

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações gerais

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa causada pela bactéria *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), sendo transmitida através de relações sexuais, via parenteral e vertical (Veronesi & Focaccia, 2005). Das várias doenças que podem ser transmitidas durante o período de gestação e parto, a sífilis é a que tem maior taxa de transmissão vertical (TV).

Apesar da descoberta da penicilina nos anos 40 e o seu uso no tratamento da sífilis, a prevalência de infecção pela *T. pallidum* em gestantes tem aumentado nos últimos anos, com consequente elevação na taxa de sífilis congênita (SC), o que tem se tornado um grande problema de saúde pública (Brasil, 2006c; Rodrigues et al., 2008).

O aumento de casos de SC tem sido associado ao não tratamento adequado da gestante e de seu parceiro, com desfechos desfavoráveis ao conceito, tais como abortos espontâneos ou sérias complicações à saúde física e mental do recém-nascido (Remington & Klein, 1995; Saraceni, 2007). Portanto, sabendo que a SC é uma doença prevenível a partir do tratamento adequado da mãe durante o pré-natal, o governo brasileiro, desde 1993, tem empreendido esforços constantes no controle da doença. Com meta inicial de alcançar uma taxa de incidência de ≤ 1 caso/1.000 neonatos nascidos vivos até o ano 2000 (Brasil, 2005a), o Ministério da Saúde não apenas foi incapaz de atingir esses índices, como o número de casos de SC têm aumentado nos últimos anos. Esses dados indicam que o controle da TV de sífilis continua sendo um desafio para os gestores de políticas de saúde no Brasil, mesmo diante da ampla cobertura ao pré-natal com fácil diagnóstico e disponibilidade de tratamento efetivo para o *T. pallidum*.

O objetivo do presente estudo foi determinar a taxa de SC no município do Rio de Janeiro entre os períodos de 2007 a 2015 e tentar determinar algumas características da nova população exposta ao *T. pallidum* que possam contribuir para a melhor compreensão do quadro atual da sífilis em gestantes.

1.1. Aspectos epidemiológicos da sífilis no mundo e no Brasil

Diversos autores fazem referência à diminuição da infecção pelo *T. pallidum* na população geral com a descoberta e uso da penicilina na década de 40, com uma queda mais acentuada no número de novos casos na década de 80 do século passado, acreditando-se que a infecção seria erradicada até o ano 2000 (Remington & Klein, 1995; De Lorenziet al., 2001). No entanto, o interesse pelo controle da sífilis diminuiu, talvez porque muitos pensassem que a doença estivesse controlada. Acrescenta-se a queda no uso de preservativos masculinos e femininos, hoje associados ao menor medo da Aids devido as novas e potentes drogas no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1. Assim como a sífilis, a Aids decorre a infecção, principalmente sexual, pelo HIV-1. Portanto, o atual cenário mundial acerca da sífilis é outro, sendo considerada um grande problema de saúde pública e, no contexto da gestação, tem sido considerada uma doença com maior taxa de TV (Milanez & Amaral, 2008).

Não apenas no Brasil, como também na África, na Ásia e em vários países da América Latina a sífilis continua endêmica e a incidência é alta (Deperthes et al., 2004). Dados do CDC (Centers for Disease Control) também mostraram um aumento de 100% de casos de sífilis congênita (SC) nos Estados Unidos entre 1987 e 1989. Após utilização de novas estratégias como a busca ativa dos casos, o tratamento dos parceiros sexuais, a aplicação de programas com foco na prevenção em larga escala, houve diminuição dos casos em até 90% a partir de 1990 (Milanez & Amaral, 2008). Na Europa o panorama é diferente aonde se evidencia uma prevalência muito baixa em gestantes e raros casos de SC desde a introdução da penicilina (Deperthes et al., 2004).

A incidência de SC no Brasil passou de 1,4 casos por 1.000 nascidos vivos em 2000 para 1,9 casos por 1.000 nascidos vivos a partir de 2005 mantendo-se estável até 2008, porém com aumento da proporção de casos de SC em crianças menores de sete dias de vida (Brasil, 2010). Esta realidade pode ser devido ao aumento de notificações de SC.

No Brasil, o coeficiente de mortalidade por SC em menores de 01 ano, entre 1991 a 1999, manteve-se estável em cerca de 4 óbitos por 100.000 nascidos vivos,

apresentando decréscimo em 2005, com 2,5 óbitos por 100.000 nascidos vivos seguidos de 3,2 para 2006, 2,6 para 2007 e 2,0 para 2008 (Brasil, 2010). Entretanto, esses valores ainda são considerados elevados para este século (Ramos et al., 2009).

A sífilis adquirida acontece, com mais frequência, na população que apresenta maior vulnerabilidade social, ou seja, nos segmentos mais desfavorecidos da sociedade (Ramos et al., 2009). Dentre os fatores associados à alta prevalência de sífilis encontram-se o baixo nível socioeconômico, presença de HIV, uso de drogas ilícitas, ter história de natimorto anterior, falta de pré-natal adequado e múltiplos parceiros sexuais (Rodrigues & Guimarães, 2004; Figueiró-filho et al., 2007; De Lorenzi & Madi, 2001, Rodrigues, 2000). Esses fatores estão associados ao não comparecimento regular das gestantes às consultas do pré-natal, assim como, mesmo nas gestantes que realizam o acompanhamento ambulatorial, falta de adesão do parceiro sexual ao tratamento contra a sífilis (Rodrigues, 2000).

Para minimizar a subnotificação, desde de 2005, através da Portaria MS/SVS Nº33A do Ministério da Saúde, a sífilis na gestação tornou-se um agravo de notificação compulsória. Nesse sentido, são notificados casos de SC toda criança, nascida viva ou não, filha de mães com evidência sorológica não-treponêmica positiva durante o pré-natal ou no momento do parto, ou ainda durante a curetagem, que não tenha sido tratada de forma adequada (Brasil, 2005b). Adicionalmente, também são notificados como casos de SC toda criança com idade menor de 13 anos que apresente evidência sorológica pelo VDRL positiva com titulações crescentes.

1.3. Aspectos Clínicos e Diagnóstico Laboratorial de Sífilis

Os métodos para diagnóstico da infecção materna pelo *T. pallidum* dependem da fase da doença. Por exemplo, na fase primária da infecção pesquisas de anticorpos podem dar negativos devido à baixa titulação dos mesmos, portanto a alternativa é a pesquisa direta da presença do treponema em qualquer lesão suspeita usando a microscopia de campo escuro ou a imunofluorescência direta. Na sífilis secundária, a pesquisa direta do treponema também é possível, por suas lesões serem também ricas em treponemas (Centers for Disease Control and Prevention , 2002; Brasil, 2005). Entretanto a presença de anticorpos já permite o rastreamento da infecção por técnicas

sorológicas.

A pesquisa de IgM dirigidos contra antígeno não-treponêmicos, conhecido como Veneral Disease Research Laboratory (VDRL), tem sido amplamente utilizado na triagem sorológica. O VDRL pode ser qualitativo ou quantitativo, permitindo a titulação de anticorpos. Como VDRL quantitativo demonstra uma relação direta entre os títulos dos anticorpos com a atividade da doença, essa busca é preferível no diagnóstico e monitoramento da resposta terapêutica à penicilina nos pacientes com sífilis. O VDRL se baseia na reação de floculação de anticorpos anti-cardiolipinas, um lipídio das células humanas que identifica lesão pelo treponema. Esse teste também pode ser positivo em indivíduos que sofrem de cirrose hepática, leptospirose, mononucleose ou pacientes acometidos por colagenosas, um grupo de doenças autoimunes envolvendo o tecido conjuntivo frouxo. Adicionalmente, a própria gravidez pode levar a resultados falso-positivos (Brasil, 2005a, Brasil, 2006; Centers for Disease Control and Prevention, 2002; Stoll et al., 1993).

Em geral o VDRL torna-se reativo a partir da segunda semana após o aparecimento do cancro duro, atingindo maiores títulos na fase secundária e declinando após, mesmo na ausência de tratamento. Uma queda acentuada na titulação é observada nos pacientes tratados de forma adequada, podendo negativar em até 2 anos ou permanecer com níveis residuais baixos (cicatriz sorológica).

Apesar de sua importância na triagem, indivíduos com VDRL positivos, independente da titulação, devem pesquisar a presença de IgG contra antígenos do *T. pallidum*. É importante lembrar que VDRL negativo apenas exclui sífilis ativa, levando em consideração o período de incubação, mas sua persistente presença de cicatriz sorológica. Um VDRL reagente seguido a um teste treponêmico negativo, tal como Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption (FTA-abs), indica possível resultado falso-positivo.^{3,5,6} Resultados sorológicos falso-negativos não-treponêmicos podem ocorrer em 1 a 2% dos pacientes na sífilis secundária, e é devido ao fenômeno conhecido como “prozona” que é decorrente da presença de maiores títulos de IgG anti-bactéria, em relação ao número de antígenos circulantes (Brasil, 2005a e 2006, Berman, 2004; Santos et al., 2007).

A pesquisa de IgG anti-bactéria não é indicada para o acompanhamento da

resposta terapêutica à penicilina desde que seus títulos permanecem altos por toda a vida independente do tratamento (Brasil, 2005a e 2006; Berman, 2004; Santos et al., 2007).

1.4. Estratégias de controle da sífilis

1.4.1. Ações políticas

Em 1993, o Ministério da Saúde (MS) lançou o projeto de eliminação da sífilis congênita, de acordo com a proposta de controle do agravo nas Américas formulado pela OMS (Brasil 1993, 1997, 1998). Por refletir diretamente a qualidade da assistência perinatal, em particular a atenção pré-natal dispensada a cada gestante, o Ministério da Saúde passou a incluir oficialmente a taxa de SC como um indicador de avaliação da atenção básica à saúde de cada município (De Lorenzi & Madi, 2001).

Em 2002, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade por SC e AIDS, o Ministério da Saúde lançou o Projeto Nascer nas maternidades do Sistema Único de Saúde (SUS), localizadas em municípios considerados prioritários que atendem mais de 500 partos por ano (Brasil, 2002). Foram desenvolvidas ações de capacitação de equipes multiprofissionais no acolhimento, testagem e indicação terapêutica para sífilis, além de vigilância epidemiológica (Brasil, 2003a). Com intuito de dar suporte à organização da rede de serviços do SUS, uma série de documentos oficiais foi publicada normatizando, em especial, a obrigatoriedade da solicitação do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) para todas as gestantes na primeira consulta de pré-natal e 28^a semana gestacional, realização do VDRL nas maternidades e fácil acesso ao tratamento com penicilina (Brasil, 2005b; Brasil, 2005b; Brasil, 2003b; Brasil, 2004).

O sucesso dessas medidas depende não apenas da captação e testagem rápida das amostras na pesquisa de anticorpos circulantes contra a bactéria, como do adequado tratamento das gestantes com sífilis e de parceiro, mesmo na impossibilidade da realização do diagnóstico laboratorial dos parceiros sexuais (Brasil, 2006c; Brasil 2006^a). Entretanto, Saraceni (2005) refere que a convocação do parceiro ao local do

pré-natal não é fácil, considerando fatores como incompatibilidade de tempo, não acreditar portar a doença, desinteresse em procurar conhecer de uma doença que não apresenta sintomas, entre outros.

1.4.2. Manejo terapêutico

O tratamento da sífilis é o mesmo para gestantes e não gestantes, com um diferencial importante, apenas a penicilina pode prevenir a TV do treponema. Portanto, toda gestante infectada pelo *T. pallidum* deve ser tratada com penicilina G benzatina na dose de 2.400.000 UI para sífilis primária, 4.800.000 UI para sífilis secundária ou latente recente e 7.600.000 UI para a sífilis terciária ou tardia, respeitando o intervalo de 7 dias entre as doses (Brasil, 200a). Para gestantes alérgicas à penicilina deve-se indicar a dessensibilização, devido à penicilina G ser a única droga que atravessa a barreira placentária (Brasil, 2005c). Quando o tratamento da gestante for feito com outra droga, que não seja a penicilina, o neonato será considerado portador de sífilis congênita e necessitará ser tratado imediatamente após o parto.

Além da gestante, o tratamento do parceiro é fundamental para evitar reinfecção materna e para o sucesso no combate a SC. Paralelamente ao tratamento, as gestantes infectadas e seus parceiros devem ser orientados a manter relações sexuais usando preservativos (Brasil, 2005a). Estratégias para aumentar a adesão dos parceiros ao tratamento é fundamental desde que, como demonstrado por Figueiró-Filho e colaboradores (2007) apenas 50% dos parceiros foram adequadamente tratados. Outro estudo realizado em Campo Grande constatou apenas 39% dos parceiros de puérperas foram tratados (Mauro, 2009).

É importante lembrar que o seguimento pós-tratamento demanda a solicitação de sorologias não treponêmicas (VDRL) mensais por 1 ano, onde se espera observar uma queda progressiva dos seus títulos até sua negativação, ou estabilização em patamares inferiores a titulação de 1:8. A elevação de duas diluições acima do último título do VDRL justifica novo tratamento, mesmo na ausência de sintomas, podendo indicar a ocorrência de reinfecção ou tratamento inadequado (Remington & Klein, 1995, Rodrigues & Guimarães, 2004).

1.5. Sífilis na gestação e o impacto para o neonato

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa, sistêmica, com evolução crônica, causada pela disseminação hematogênica da bactéria *T. pallidum* que infecta o homem através das superfícies cutâneas e mucosas, em especial, na presença de soluções de continuidade no epitélio quando em contato direto com as lesões infectadas, em geral, durante as relações sexuais (Veronesi & Focaccia, 2005).

A sífilis evolui de forma semelhante entre gestantes e não gestantes. Nesse sentido, a sífilis primária tem início entre 10 a 90 dias (média de 21 dias) após o contato sexual com um paciente-fonte. Essa fase é caracterizada pelo surgimento de lesão ulcerada geralmente única e não dolorosa, conhecida por cancro duro (Figura 1). Na mulher, essa lesão geralmente se localiza nos pequenos lábios, paredes vaginais ou no colo uterino, enquanto que no homem manifesta-se principalmente na glândula ou sulco bálano-prepucial. Em geral, o cancro duro regride espontaneamente sem deixar qualquer cicatriz (Brasil, 2005a e 2005b; Berman, 2004; Veronesi & Focaccia, 2005). Nos pacientes não tratados, a infecção progride para a fase secundária que representa uma sequência natural da forma primária e se manifesta entre 6 e 8 semanas após o desaparecimento do cancro duro e decorre da disseminação hematológica dos treponemas que conseguem atingir a maioria dos órgãos e tecidos. Nessa fase são observadas lesões cutâneo-mucosas altamente infectantes, que podem ser do tipo roséola sífilítica, sífilis papulosas e condiloma plano (Figura 1). Essas lesões podem ser acompanhadas de adenopatias generalizadas, artralgias, febre e cefaleia. Pode ocorrer também comprometimento hepático e ocular, com neurite óptica ou uveíte. À semelhança do cancro duro, essas lesões da sífilis secundária regridem espontaneamente dando início a uma fase de latência clínica (Berman, 2004; Brasil, 2006; Veronesi & Focaccia, 2005). Essa fase silenciosa cursa assintomática e o diagnóstico só é possível por testes sorológicos de pesquisa de anticorpos (Berman, 2004; Brasil, 2006; Veronesi & Focaccia, 2005). Anos após o contágio (entre 3 a 12 anos), o paciente desenvolve a Sífilis terciária que é caracterizada pelo surgimento de pápulas amolecidas em regiões cutâneo-mucosas (Figura 1). Nessa fase pode haver comprometimento neurológico, como demência, cardiovascular (aneurisma aórtico) e até osteoarticular (Berman, 2004;

Brasil, 2006; Veronesi & Focaccia, 2005).

Figura 1. Aspectos lesionais da sífilis primária e secundária causada pelo *T. pallidum*.



Cancro duro (sífilis primária)



Sífilis secundária

Em mulheres grávidas com sífilis, a transmissão vertical (TV) pode ocorrer através da passagem transplacentária ou ainda durante o parto quando o concepto entra em contato com lesões genitais maternas (Remington & Klein, 1995). No geral, o risco do concepto ser infectado diminui com o aumento da idade gestacional (Couto & Andrade, 2006). Outra importante variável é a fase da infecção em que a mãe se encontra. Como o comprometimento fetal depende principalmente da treponemia materna, a SC pode acometer 70 a 100% dos fetos quando gerados por gestantes não tratadas que se encontram nas formas primária e secundária, respectivamente, e 30% nas fases latente (recente ou tardia) e terciária (Veronesi & Focaccia, 2005; Brasil 2006c). Os possíveis desfechos da sífilis na gestação incluem abortamento espontâneo, nascimento pré-termo e óbito perinatal em até 40% dos casos (De Lorenzi & Madi, 2001; De Lorenzi et al., 2005; Signorini et al., 2007)

Nos neonatos vivos e infectados, a manifestação clínica da sífilis congênita precoce ocorre nos dois primeiros anos de vida da criança e caracteriza-se por baixo peso ao nascer, anemia, icterícia, desconforto respiratório, choro débil, rinorréia sanguinolenta, linfadenopatia, trombocitopenia e pseudo-esplenomegalia, sendo a neurosífilis aparente em aproximadamente 50% das crianças (Veronesi & Focaccia, 2005). O aparecimento de sintomas somente após 2 anos caracteriza a fase tardia da

sífilis que cursa normalmente com ceratite intersticial, envolvimento ósseo, surdez por lesão do oitavo par craniano e neurosífilis (Romington & Klein, 1995).

1.5.1 Sífilis congênita

Várias são as dificuldades relacionadas ao diagnóstico da sífilis congênita. Inicialmente, até dois terços das crianças infectadas são assintomáticas ao nascer, e as manifestações clínicas podem ser evidenciadas meses ou mesmo anos após o nascimento (Quadro 1) (1-5,13). Adicionalmente, a titulação do VDRL no neonato com sífilis congênita pode ser inferior ao materno (Stoll et al., 1993). Por outro lado, a positividade nos testes treponêmicos (FTA-Abs) pode representar a passagem transplacentária de anticorpos IgG maternos, que podem permanecer circulantes por até seis meses. A presença de IgM específica para a bactéria, que confirmaria a infecção ativa, pode demorar até 90 dias para positivar no neonato (De Lorenzi & Madi, 2001; Stoll et al., 1993; Santos et al., 2007).

Diante desses obstáculos, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios para a definição de caso de SC no Brasil que não sejam restritos aos achados sorológicos maternos e do neonato, permitindo assim que haja uma menor perda de casos suspeitos de SC (Brasil, 2005b; Santos et al., 2007; Komka & Lago, 2007; Paz et al., 2004). Entretanto, a confirmação definitiva dependerá da confirmação da presença do *Treponema pallidum* em cordão umbilical, placenta, descarga nasal ou material de lesões cutâneas (Brasil, 2005b; Paz et al., 2004)

Quadro 1. Critérios para definição de caso de sífilis congênita

- Criança nascida morta (aborto ou natimorto) ou viva de mãe não tratadas, ou tratadas de forma inadequada, com evidência clínica e/ou sorológica de sífilis, sendo esse último independente da titulação e da presença e anticorpos treponêmicos.
- Criança nascida morta (aborto ou natimorto) ou viva com presença confirmada do *Treponema pallidum* na placenta ou cordão umbilical.

- Criança com menos de 13 anos de idade (sintomático ou não) com titulações ascendentes na sorologia não treponêmica, e/ou maiores do que as da mãe, e/ou reagentes após seis meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico) e/ou testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade.
-

1.5.2. Protocolo de tratamento da sífilis congênita

Nos recém-nascidos de mães com sífilis não tratadas, ou inadequadamente tratadas, alguns exames devem ser solicitados, independentemente do resultado do VDRL do neonato (Arnold & Ford-Jones, 2000). Esses exames compreendem ao hemograma, radiografia de ossos longos e punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). Caso não seja possível analisar o LCR, o neonato deve ser tratado como se tivesse neurosífilis. Na vigência de alterações clínicas, sorológicas, radiológicas e/ou hematológicas prescrever penicilina G cristalina na dose de 50.000 UI/kg por via intravenosa, a cada 12 horas por sete dias e, após, a cada oito horas até completar dez dias. Alternativamente, pode-se usar penicilina G procaína em dose única diária (50.000 UI/kg) pela via intramuscular por 10 dias. Caso alterações no LCR sejam identificadas prescrever penicilina G cristalina, 50.000 UI/kg/dose, por via intravenosa, a cada 12 horas nos primeiros sete dias de vida e, após, a cada oito horas até completar dez dias. Em neonatos sem alterações clínicas, radiológicas, hematológicas ou líquóricas e com sorologia negativa o tratamento padrão se faz com penicilina G benzatina por via intramuscular (i.m.) na dose única de 50.000 UI/kg.

Em todos os casos suspeitos ou confirmados de SC, o acompanhamento ambulatorial é obrigatório após conclusão do tratamento, incluindo o seguimento com VDRL.

Neonatos nascidos de mães adequadamente tratadas, os esquemas terapêuticos com penicilina só serão necessários quando a criança for VDRL reagente com titulação maior do que a materna e/ou na presença de alterações clínicas. Neonato assintomático e negativo para o VDRL, apenas o seguimento clínico-laboratorial será necessário. No entanto, na impossibilidade deste, a criança deve ser tratada com penicilina G benzatina,

i.m. com dose única de 50.000 UI/ kg.

No período pós-neonatal (após 28º dia de vida), as crianças com quadros clínicos e sorológicos sugestivos de sífilis congênita devem ser investigadas conforme anteriormente descrito. Confirmado o diagnóstico, deve-se proceder ao tratamento indicado, mantendo-se os mesmos esquemas e doses recomendados. Criança com SC confirmada ou suspeita deve ser ambulatorialmente acompanhada por uma equipe multidisciplinar, tais como oftalmologista e neurologista por dois anos.

1.5.3. Resposta imunológica ao *T. pallidum* no contexto da gestação

A sífilis é causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* que é um micro-organismo pequeno, fino de espiras regulares e desprovido de membrana celular (Figura 2). Possui movimentos de rotação, flexão e contração, assim como de translação. Não é visível ao microscópio óptico, exceto quando tingido pela técnica de impregnação por corante com sais de prata (Fontana). Com relação aos seus principais antígenos, 3 lipoproteínas ligadas à membrana destacam pela sua reatividade sorológica, as lipoproteínas de T47, T15 e T17, sendo essa última capaz de se induzir melhor resposta humoral (Weigel et al., 1982; Chamberlain et al., 1989; Purcell et al., 1989; Akins et al., 1993; Sato et al., 1999).

Figura 2. Morfologia do *T. pallidum*



A inabilidade de se cultivar *T. pallidum*, associada à falta de um modelo experimental complica os estudos imunológicos em resposta a infecção. Sabe-se que a

bactéria consegue persistir por longos períodos em diferentes tecidos, apesar da indução de uma resposta imune celular e humoral (Radolf & Lukehart, 2006; Rompalo et al., 2001). Análise imunohistoquímica e RT-PCR das biópsias obtidas do material colhido das lesões (cancro duro), revela um grande infiltrado de macrófagos e células T que expressam mRNA para citocinas características da resposta do tipo Th1, a IL-2, IFN- γ , e IL-12 (Van Voorhis et al., 1996a e 1996b). Uma interessante observação é o enriquecimento de células T CD8⁺ ativadas nas lesões na fase secundária da sífilis quando comparada a sífilis primária (McBroom et al., 1999; Tosca et al., 1998; Pope et al., 1994; Dan et al., 2004), o que parece estranho desde que o *T. pallidum* é uma bactéria extracelular. Estudo publicado por Salazar e colaboradores (2007), conduzido em PBMC e no conteúdo celular das lesões de pele pacientes com sífilis secundária, demonstrou um enriquecimento de células T CD4⁺ e CD8⁺ efetoras nas lesões, quando comparado ao sangue periférico. Essas células expressam elevados níveis dos marcadores CD45RO e CD69, indicando a presença de células T ativadas. Entretanto, nenhum estudo foi conduzido na tentativa de se determinar a proporção desses linfócitos são específicos para antígenos do *T. pallidum*.

Apesar dessas considerações sugerirem que resposta imune deve exercer algum controle da carga bacteriana, o *T. pallidum* não apenas persiste por anos no Homem, como parece não conferir imunidade, sendo portanto, possível a reinfeção. Adicionalmente o controle bacteriano pelo sistema imune deve estar prejudicado no contexto da gestação, o que aumenta o risco de infecção fetal.

Durante a gestação, através de uma rede complexa de interação com o estrogênio e a progesterona, as mulheres são condicionadas a uma imunomodulação necessária para evitar a rejeição do concepto. A progesterona e o estrogênio inibem a produção de citocinas relacionadas ao perfil Th1 e a ativação das células T CD8⁺, dos macrófagos e das células NK, todos componentes celulares altamente embriotóxicos na vigência de uma resposta inflamatória dirigida contra antígenos fetais de origem paterna (Silva et al., 2006). Por outro lado, esses hormônios parecem favorecer a expansão de células T maternas reguladoras capazes de atenuar reações inflamatórias por diferentes mecanismos, tal como a produção das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF- β (Silva et al., 2006). Portanto, a carga bacteriana pode ser maior que em mulheres grávidas

devido a menor competência imunológica dessas pacientes, o que eleva o risco de TV. Adicionalmente, inerente a imaturidade funcional, o feto é altamente suscetível à infecção pelo *T. pallidum*.

2. OBJETIVO GERAL

- ☞ Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a sífilis congênita, e avaliar e discutir o aumento da taxa de incidência da sífilis congênita verificado entre 2007 e 2015 no município do Rio de Janeiro.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever a situação atual da sífilis congênita no município do Rio de Janeiro.
- ✓ Realizar um levantamento de dados epidemiológicos que ajudem a identificar os motivos e compreender o aumento da taxa de incidência da sífilis congênita entre 2007 e 2015 no município do Rio de Janeiro.
- ✓ Correlacionar o aumento da taxa de incidência de sífilis congênita com a qualidade da assistência pré-natal oferecida pelo sistema público de saúde.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa explicativa de caráter quantitativo elaborada a partir de material que não recebeu tratamento analítico.

3.2. Local, População de estudo e período

Rio de Janeiro, capital do estado do Rio de Janeiro, possui 1.200, 18 quilômetros quadrados de área territorial, 6.320.446 habitantes e densidade demográfica de 5.256,8 habitantes por quilômetro quadrado, de acordo com o censo demográfico de 2010 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE).

O município possui 189 estabelecimentos de saúde públicos, 1.865 particulares e 200 unidades de atenção primária.

A população de estudo foi composta por mulheres a partir dos 10 anos e idade, parceiros de gestantes e mães diagnosticadas com sífilis e nascidos vivos portadores de sífilis congênita no município do Rio de Janeiro.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas neste estudo mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis entre 2007 e 2015 e os seus parceiros. Foram também incluídos nascidos vivos e mortos de gestantes que foram diagnosticadas com sífilis no período de 2007 a 2015.

Excluiu-se do estudo gestantes, parceiros e nascidos vivos cujas variáveis de estudo eram desconhecidas.

3.4. Variáveis

Para atingir os objetivos propostos, foram selecionadas as seguintes variáveis de estudo:

Casos de sífilis congênita por ano de diagnóstico; casos de gestantes com sífilis segundo faixa etária por ano de diagnóstico; casos de gestantes com sífilis segundo escolaridade os ano de diagnóstico; casos de gestantes com sífilis segundo a etnia por ano de diagnóstico; caos de gestantes com sífilis segundo esquema de tratamento por ano de diagnóstico; caos de gestantes com sífilis segundo classificação clínica por ano de diagnóstico; caso a de sífilis congênita em menos de um ano, casos de sífilis congênita segundo idade da criança por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo diagnóstico final por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo faixa etária da mãe por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo escolaridade da mãe por ano de diagnóstico; caso a de sífilis congênita segundo etnia da mãe por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo informação sobre realização de pré-natal da mãe por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo momento do diagnóstico da sífilis materna por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo esquema de tratamento da mãe por ano de diagnóstico; casos de sífilis congênita segundo informações sobre tratamento do parceiro da mãe por ano de diagnóstico; óbitos por sífilis congênita em menores de um ano segundo o ano do óbito.

3.5. Estudo bibliográfico

O estudo bibliográfico foi realizado em livros e artigos científicos. O acesso à bibliografia se deu de duas formas: manual e virtualmente. O acesso manual consistiu em pesquisar diretamente nos livros de referência disponíveis. Já o acesso virtual consistiu na pesquisa de artigos científicos em diferentes bases a de dado a de artigos científicos online.

E escolha do material bibliográfico foi feita com base nos seguintes critérios: tipo de delineamento, população ou amostra selecionada e relevância clínico-epidemiológica.

3.6. Levantamento de dados

O levantamento de dados foi realizado a partir de boletins epidemiológicos publicados pela secretaria de vigilância em saúde do Ministério da Saúde, pela secretaria de saúde do estado do Rio de Janeiro, pelo DATASUS, pela secretaria Municipal de saúde do estado do Rio de Janeiro e pelo IBGE.

3.7. Tratamento de dados e análise estatística

Após a coleta de dados, foi realizada uma leitura analítica dos dados visando ordenar as informações obtidas e facilitar a interpretação das mesmas. Depois, foram realizadas as análises estatísticas dos dados por meio do programa GraphPadPrism. Foram realizados testes estatísticos de acordo com o tipo de dado (quantitativo ou qualitativo).

4. RESULTADOS

Como pode ser observado na figura 3, nos quatro primeiros anos registrou-se um crescimento expressivo de gestantes com sífilis, com aumentos de 100,4%, 39,6%, 45,3% e 69% em 2008, 2009, 2010 e 2011, respectivamente. A partir de 2011, houve uma queda na variação, ficando entre 13,1% e 18 %. O menor aumento no número de novos caso/ano foi de 0,2% e foi registrado nos dois últimos anos (2014 a 2015).

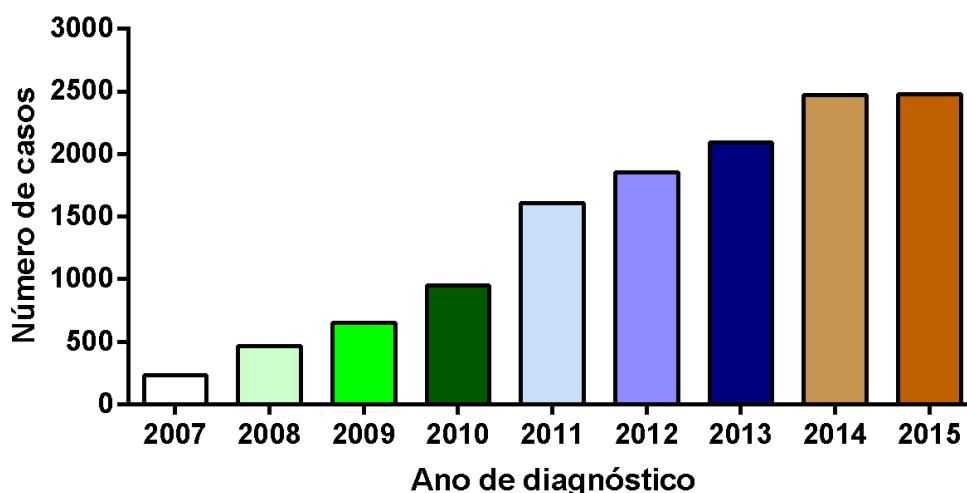


Figura 3. Casos de gestantes com sífilis por ano de diagnóstico.

Em gestantes com idade compreendida entre 10 e 14 anos, no período de 2007 a 2008, registrou-se uma queda de 16% no número de casos de sífilis (Figura 4). Nos anos seguintes houve um aumento progressivo, atingindo 77,8% no intervalo de 2010 a 2011 para essa faixa etária. Entre 2012 e 2015 ocorreu uma grande variação, tendo-se registrado uma queda de 39,0% de 2013 a 2014, seguido de um aumento de 40,0% de 2014 a 2015 (Figura 4).

O número de gestantes diagnosticadas com sífilis com idade compreendida entre 15 e 19 anos cresceu 94,6% de 2007 a 2008. Nos dois anos seguintes, houve uma queda de 62,3% e 41,7% seguido de um aumento de 63,7%. Entre 2011 e

2013 registrou-se um aumento de 38,4% enquanto que em que de 2013 a 2014 houve um aumento de 31,1%. De 2014 a 2015 o número de gestantes diagnósticas com sífilis sofreu uma queda de 7,7% (Figura 4).

Em gestantes de 20 a 29 anos, no período de 207 a 2008, houve um aumento de 107,7% no número de casos de sífilis. Nos anos seguintes houve um aumento progressivo, com destaque para o intervalo de 2010 a 2011, período em que um aumento de 68,9% foi observado (Figura 4).

Um aumento de 114,6% no número de casos de sífilis foi registrado no intervalo de 2007 a 2008 em gestantes com idade compreendida entre 30 e 39 anos. Nos anos seguintes observou-se um aumento progressivo no número de casos. (Figura 4).

Em geral, podemos observar que, de uma forma geral, o número de casos de sífilis/ano aumentou em todas as faixas etárias analisadas.

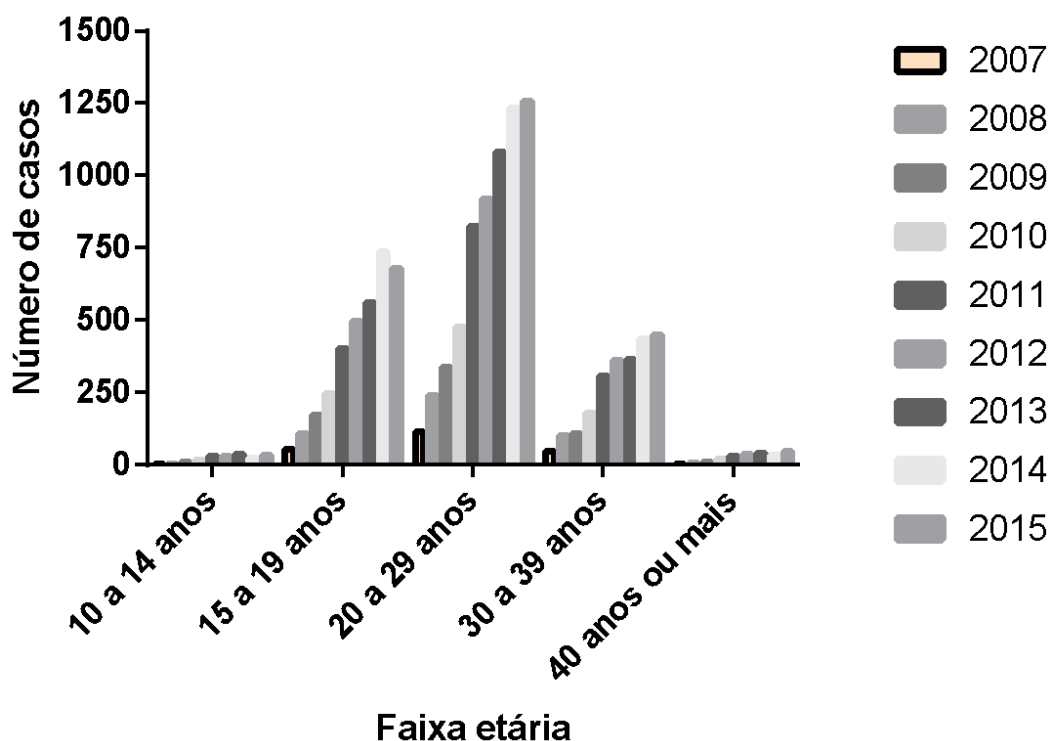


Figura 4. Caso de gestante com sífilis segundo faixa etária por ano de diagnóstico.

Entre 2007 e 2012 o número de casos de gestantes analfabetas com sífilis variou entre 0 e 4 casos/ano (Figura 5). Entre 2012 e 2013 registrou-se um incremento de 4 para 11/casos ano, o que representa um crescimento de 175%. Em 2014 e 2015, no entanto, menos quatro casos/ano foram notificados, o que representa uma queda de 67% no número de casos. Por outro lado, o número de casos é crescente em gestantes com maior grau de escolaridade.

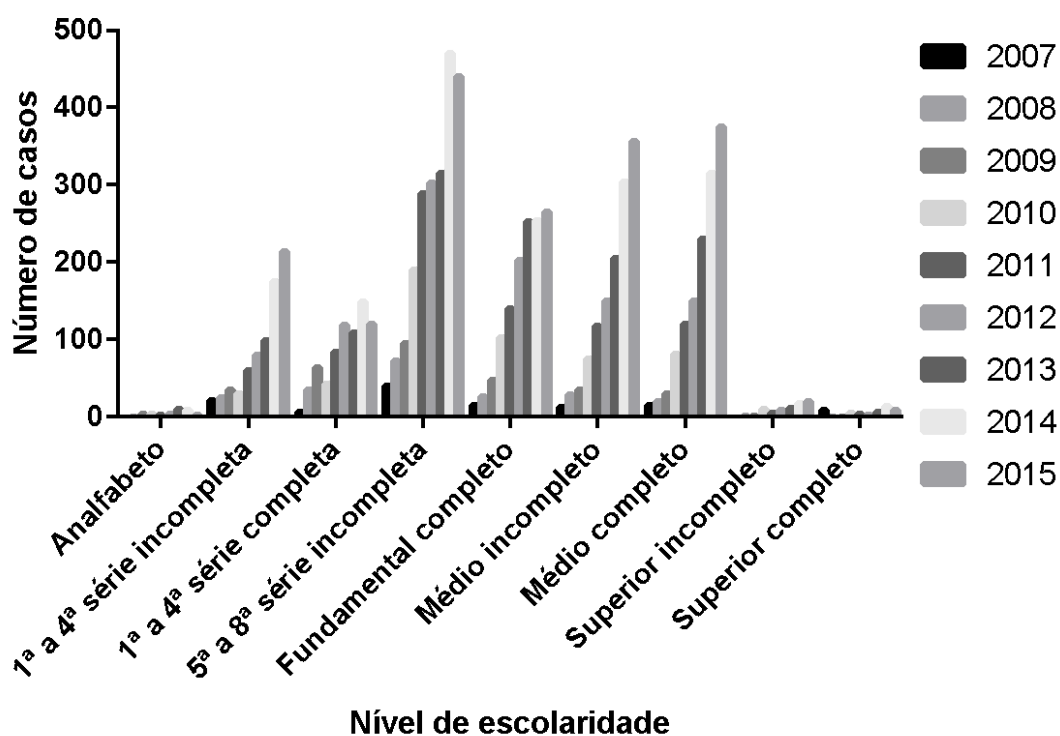


Figura 5. Casos de gestantes com sífilis segundo escolaridade por ano de diagnóstico.

Entre 2007 e 2012 o número de casos de gestantes brancas com sífilis aumentou de forma progressiva, sendo o maior deles registrado no intervalo de 2007 a 2008, período em que houve um incremento de 60% no número de casos. De 2014 a 2015 uma pequena diminuição, de 1,4%, foi observada no número casos/ano (Figura 6).

Em gestantes de etnia preta, de 2007 a 2008, o número de casos de sífilis passou 37 para 81/ano, que significa um aumento de 119%. A partir de 2008 observou-se um crescimento contínuo, que foi interrompido no intervalo de 2014 a 2015, quando houve um decréscimo de 12 casos (Figura 6).

De 2007 a 2008 o número de casos de gestantes de etnia amarela e com sífilis passou 0 para 3/ano. Em 2010 registrou-se uma queda no número de 3 casos quando comparado ao não de 2009. A partir de 2011 observou-se um aumento progressivo no número de casos, atingindo um total de 27 em 2015 (Figura 6).

Em gestantes pardas, etnia em que há maior incidência de sífilis em gestantes, registrou-se um crescimento variado ao longo dos anos. No intervalo de 2007 a 2008 observou-se um aumento importante (114%) seguido de uma queda de 16,7% em 2009. De 2009 a 2010 o crescimento também foi expressivo (88,1%). Entre 2014 e 2015, intervalo em que se observou o menor crescimento, houve apenas um acréscimo de 4,0% de casos (Figura 6).

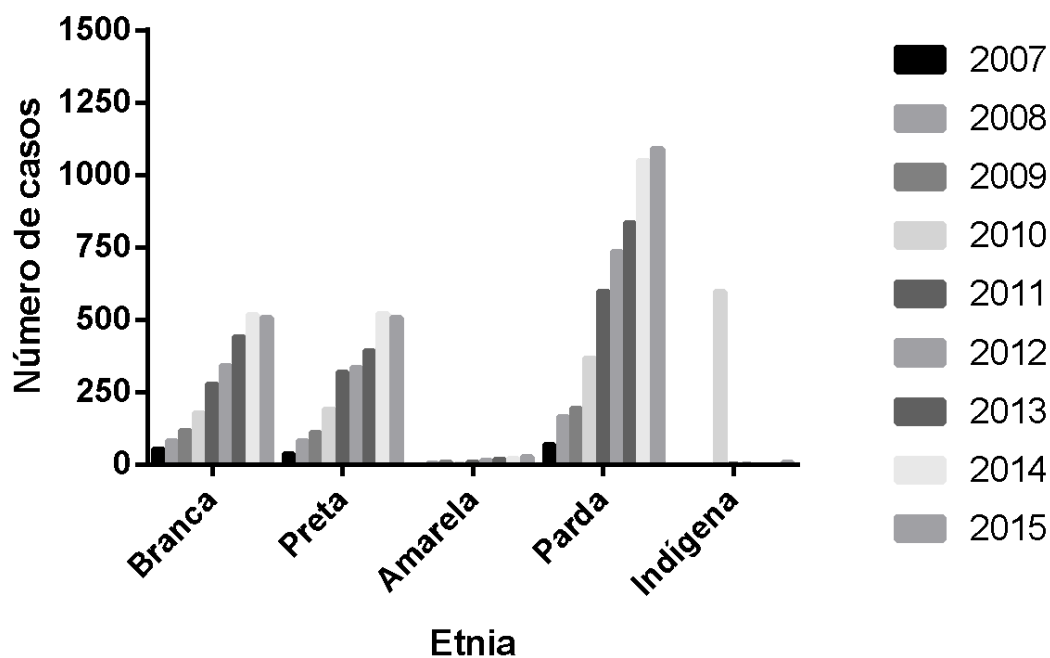


Figura 6. Casos de gestantes com sífilis segundo etnia por ano de diagnóstico.

Em 2015 registrou-se sete casos de sífilis em gestantes indígenas. Esse foi o maior número de casos registrado entre 2007 e 2015. Antes de 2015 o número de casos ficou entre 0 e 2 por ano (Figura 6).

Em resumo, o número de gestantes com sífilis tem aumentado em todos os grupos étnicos.

A maioria das gestantes diagnosticadas com sífilis foi submetida ao tratamento com penicilina. O número de gestantes que passaram por este esquema de tratamento aumentou ao longo dos anos, como mostra a figura 5. De 2012 a 2013 registrou-se um crescimento de 31,2% (Figura 7). Nos intervalos de 2013 a 2014 e de 2014 a 2015 registrou-se crescimentos de 16,8% e 9,4%, respectivamente.

O número de gestantes que passaram por outro esquema de tratamento decresceu de 2012 a 2013, passando de 31 para 21 casos. Nos anos seguintes, observou-se uma discreta redução. Enquanto que em 2014 foram registrados 18 casos, em 2015 12 casos foram registrados (Figura 7).

Em 2012, 229 gestantes diagnosticadas com sífilis não realizaram nenhum tipo de tratamento. No ano seguinte houve uma redução de 51% no número de casos de gestantes sem tratamento, enquanto que nos dois anos seguintes observou-se aumento no número de casos.

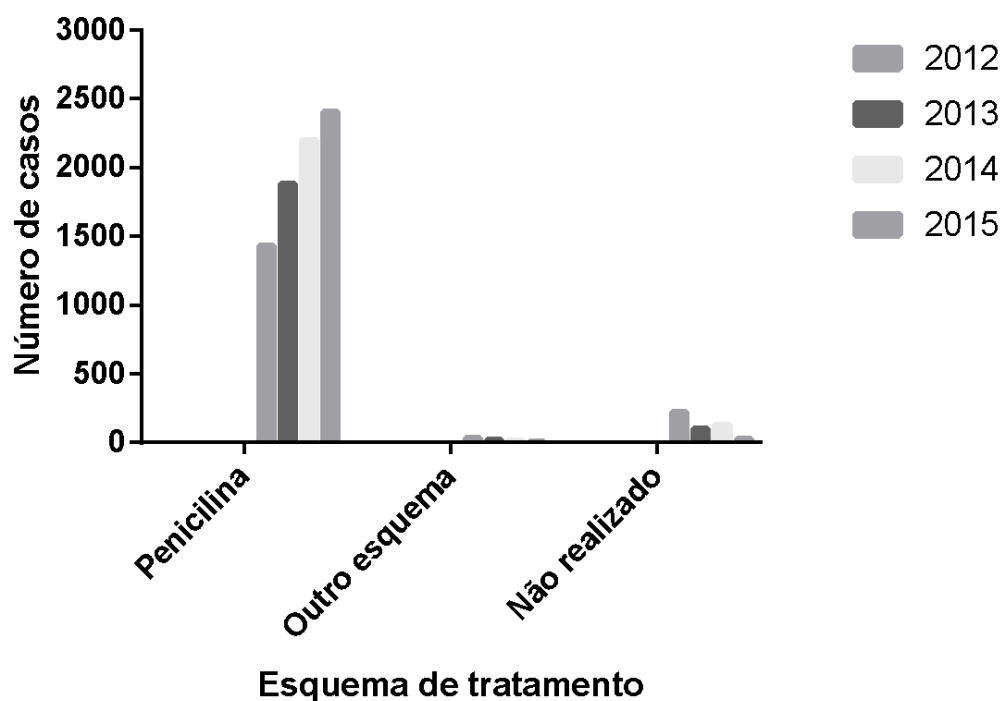


Figura 7. Casos de gestantes com sífilis segundo esquema de tratamento por ano de diagnóstico.

Entre 2007 e 2012, aumentos progressivos no número de gestantes diagnosticadas com sífilis primária foram observados, como pode ser evidenciado na figura 8. A partir de 2012, o número de casos passou a diminuir gradativamente, passando de 518 em 2012 para 309 em 2015, o que representa um decréscimo de 40,3%.

O número de gestantes com sífilis secundária manteve um crescimento moderado entre 2007 e 2009. Em 2010 registrou-se uma reeducação de 15 casos. No ano seguinte o aumento foi retomado. Em 2011, 2012 e 2013 foram notificados 41, 42 e 64 casos, respectivamente. Nos dois anos seguintes registrou-se uma pequena queda (Figura 8).

De 2007 a 2009, o número de gestantes diagnosticadas com sífilis terciária foi muito baixo. Neste período os números variaram entre 1 e 4 gestantes/ano. Nos anos seguintes houve aumentos contínuos. No intervalo de 2010 a 2011 o crescimento foi

194,1%. Nos dois anos que se seguiram, houve aumentos acentuados, variando entre 40,0% e 218,0%. Em 2015 o aumento registrado foi menor (13,1%) (Figura 8).

Os casos de gestantes diagnosticadas com sífilis latente aumentaram de 2007 a 2015. O aumento foi progressivo, passando de 31 em 2007 para 879 em 2015 (Figura 8).

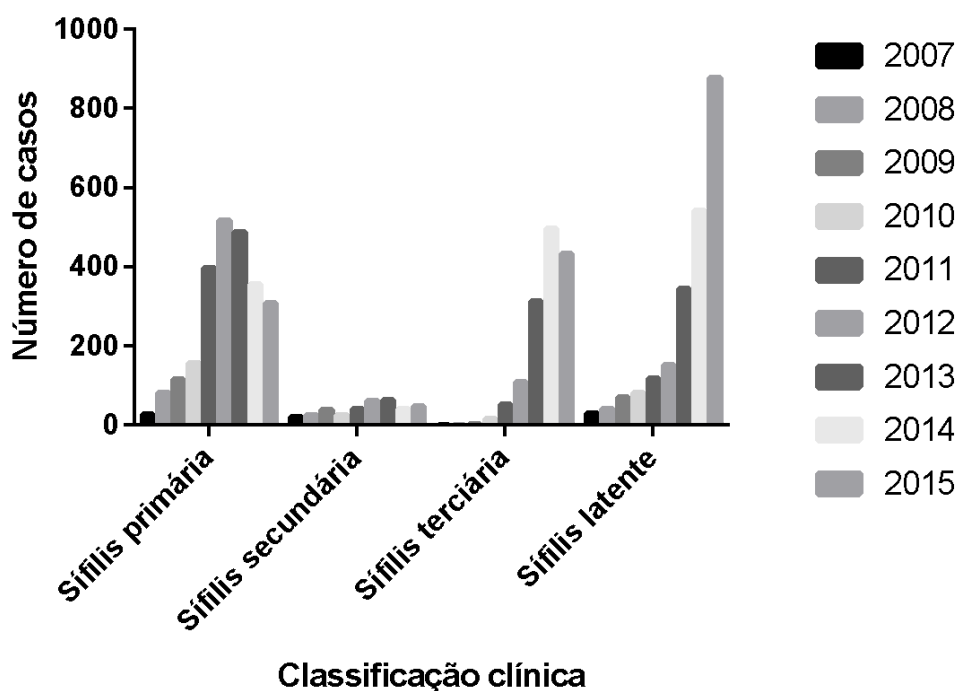


Figura 8. Casos de gestantes com sífilis segundo classificação clínica por ano de diagnóstico.

Entre 2007 e 2010, como pode ser evidenciado na figura 9, o incremento no número de casos de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade foi discreta e constante. No intervalo de 2010 para 2011 o crescimento foi acentuado e chegou a 64,4%. A partir de 2013, houve uma redução no número de casos.

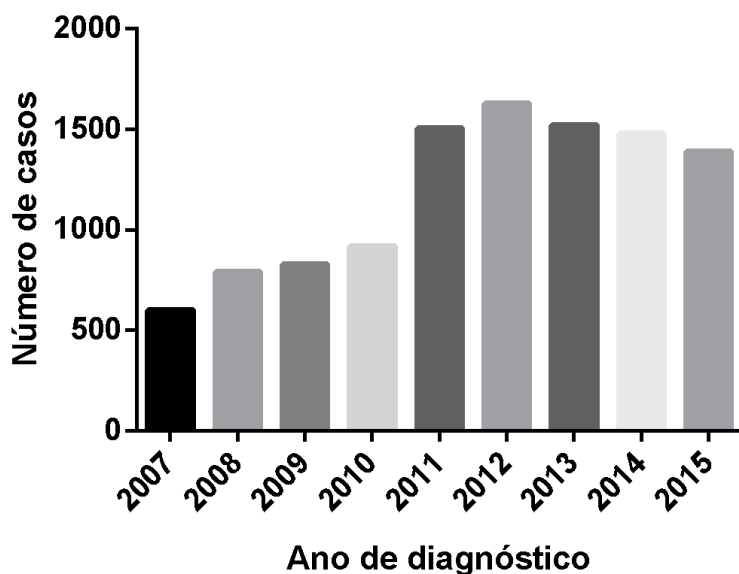


Figura 9. Casos de sífilis congênita em menores de um ano por ano de diagnóstico.

No intervalo de 2007 a 2012 observou-se um crescimento no número de casos de sífilis congênita em menores de um ano (Figura 9). Neste intervalo, o crescimento mais acentuado ocorreu no período de 2010 a 2011, quando foi registrado um aumento de 65,6%. Nos dois anos seguintes o crescimento foi mais discreto. A partir de 2013 começou a diminuir o número de casos, atingindo 1.387 em 2015.

Em crianças com um ano de idade o número de casos de sífilis congênita foi muito baixo (Figura 10). Nesta faixa etária o maior número de casos foi observado em 2013, com 5 casos notificados. Em crianças de 2 a 4 anos, o único caso a registrado foi em 2013. Em crianças de 5 a 12 anos de idade, foram notificados 2 casos. Um em 2011 e outro em 2014 (Figura 10).

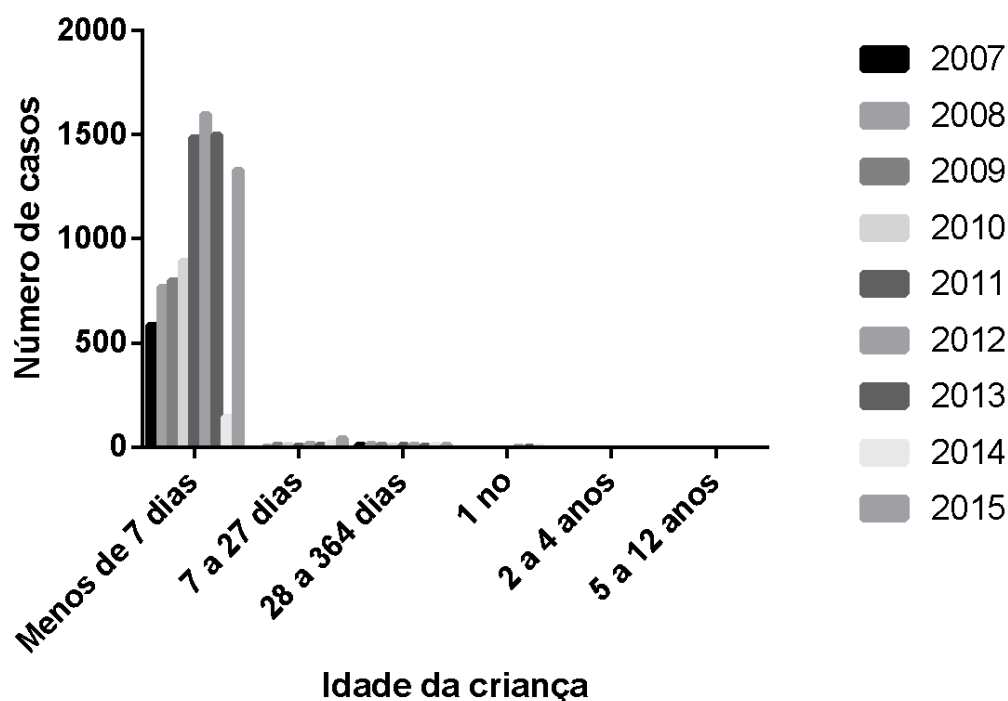


Figura 10. Casos de sífilis congênita segundo faixa etária por ano de diagnóstico

Como demonstrado na figura 11, de 2007 a 2008 houve um crescimento de 27,7% no número de casos de sífilis recente. No ano seguinte registrou-se um decréscimo de 3,2%. Nos quatro anos seguintes houve crescimento no número de casos, sendo o maior deles no intervalo de 2010 a 2011, registrou-se 68% casos a mais. Entre 2012 e 2014 houve decréscimo no número de casos e, em 2015, o número de casos voltou a aumentar.

Entre 2007 e 2015 apenas 6 casos de sífilis tardia em gestantes foram registrados. 2010 foi o ano com maior número de casos (2).

Em 2007, nenhum caso de aborto por sífilis foi notificado, enquanto que em 2008 12 casos foram registrados. A partir de 2008, o número de casos de aborto por sífilis foi crescendo gradativamente, chegando a 99 em 2010. A partir de 2012 houve discreta redução no número de casos, chegando a 62 em 2015.

Entre 2007 e 2010, registrou-se aumento de número de casos de natimortos por sífilis entre 133,3% (2008) e 30,2% (2010). A partir de 2010, o número de casos diminuiu gradativamente, até chegar 24 em 2015.

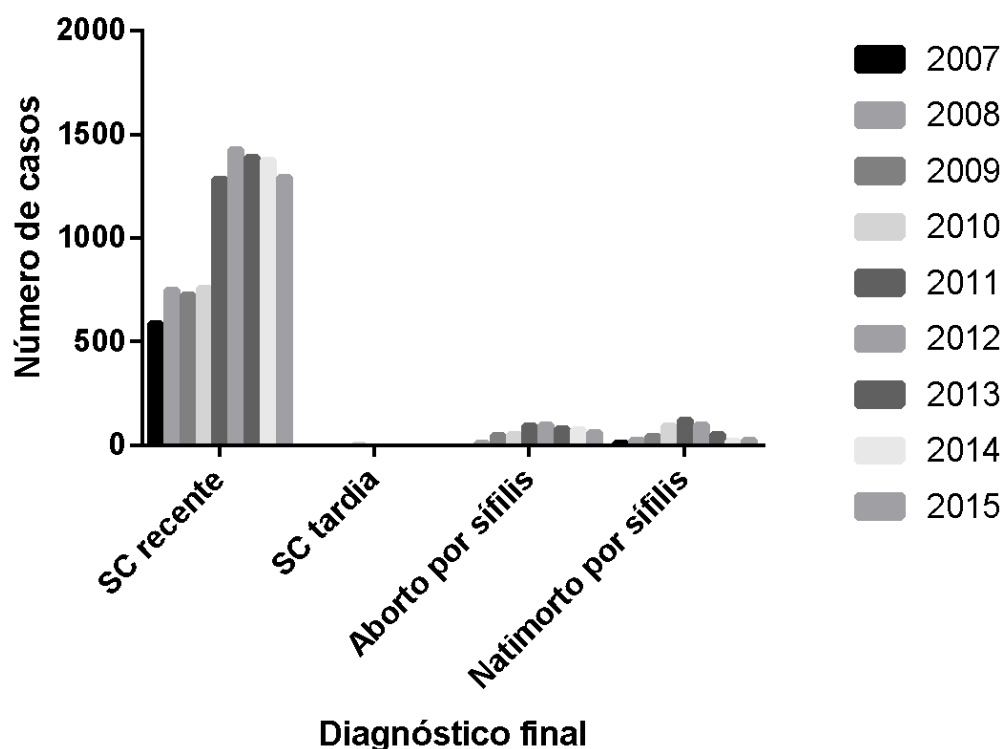


Figura 11. Casos de sífilis congênita (SC) segundo diagnóstico final por ano de diagnóstico.

Entre 2007 e 2015, houve uma pequena variação no número de casos de sífilis congênita em gestantes de 10 a 14 anos (Figura 12). O ano com maior número de casos foi 2012, quando 26 casos foram notificados.

De 2007 a 2009, houve um crescimento constante no número de casos de sífilis congênita em gestante com idade compreendida entre 15 e 19 anos. De 2009 a 2010 verificou-se um aumento de 6 números de casos, enquanto que é 2010 a 2011 houve o maior aumento verificado (67%). Entre 2012 e 2015 houve período de queda e outro de crescimento, variando entre 6,7% e 23,4%.

De 2007 a 2011, em gestantes de 20 a 29 anos, houve crescimento no número de casos. O crescimento mais acentuado se deu no intervalo de 2010 a 2011, período em que se verificou um aumento de 63,1%. De 2012 a 2014, registrou-se uma queda de 11%.

Em gestantes com idade compreendida entre 30 e 39 anos, houve um aumento de 48% no número de casos notificados de 2007 a 2008, seguido de uma redução de 27,1%. De 2010 a 2011 houve um aumento de 115 casos, ou seja, houve um incremento de 74,2%. De 2012 a 2015 registrou-se uma queda contínua ao longo dos anos. Neste intervalo a redução observada atingiu 30,9%.

Em gestantes de 40 anos de idade, ou mais, foram notificados 195 casos de sífilis congênita de 2007 a 2015. O menor registro ocorreu no ano de 2015, com 13 casos. 2012, com 29 casos, é o ano com maior número de casos.

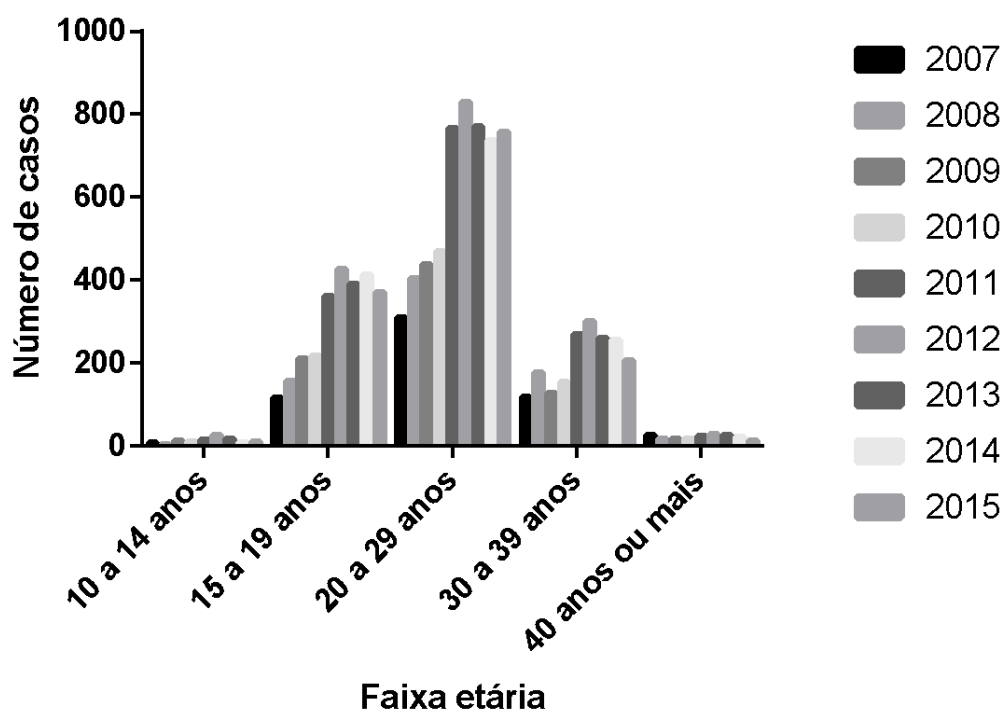


Figura 12. Casos de sífilis congênita (SC) segundo faixa etária da mãe por ano de diagnóstico.

Em gestantes brancas, o número de casos de sífilis congênita (SC) de 2007 a 2015 foi de 1.875 casos (Figura 13). De 2007 a 2013, houve aumento no número de casos. O aumento mais expressivo ocorreu no intervalo de 2010 a 2011, quando o aumento foi de 45,5%. A partir de 2013, ano em que foi notificado o maior número de casos de SC (n=319), houve decréscimo no número de casos, com quedas de 12,5% e 18% nos intervalos de 2013 a 2014 e de 2014 a 2015, respectivamente.

Entre 2007 e 2015, 2.160 casos de SC foram diagnosticados em gestantes pretas (Figura 13). O número de casos variou ao longo dos anos, com alternância entre os períodos de queda e os de crescimento. A redução mais acentuada foi registrada entre 2014 e 2015. Neste intervalo de tempo houve um decréscimo de 24,2% no número de casos notificados. Nos anos de 2011 e 2014 foi o período em que se registrou os maiores números de casos, com 318 e 310 casos de SC respectivamente (Figura 13). Entre 2010 e 2011 houve um grande aumento de casos. Em 2010 foram registrados 173 casos de SC, e em 2011, 318. Isto é, houve um crescimento de 83,8%.

Com 31 casos de sífilis congênita notificados entre 2007 e 2015, as mulheres de etnia amarela apresentaram pouca variação no número de casos de SC (Figura 13). Em 2009 nenhum caso foi registrado. Já em 2014 foi registrado o maior número de casos (n=7).

Um total de 4.663 casos de SC foram notificados em mulheres pardas, entre 2007 e 2015. De 2007 a 2011 houve um crescimento contínuo, que foi interrompido no intervalo de 2012 a 2013, período em que houve uma queda de 14,2% dos casos. Nos dois anos seguintes, houve um aumento no número de casos notificados, atingindo 659 em 2015. Finalmente, apenas 7 casos de sífilis congênita foram notificados em gestantes indígenas de 2007 a 2015. O maior número de casos foi 4 de SC e o menor, 0 (Figura 13).

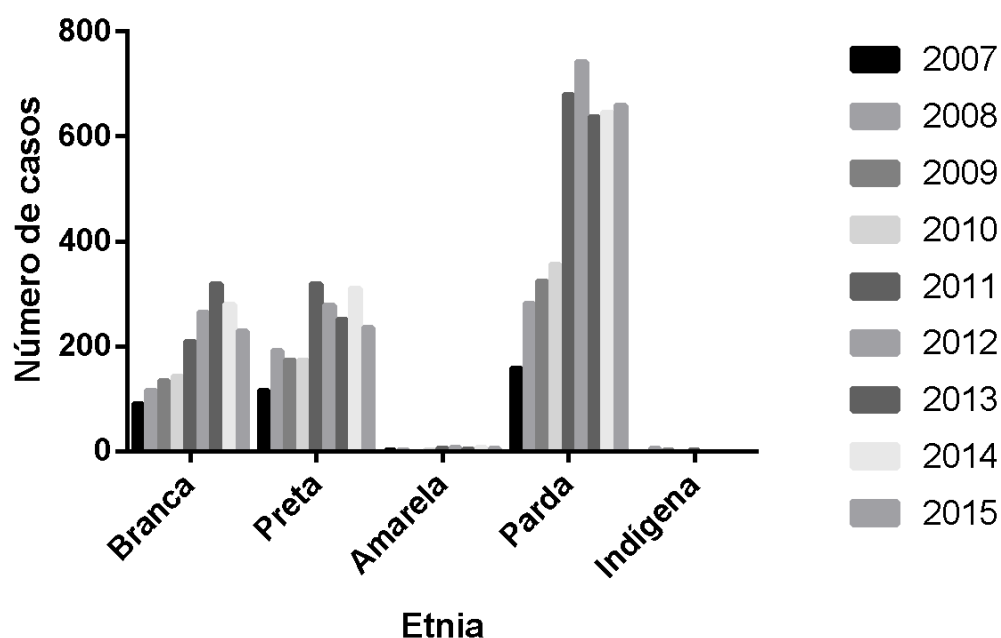


Figura 13. Casos de sífilis congênita (SC) segundo a etnia da mãe por ano de diagnóstico.

De 2007 a 2015, 8.019 gestantes diagnosticadas com sífilis realizaram pré-natal, enquanto 1.950 não realizaram (Figura 14). Entre 2007 e 2008 houve um aumento de 16,7% no número de casos, enquanto que de 2008 a 2009 ocorreu um decréscimo de 11,1%. Em 2010 ocorreu um acréscimo de 24,3% em relação a 2009. Entre 2010 e 2012 observou-se um aumento de mais e 100%, seguido de uma discreta queda de 2012 a 2013 (0,2%). De 2012 a 2015 houve um incremento de 5%.

De 2007 a 2009 o número de casos de sífilis em gestantes que não realizaram pré-natal aumentou (Figura 14). Entre 2009 e 2010 houve uma redução de 10,6%, seguido de um aumento de 77,3%. No intervalo de 2011 a 2012 o número de casos passou de 328 a 290, o que corresponde a uma queda de 11,6%. Depois, o número de casos foi diminuindo gradativamente até chegar a 169, em 2015.

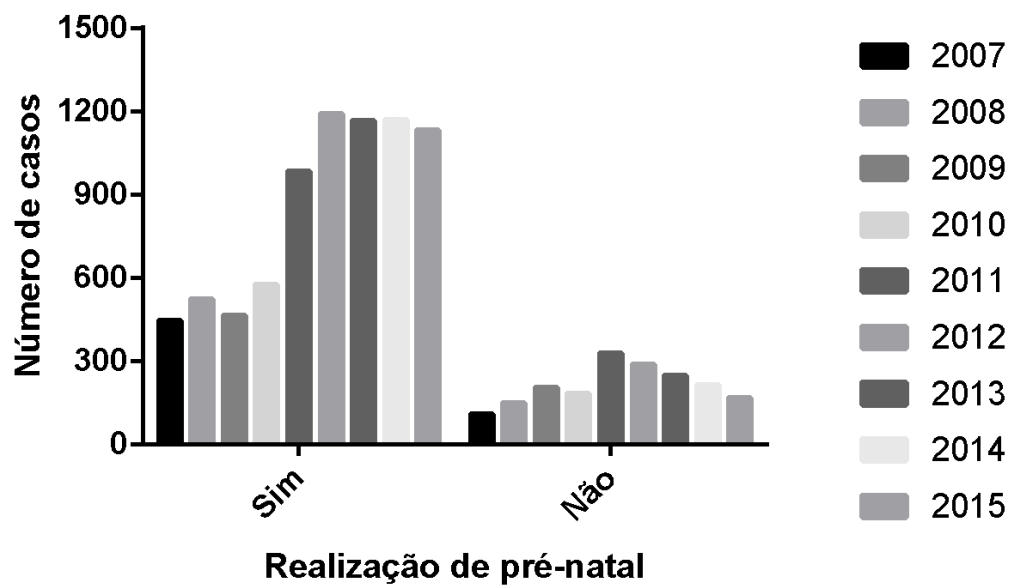


Figura 14. Casos de sífilis congênita (SC) segundo informação sobre realização de pré-natal por ano de diagnóstico.

De 2007 a 2012, houve um crescimento no número de óbitos por sífilis congênita (SC) em menores de um ano (Figura 15). De 2013 a 2014 houve uma queda e o número de óbitos registrados passou de 23 para 15. No ano seguinte houve um aumento novamente, com 23 casos notificados de morte em decorrência de SC (Figura 15).

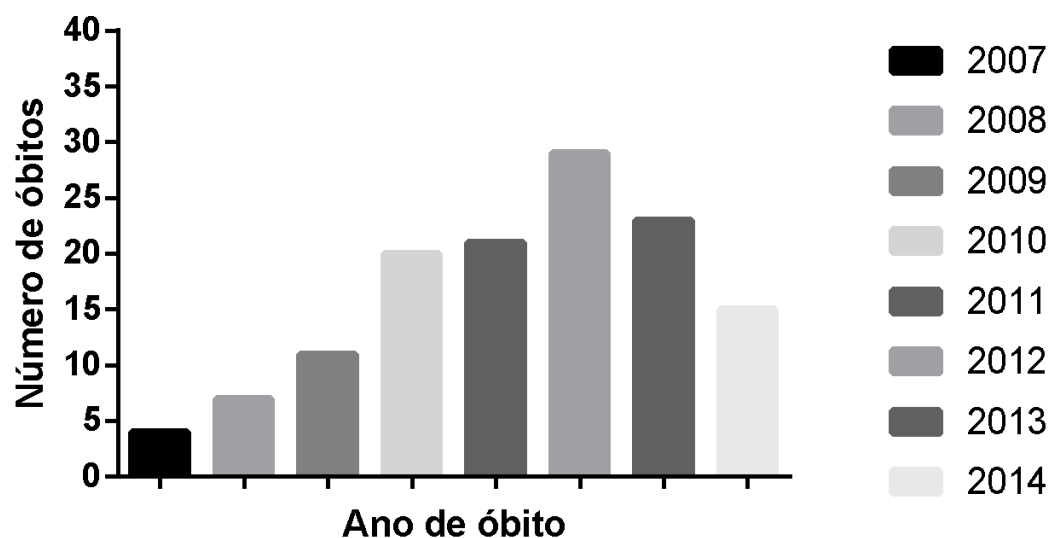


Figura 15. Óbitos por sífilis congênita (SC) em menores de um ano por ano.

Um total de 4.731 gestantes tiveram o diagnóstico de sífilis congênita (SC) durante o pré-natal entre 2007 e 2015 (Figura 16). De 2007 a 2010 houve uma pequena variação no número de casos. De 2010 a 2011 e de 2011 a 2012 registrou-se aumentos de 68,2% e 38,5% respectivamente (Figura 16). Nos dois anos seguintes houve uma queda no número de casos. Em 2015 registrou-se um aumento de 4,2%.

No momento do parto/curetagem, foram diagnosticados 4.788 casos de SC. De 2007 a 2011 houve aumento no número de casos, com destaque para o intervalo de 2010 a 2011, período em que se registrou um crescimento de 63,2% (Figura 16). De 2011 a 2012 e de 2012 a 2013 observou-se crescimentos de 16,1% e 6,3%, respectivamente. Nos dois anos seguintes observou-se crescimentos de 4,3% e 25,1% (Figura 16).

O número total de gestantes diagnosticadas com SC após parto foi de 627. De 2007 a 2012 houve aumentos progressivos. Entre 2012 e 2013 registrou-se uma queda de 50,5%. No ano seguinte houve um incremento de 41,2%. De 2014 a 2015 o aumento registrado foi de 13,9% (Figura 16).

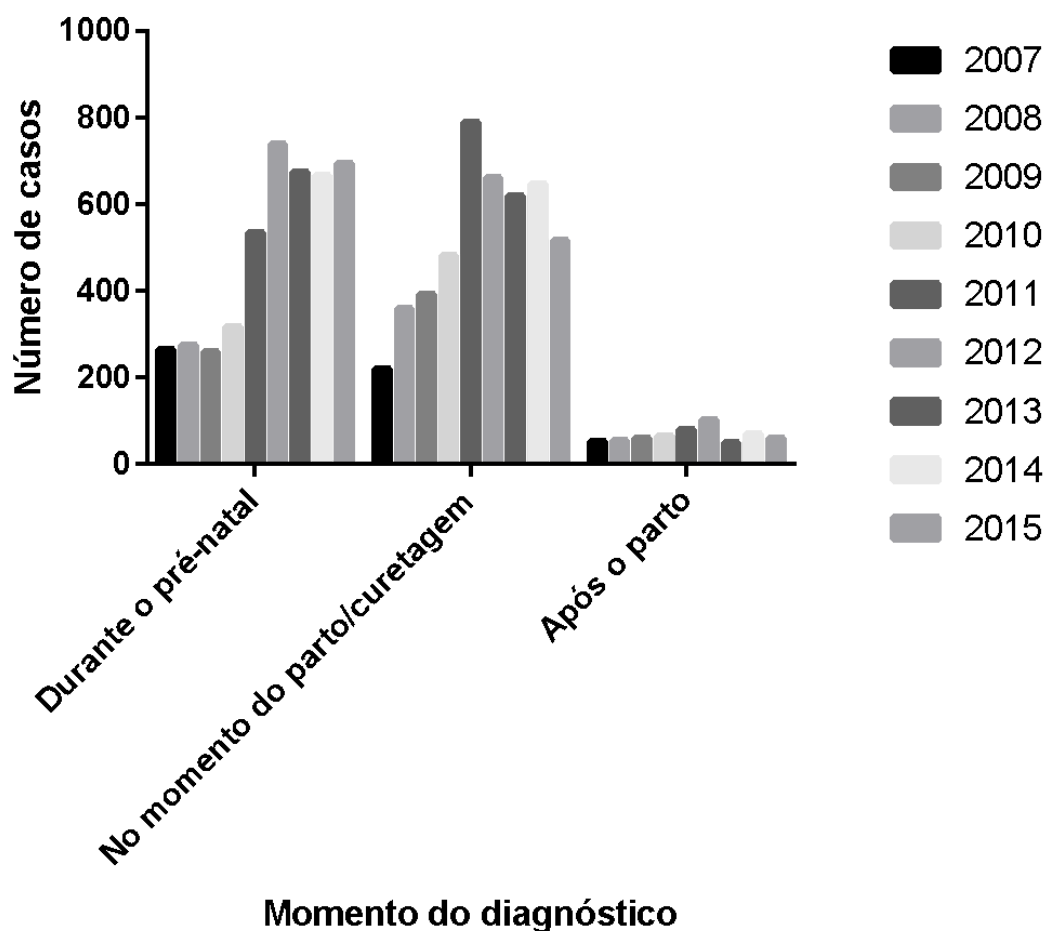


Figura 16. Casos suspeitos de sífilis congênita (SC) segundo o momento de diagnóstico por ano.

O número de gestantes com sífilis que passaram pelo esquema de tratamento adequado foi muito pequeno entre 2007 e 2012, período em que o número de casos ficou entre 2 (2008) e 8 (2011) (Figura 17). De 2012 a 2013 o crescimento observado foi substancial e a diferença no número de casos foi de 34. Em 2014, ano em que se registrou o maior número de casos, o crescimento foi de 58,3% em comparação ao

ano anterior (Figura 17). Em 2015 houve uma queda da discreta no número de casos, passando de 57 para 48 o número de casos (Figura 17).

De 2007 a 2008, houve uma variação no número de casos de sífilis congênita em mães que foram submetidas a um esquema inadequado de tratamento (Figura 17). De 2007 a 2009 houve aumento do número de casos, passando de 218 para 481, o que significa um aumento de 120,6%. De 2010 a 2011 houve uma queda de 34,7%. No ano seguinte registrou-a um incremento de 69,1%. A partir de 2012 o número de casos foi aumentando e em 2015 houve uma grande redução, como mostrado na figura 17. A redução no intervalo de 2014 a 2015 foi de 20% (Figura 17).

Entre 2007 e 2009 o número de casos de gestantes que não foram submetidas a nenhum esquema de tratamento sofreu um aumento discreto, como pode ser observado na figura 17. De 2009 a 2010 o número de casos passou de 219, isto é, houve um aumento 145%. De 2010 a 2011 o crescimento foi de 61,5%. No ano seguinte houve uma queda de 53,3%. De 2012 a 2013 houve um decréscimo de 46,3%. De 2013 a 2015 houve redução, mas as diferenças não foram significativas.

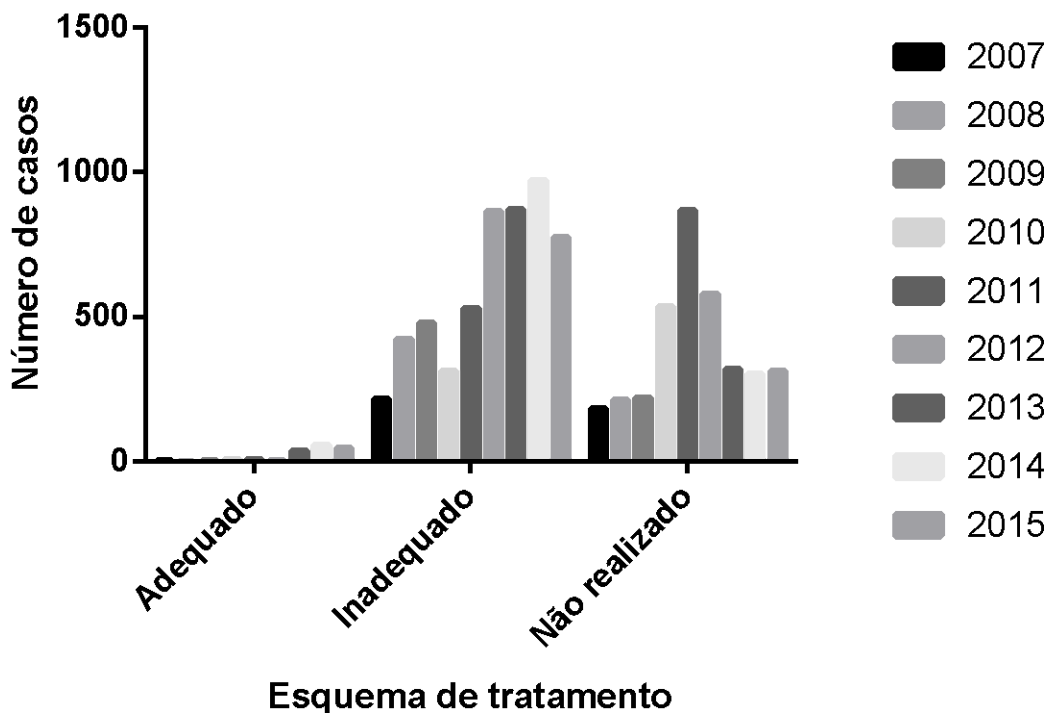


Figura 17. Casos de sífilis congênita (SC) segundo esquema de tratamento por ano de diagnóstico.

O número de casos de sífilis congênita é menor em mães cujos parceiros foram submetidos a tratamento (Figura 18). De 2007 a 2014 houve um aumento gradativo no número de casos. Somente em 2015 observou-se uma mudança neste quadro, tendo-se notificado 40 casos a menos.

Os casos de sífilis congênita foram aumentando de forma acentuada de 2007 a 2012 quando os parceiros não foram submetidos ao tratamento. O crescimento mais exacerbado ocorreu no período de 2010 a 2011, quando registrou-se um crescimento de 79,3%. A partir de 2012 o número de casos começou a diminuir (Figura 18). De 2011 a 2012 foi observado uma diminuição de 2,4%. De 2012 a 2013 a redução foi de 56,2%. A partir de de 2013 o número de casos não variou muito, ficando entre 757 (2014) e 720 (2015) (Figura 18).

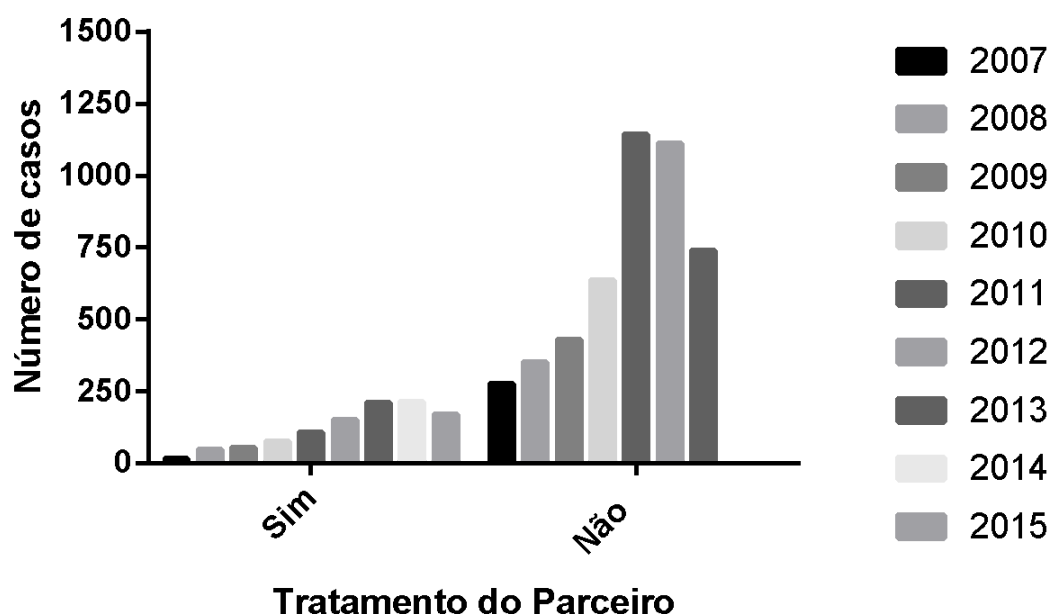


Figura 18. Casos de sífilis congênita (SC) segundo informações sobre tratamento do parceiro da mãe por ano.

5. DISCUSSÃO

O padrão de crescimento observado no número de casos de sífilis em gestantes durante o período de estudo (Figura 3) condiz com o esperado. Segundo Milanez e Amaral (2008), há uma tendência mundial no reaparecimento da sífilis na população em geral. No Brasil, desde 1998, vem-se verificando um aumento na incidência de sífilis congênita (Tayra *et al.*, 2007). Esse aumento deve-se a um conjunto de fatores, mas a principal é prática de sexo sem proteção. Desde o surgimento dos antivirais para tratamento do HIV, as pessoas passaram a temer menos as doenças sexualmente transmissíveis e passaram a deixar de lado o chamado "sexo seguro", tornando-se mais susceptíveis.

A maior incidência de sífilis em gestantes se dá em mulheres com idade compreendida entre 15 e 29 anos (Figura 4). A alta incidência em adolescentes de 15 a 19 anos pode ser justificada pela dificuldade que as famílias têm de falar sobre sexualidade com adolescentes, especialmente do sexo feminino. Associado a isso está o despreparo das escolas para abordar o tema. Essa soma de fatores torna as adolescentes mais vulneráveis. Em um estudo de 2007, constatou-se que os adolescentes assumem três posturas em relação às doenças sexualmente transmissíveis (DSTs): medo do sofrimento e da morte, indiferença e sentimento de imunidade. Na adolescência, há uma certa instabilidade emocional e os indivíduos ficam mais suscetíveis a influências grupais. É uma fase que se caracteriza pelas inseguranças e incertezas, e tudo isso acaba contribuindo para que eles se exponham mais aos riscos sem pesar as consequências (Miranda *et al.*, 2013).

Mais casos de sífilis foram notificados em gestantes da quinta à oitava série, seguido de gestantes com ensino médio incompleto e de gestantes com ensino médio

completo. Estudos indicam que a prevalência de sífilis aumenta com a menor escolaridade. Existem ainda estudos que sugerem que adolescentes e jovens com baixa escolaridade são mais susceptíveis às DSTs (Costa et al., 2011). Em um estudo realizado em 2007 que relacionava o conhecimento sobre DSTs e o grau de escolaridade mostrou-se que a maior escolaridade está relacionada com a maior preocupação em se infectar com DST. (Miranda et al., 2013).

Em todas as etnias, observou-se crescimento contínuo no número de casos no período estudado, exceto para a população indígena. O maior número de casos se concentra na população que se declarou parda. Contudo, esses números não querem dizer que população parda está mais exposta. A população que se autodeclarou parda é maior do que preta e a branca, daí os números serem maiores.

De acordo com o censo de 2010, a porcentagem de negros que frequentam escolas e creches ainda é menor que a de brancos. A taxa de analfabetismo na população negra de 8 a 15 anos ou mais é duas vezes maior do que a observada em brancos na mesma faixa etária, na Cidade do Rio de Janeiro. A renda per capita da população branca gira em torno de 2096, 70 reais, enquanto que a da população negra gira em torno de 793 reais. Isto é, a renda per capita dos brancos é 153,1% maior que a dos negros. O nível de escolaridade, como dito anteriormente, está intimamente ligado às condições socioeconômicas. O acesso à informação diminui em classes mais baixas, que vem a ser as com menor nível de escolaridade. Com base nesses dados é então seguro afirmar que a alta taxa de sífilis observada em mulheres negras relaciona-se com o baixo grau de escolaridade e com as condições socioeconômicas.

A maioria das gestantes diagnosticadas com sífilis foi submetida a tratamento com penicilina (Figura 7). O tratamento com penicilina é eficaz em todos os estágios da doença e é o recomendado pelo MS. O principal objetivo do tratamento da sífilis é obter a cura do paciente e, conseqüentemente, interromper a cadeia de transmissão (Avelleria & Botino, 2006). A quantidade de gestantes que não são submetidas a nenhum esquema de tratamento vem diminuindo ao longo dos anos. Essa diminuição pode justificar a queda no número de natimortos por sífilis observada nos últimos anos (Figura 7). É sabido que o tratamento adequado evita tanto a transmissão vertical quanto o óbito por sífilis.

Como evidenciado na Figura 8, a quantidade de gestantes diagnosticadas com sífilis latente sofreu um aumento expressivo em 2015. Nesta fase, o paciente não pode mais transmitir a doença. Mas a gestante que foi diagnosticada com sífilis latente pode ter transmitido a bactéria nas fases anteriores da doença. Por outro lado, uma grande parcela de gestantes é diagnosticada com sífilis primária. A quantidade de gestantes diagnosticadas com sífilis primária aumentou ao longo dos anos e começou diminuir a partir de 2013. É importante que o diagnóstico seja feito no início da doença, pois assim implementa-se um esquema de tratamento adequado cedo, o que significa que há mais chances de se interromper cadeia de transmissão. O fato de ter aumentado o número de gestantes diagnosticadas com sífilis apenas na fase terciária traz os mesmos problemas apontados a respeito da sífilis latente. É indispensável a adoção de medidas que permitam um diagnóstico precoce da doença, ainda no primeiro trimestre de gravidez, já que este é o primeiro passo para evitar a TV. Esse aumento na demora para diagnosticar a sífilis em gestantes pode estar sendo motivada pela demora no acesso ao pré-natal.

O número de casos de SC em menores de um ano aumentou de 2007 a 2012. A partir de 2012 começou a diminuir gradativamente (Figura 10). Araújo *et al.* (2006) apontam os fatores que podem estar na origem deste aumento: relaxamento das medidas preventivas por parte das autoridades e dos agentes de Saúde, a precocidade e promiscuidade sexual, o aumento de mães solteiras e adolescentes, automedicação, desconhecimento da gravidade da doença, uso de drogas e deficiência na assistência pré-natal. Crianças com menos de sete dias são as mais diagnosticadas com SC. A partir de um ano de idade os casos diminuem.

A maioria dos casos de CS recebe diagnóstico final de SC recente. A SC recente é declarada nos primeiros meses após o nascimento até os dois anos de vida. Por outro lado, o número de abortos por sífilis e de natimortos por sífilis é relativamente baixo e vem variando ao longo dos anos, com períodos de crescimento seguidos de períodos de redução. Mesmo existindo meios para diagnosticar e tratar a sífilis, os números continuam elevados. Isso pode ser um indicativo de assistência pré-natal ineficiente. Domingues *et al.* (2013) listaram um conjunto de medidas visando mudar este quadro. A principal delas é a captação precoce das gestantes de modo que a assistência pré-natal possa ser iniciada já no primeiro trimestre da gestação. Essa medida além de permitir

um diagnóstico precoce, o que é mais efetivo para o feto, possibilita a tomada de medidas preventivas que incluam tanto a gestante quanto o seu parceiro.

Os casos de SC ocorrem principalmente em gestantes de 14 a 29 anos (Figura 12), um quadro já esperando uma vez que é nesta faixa etária que a situa a maior incidência de sífilis em gestantes (Figura 4). Em relação à etnia, o mesmo acontece. Verifica-se maior número de casos na população parda uma vez que pardos correspondem à maior parcela da população. Se falarmos em proporção, o quadro muda e podemos constatar que a incidência é maior entre os pretos.

O número de casos de SC em gestantes que realizaram o pré-natal foi aumentando ao longo dos anos (Figura 14). Lorenzi *et al* (2001), em um estudo em que apontaram a sífilis congênita como sentinela para a qualidade da assistência pré-natal, constataram que quase todas as gestantes com pré-natal (91,3%) não foram tratadas ou foram tratadas inadequadamente. Esses dados são indicadores de uma assistência pré-natal inadequada. A maioria das gestantes recorre à assistência tardiamente, o que também agrava a situação. Outro fator que pode estar na origem deste problema é a falha na eficácia do tratamento com penicilina.

O número de casos de SC em gestantes que não passaram pela assistência pré-natal é menor do que nas que passaram pela assistência. Porém, devido à subnotificação de casos de sífilis, que chega a 80%, acredita-se que o número real de casos seja maior. Ainda é grande o número de mulheres que não são assistidas durante a gravidez e parto. Além disso, o despreparo dos profissionais que muitas vezes ignoram as diretrizes do MS para notificação de casos pode contribuir para que a maioria dos casos não seja relatada.

Os casos de óbito por SC aumentaram entre 2007 e 2012. A partir de 2012 discretas reduções foram notificadas. De acordo com o MS, o Brasil vive uma epidemia de sífilis e o número de óbito por SC vem aumentando consideravelmente. Durante um período, o medicamento utilizado no tratamento estava em falta no país, o que certamente contribuiu para o incremento no número de óbitos. A Sífilis em recém-nascidos (RN) é mais patogênica, podendo levar à morte, coisa que não acontece nos adultos.

O grande número de diagnóstico de SC no momento do parto/curetagem é mais um indicativo da falta de eficiência e assistência pré-natal oferecida às gestantes e da sua pouca abrangência. Milanez e Amaral (2008) constataram em seu estudo que 20% das mulheres acompanhadas no pré-natal pela rede pública de saúde do município não realizou exame de VDRL. Além disso, muitas grávidas só procuram o atendimento médico no momento do parto, por isso esse grande número diagnóstico de SC no momento do parto/curetagem.

Como esperado, o número de casos de SC é superior em gestantes diagnosticadas que não receberam tratamento ou naquelas que foram tratadas inadequadamente. O tratamento com penicilina é o único capaz de prevenir a transmissão vertical da sífilis. A sua administração deve seguir o protocolo do MS sobre assistência às gestantes portadores de sífilis. Porém, o que se vê na prática é que os profissionais negligenciam o tratamento. Trata-se de um problema relativamente fácil de solucionar, como através de cursos e capacitação, por exemplo.

Uma conduta adotada com frequência pelos profissionais de saúde é a de pedir às gestantes que convoquem seus parceiros para comparecer à unidade de Saúde para proceder ao diagnóstico laboratorial. Essa conduta é inadequada, pois muitas mulheres omitem o diagnóstico positivo do parceiro por medo. A conduta adequada seria a abordagem direta, porque os profissionais possuem mais competências e, portanto, possuem maior facilidade em abordar homens com sífilis. (Figueiredo *et al.*, 2015). No levantamento realizado por Figueiredo *et al.* (2015), os enfermeiros listaram os motivos para a baixa adesão de parceiros. Entre eles destacam-se o baixo nível de escolaridade e o desconhecimento da doença.

Fica então claro que conter o aumento da incidência de SC é uma missão complexa por envolver muitos fatores. A começar pela falta de acesso à informação que atinge principalmente população mais carente em termos socioeconômicos. Constata-se também uma interligação entre os fatores. É o caso do nível de escolaridade, raça e nível socioeconômico. Enquanto a marginalização da população preta persistir e os pretos continuarem sem ter acesso à educação de qualidade e à informação, enquanto não se garantir um serviço de saúde eficaz que cubra toda a população, principalmente os mais vulneráveis, não vamos conseguir conter o crescimento da SC. Outro caminho é

formar profissionais com competência para lidar com a doença. O primeiro passo seria tornar obrigatório o conhecimento e aplicação dos protocolos de assistência às gestantes portadoras de sífilis. Seria uma medida para garantir um tratamento de qualidade, o que significa interromper a cadeia de transmissão. Por fim, disseminar informações sobre os riscos que doença traz, as formas de tratamento e prevenção e, para as gestantes e seus parceiros, a importância da procura precoce por assistência médica.

6. CONCLUSÃO

Todos os objetivos almejados inicialmente foram alcançados. Foi possível levantar os dados, o que permitiu identificar e compreender os motivos por detrás do aumento da incidência de SC nos dias de hoje no município do Rio de Janeiro. Adicionalmente, uma análise multifatorial, baseada em variáveis de importância clínica-epidemiológica, foi possível, permitindo assim descrever a situação atual da sífilis congênita no município do Rio de Janeiro.

Ao analisar e correlacionar as diversas variáveis selecionadas para realizar o estudo, nós pudemos observar que a assistência pré-natal deficiente e com pouca abrangência constitui um dos principais fatores que contribuem para a prevalência da SC, corroborando a hipótese levantada inicialmente.

Com esse estudo, nós pudemos ainda identificar que combate à SC é um desafio tanto político como social, pois além de garantir que o sistema de saúde cubra toda a população de modo que todas as gestantes possam ser diagnosticadas e tratadas no tempo e de forma adequada, é preciso também adotar políticas sociais que garantam que toda a população tenha acesso à informação e à educação de qualidade. Afinal, é preciso que a população tenha conhecimento dos serviços existentes para que recorram a eles e, o mais importante, é necessário ter ciência de que estão expostos à doença para que tomem as medidas que lhe cabem para se proteger.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akins DR, Purcell BK, Mitra MM, Norgard MV, Radolf JD. Lipid modification of the 17-kilodalton membrane immunogen of *Treponema pallidum* determines macrophage activation as well as amphiphilicity. *Infect. Immun.*, 61: 1202-1210, 1993.
- Amaral, Eliana, and Rua Alexander Fleming. Por que ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes e recém-nascidos?. *Revista Brasileira de Gin. Obst.* 30.(7): 325-7, 2008.
- Araújo, E. D. C., Costa, K. D. S. G., Silva, R. D. S., Azevedo, V. N. D. G., & Lima, F. A. S.. Importância do pré-natal na prevenção da sífilis congênita. *Rev. Par. de Med.*, 20. (1): 47-51, 2006.
- Arnold SR, Ford-Jones L. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 5(8): 463–469, 2000.
- Avelleria, João Carlos Regazzi; Bottino, Giuliana. Sífilis: Diagnóstico tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 81(2):111-26, 2006.
- Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ.* 82(6):433-8, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Curso básico de vigilância epidemiológica em sífilis congênita, sífilis em gestante, infecção pelo HIV em gestantes e crianças expostas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006c.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a.
- Brasil, Ministério da Saúde (BR). Política de ação à saúde dos povos indígenas. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- Brasil, Ministério da Saúde - Coordenação Nacional DST/Aids - Vigilância Epidemiológica. Boletim epidemiológico de DST/Aids ano VII. nº 1. Brasília; Julho de 2009 a junho de 2010.
- Brasil, Ministério da Saúde - Programa Nacional DST/Aids. Projeto Nascer. Brasília, 2003a.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases -Treatment Guidelines. MMWR. 51(RR6):1-80, 2002.
- Chamberlain NR, Brandt ME, Erwin AL, Radolf JD, Norgard MV. Major integral membrane protein immunogens of *Treponema pallidum* are proteolipids. Infect. Immun., 57: 2872-2877, 1989.
- Couto, JCF; Andrade, GMQT. Infecções perinatais. Edward Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: 2006. 402-30.
- De Lorenzi DRS, Araújo BF, Grazziotim L, Basso E. Prevalência de sífilis congênita no Hospital Geral de Caxias do Sul – RS no período de 1998-2002. J Bras Doenças Sex Trans. 17(1):5-9, 2005.
- De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis congênita como indicador de assistência pré-natal. Rev Bras Ginecol Obstet. 23(10):647-52, 2001.
- Deperthes BD , Meheus A, O'Reilly K, Broutet N. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. 82 (6):410-416, 2004.
- Domingues, R. M. S. M., Saracen, V., Hartz, Z. M. D. A., & Leal, M. D. C.. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. Rev. Saúde Pùb. ,47(1), 147-157, 2013.

- Fan YM, Zeng WJ, Wu ZH, Li SF. Immunophenotypes, apoptosis, and expression of Fas and Bcl-2 from peripheral blood lymphocytes in patients with secondary early syphilis. *Sex Transm. Dis.* 31:221–4, 2004.
- Figueiredo, Mayanne Santana Nóbrega de; Cavalcante, Edilma Gomes Rocha; Oliveira, Célida Juliana de; Monteiro, Maria de Fátima Vasques; Quirino,, Glauberto da Silva; Oliveira, Dayanne Rakelly de. Percepção de enfermeiros sobre a adesão ao tratamento dos parceiros de gestantes com sífilis. *Rev Rene.* 16(3):345-54, 2015.
- Figueiró-Filho EA; Gardenal RVC; Assunção LA;Costa GR; Periotto CRL; Vedovatte CA; Pozzobon LR. Sífilis congênita como fator de assistência pré-Natal no município de Campo Grande - MS. *J bras Doenças Sex Transm.* 19 (3-4): 139-143, 2007.
- Komka MR, Lago EG. Sífilis congênita: notificação e realidade. *Sci Med.* 17(4):205-11, 2007.
- Milanez, H; Amaral, E. Por que ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes recém-nascidos?. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 30 (7): 325-7, 2008.
- Miranda , E A; Ribeiro, D; Rezende, EF; Pereira, CFM; Pinto, VM; Sacareni, V. Associação de conhecimento sobre SDT e grau de escolaridade entre conscritos em alistamento ao exército brasileiro. Brasil 2007. *Ciência e saúde coletiva.* 18 (2): 489-497, 2013.
- Mauro, MPP. Caracterização da sífilis congênita no município de Campo Grande , Mato Grosso do Sul, Brasil, 2009. Monografia - pós-graduação em vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis.
- McBroom RL, Styles AR, Chiu MJ, Clegg C, Cockerell CJ, Radolf JD. Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1: a comparative immunohistologic study. *Am J Dermatopathol.* 21:432–41, 1999.
- Paz LC, Pereira GF, Matida LH, Saraceni V, Ramos NA. Vigilância epidemiológica da sífilis no Brasil: definição de casos, 2004. *Bol. Epidemiol. Aids e DST.* 17(1):10-5, 2004.

- Pope, V.; Larsen, SA.; Rolfs, R.; Brady, W.; Multisite Cohort Study Group. Effect of syphilis and HIV coinfection on expression of peripheral blood lymphocyte immunophenotypes [abstract L8]. Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Orlando); Washington, DC. p. 180, 1994.
- Purcell, B.K.; Chamberlain, N.R.; Goldberg, M.S. et al. - Molecular cloning and characterization of the 15-kilodalton major immunogen of *Treponema pallidum*. Infect. Immun., 57: 3708-3714, 1989.
- Radolf, JD.; Lukehart, SA. Immunology of syphilis. In: Radolf, JD.; Lukehart, SA., editors. Pathogenic treponemes: cellular and molecular biology. Norfolk, UK: Caister Academic Press; p. 285-322, 2006.
- Ramos Jr. AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MASM, Pontes RJS. Controle da transmissão vertical de doenças infecciosas no Brasil: avanços na infecção pelo HIV/AIDS e descompasso na sífilis congênita. Caderno de Saúde Pública [periódica na Internet]. [citado 2009 Ago 07]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007001500005&lng=pt. doi: 10.1590/S0102- 311X2007001500005.
- Remington J. S.; Klein J. O. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. 529-57, Rio de Janeiro: 1995.
- Rodrigues CS; MDC Guimarães. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. 16 (3): 168-75, 2004.
- Rodrigues CS, Guimarães, MDC; Cesar CC. Missed opportunities for congenital syphilis and HIV perinatal transmission prevention. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 42, n. 5, 2008.
- Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW III. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. Sex Transm Dis. 28:448-54, 2001.
- Salazar JC, Cruz AR, Pope CD, Valderrama L, Trujillo R, Saravia NG, Radolf JD. *Treponema pallidum* Elicits Innate and Adaptive Cellular Immune Responses in

- Skin and Blood during Secondary Syphilis: A FlowCytometric Analysis. *J InfectDis.* 195(6): 879–887, 2007.
- Santos Jr A, Andrade MGG, Magalhães RF, Moraes AM, Velho PENF. Sorologia para sífilis: os médicos estão capacitados a interpretá-la? Sorologia para sífilis: os médicos estão capacitados a interpretá-la? *An. Bras. Dermatol.* 82(2):183-5, 2007.
- Saraceni, Valéria, et al. "Vigilância da sífilis na gravidez." *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 16 (2): 103-111, 2007.
- Sato SN, Hirata MH, Hirata RDC, Zerbini CMS, Silveira EPR, Melo CS, Ueda M. Análisis of *Treponema pallidum* recombinant antigens for diagnosis of syphilis by western blotting technique. *Rev. Inst. Med. trop.* 41(2), S. Paulo 1999.
- Signorini DJHP, Monteiro MCM, Sá CAM, Sion FS, Leitão Neto HG, Lima DP, et al. Prevalência da co-infecção HIV – sífilis em um hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro no ano de 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(3):282-5.
- Silva, LM, Galavotti MP, Vilaça ALG, Gueiros M; Montano RAB; Ribeiro VP; Campos VP, Lima VM; Bento, CAM. Imunomodulação materna no ciclo gestatório normal e patológico *Femina.* 34(4):283-290, 2006.
- Stoll BJ, Lee FK, Larsen SA, Hale E, Schwartz D, Rice RJ, et al. Improved serodiagnosis of congenital syphilis with combined assay approach. *J Infect Dis.* 167(5):1093-9, 1993.
- Tayra, A., et al. "DUAS DÉCADAS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SÍFILIS CONGÊNITA NO BRASIL: A PROPÓSITO DAS DEFINIÇÕES DE CASO." *DST–J bras Doenças Sex Transm.* 19(3-4) 111-119, 2007.
- Tayra, A., et al. Duas décadas de vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: a propósito das definições de caso. *DST–J bras Doenças Sex Transm* 19.3-4 (2007): 111-119.
- Tosca A, Lehou J, Hatjivasiliou M, Varelzidis A, Stratigos JD. Infiltrate of syphilitic lesions before and after treatment. *Genitourin Med.* 64:289–93, 1988.

- Van Voorhis WC, Barrett LK, Koelle DM, Nasio JM, Plummer FA, Lukehart SA. Primary and secondary syphilis lesions contain mRNA for Th1 cytokines. *J Infect Dis*;173:491–5, 1996b.
- Van Voorhis WC, Barrett LK, Nasio JM, Plummer FA, Lukehart SA. Lesions of primary and secondary syphilis contain activated cytolytic T cells. *Infect. Immun.*;64:1048–50, 1996a.
- Veronesi,R.;FocacciaR.Tratadodeinfectologia.3ed.EditoraAtheneu.. 1265-71, SãoPaulo, 2005
- Weigel LM, Brandt ME, Norgard MV. Analysis of the N-terminal region of the 47-kilodalton integral membrane lipoprotein of *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.*, 60: 1568-1576, 1992.