos principais determinantes da mortalidade e morbidade neonatal e tem consequências adversas em longo prazo para saúde. Apesar de grandes esforços de prevenção, a incidência de parto prematuro permaneceu constante em cerca de 5-10% de nascidos vivos, na maioria dos países. As causas são multifatoriais, estando relacionadas às variáveis socioeconômica, psicossocial, biológica e complicações da gestação em curso. A infecção intra-uterina provavelmente explica a maioria destes desfechos gestacionais. Acredita-se que a infecção por *Chlamydia trachomatis* também esteja envolvida no parto pré-termo e rotura prematura de membranas; porém, poucos são os estudos de investigação desse microrganismo em partos prematuros e não existe pesquisa para essa infecção oculta durante o pré-natal.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis*, em partos pretermos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos: Este estudo não apresenta riscos adicionais a gestante ou ao feto
- Benefícios: Oferecer tratamento as pacientes cujo resultado do exame for positivo. Avaliar a importância e a possibilidade da implementação pré-natal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os critérios de inclusão do estudo são: Serão admitidas no estudo, as mulheres que realizaram parto ocorrido com idade gestacional entre 22 semanas (ou >500g) e 36 semanas e 6 dias, na maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes em Vitória- ES, no período de junho de 2012 a junho de 2013.

Os critérios de exclusão do estudo são:

- Gestações mal datadas cujo capurro do recém-nascido não confirme prematuridade.
- Mulheres que não concordarem em assinar o TCLE.

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

O Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) irá financiar o projeto através de recursos do Núcleo de Doenças Infecciosas da UFES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está claro, em linguagem acessível, acerca dos objetivos do estudo, procedimentos necessários, riscos e benefícios esperados.

Recomendações:

NT

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

NT

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

20 de Agosto de 2012

Assinado por:

Fausto Edmundo Lima Pereira

ANEXO 4 - Resumo das manifestações clínicas da sífilis na gestante e adquirida.

| Evolução | Estágios da Sífilis Adquirida | Manifestações Clínicas |
|---|--------------------------------------|---|
| Sífilis Recente (menos de um ano de duração) | Primária | Cancro duro (úlceras genitais) e linfonodos regionais |
| | Secundária | Lesões cutâneas, linfadenopatia generalizada, envolvimento ocular, hepático e neurológico |
| | Latente recente | Assintomática |
| Sífilis Tardia (mais de um ano de duração) | Latente tardia | Assintomática |
| | Terciária | Doença cardiovascular, neurológica e óssea (gomas sífilíticas) |

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015)

ANEXO 5 - Resumo das manifestações clínicas da sífilis congênita.

| Evolução | Estágios da sífilis congênita | Manifestações clínicas |
|---|-------------------------------|--|
| Sífilis Congênita (com menos de 2 anos de idade) | Precoce | <ul style="list-style-type: none"> • hepatomegalia com ou sem esplenomegalia e icterícia • lesões cutâneas (pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), petéquias, púrpura • periostite ou osteíte ou osteocondrite pseudoparalísia dos membros • sofrimento respiratório com ou sem pneumonia • rinite sero-sanguinolenta, anemia e linfadenopatia generalizada (epitrocLEAR) • fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite |
| Sífilis Congênita (após 2 anos de idade) | Tardia | <ul style="list-style-type: none"> • tibia em “Lâmina de Sabre” • articulações de Clutton • fronte “olímpica” e nariz “em sela” • dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, • rágadas periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, • ceratite intersticial, • surdez neurológica e dificuldade no aprendizado |

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2015)