

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA SÍFILIS CONGÊNITA

Documento Científico – Departamento de Neonatologia

Sociedade Brasileira de Pediatria

Autores:

Ruth Guinsburg

Livre Docente; Professora Titular da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de
Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo

Amélia Miyashiro Nunes dos Santos

Livre Docente; Professora Associada da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de
Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo

Correspondência:

Ruth Guinsburg: neonatal@unifesp.br

Conflitos de interesses:

Nada a declarar

Fonte financiadora:

Ausente

São Paulo, 20 de dezembro de 2010

1. INTRODUÇÃO

O presente documento científico visa atualizar o pediatra quanto a aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos de uma doença que deveria não mais ocorrer nos recém-nascidos brasileiros, a sífilis congênita. Trata-se de uma infecção congênita modelar, no sentido de que existem métodos de prevenção efetivos, com custo benefício amplamente positivos, desde que a assistência pré-natal à gestante tenha cobertura e qualidade adequadas. Assim, a revisão do tema a seguir não pretende esgotar o assunto, mas dirige-se a aspectos práticos da abordagem ao recém-nascido de risco para a aquisição da sífilis congênita, no contexto de dados epidemiológicos sobre a contribuição dessa infecção para a mortalidade perinatal, no mundo atual.

2. EPIDEMIOLOGIA

Após o advento da penicilina em 1943 e a melhoria dos cuidados de saúde à população, a sífilis, tanto adquirida quanto congênita, diminuiu sua incidência de maneira tão abrupta que se chegou a prever, na década de 60, a erradicação total da doença ao final do século XX. No entanto, parece verdadeira a observação de que, quando um programa de controle de uma doença aproxima-se de sua erradicação, é mais provável que o programa, e não a doença, seja erradicado.

Schmidt *et al* estimaram, em 2007, que a sífilis acometeria cerca de 2 milhões de gestações a cada ano, resultando em 730.000 a 1.500.000 casos de sífilis congênita a cada ano. Segundo tais autores, a soroprevalência em mulheres grávidas e o número de casos anuais de sífilis congênita seriam, respectivamente, para América Central e do Sul - 3,9% e 459.108; para a Europa Oriental - 1,5% e 118.335; para a região do Pacífico Ocidental 0,7% e 134.522; para a Região Mediterrânea - 1,1% e 172.154; para o Sudeste Asiático - 1,48% e 446.909; para a África Sub-Sariana, soroprevalência de 1,98% em gestantes e 705.725 casos de sífilis congênita a cada ano. Essa alta prevalência de sífilis congênita em mulheres na idade fértil reflete-se em desfechos desfavoráveis da gestação. Embora as estimativas variem, os desfechos desfavoráveis ocorrem em até 80% das gestantes com sífilis ativa, incluindo o óbito fetal em 40%, a morte perinatal em 20% e a infecção congênita em 20%. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2005, estima-se que, dos 2 milhões de gravidezes em mulheres com sífilis em atividade, 25% resultem em óbito e outros 25% em recém-nascidos de baixo peso ou em infecção neonatal grave, ambos associados à mortalidade neonatal. De acordo com estimativas publicadas no ano 2000, a sífilis congênita é responsável por 1,3% das mortes de crianças menores do que 5 anos. Há ainda custos significantes, difíceis de calcular, relacionados à sobrevivência de recém-nascidos com sífilis congênita devido à morbidade associada à infecção, especialmente no que concerne à problemas no desenvolvimento infantil.

No Brasil, as taxas de soropositividade para sífilis em mulheres na idade fértil variem entre 1,5 e 5,0%, com níveis mais elevados em grupos de maior risco, de baixo nível sócio-econômico e acesso mais complexo à educação e aos serviços de saúde. Segundo os dados do Ministério da Saúde, a incidência de sífilis congênita em menores de 01 ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) segundo região de residência por ano de diagnóstico, está discriminada na Tabela 1. Pode-se observar que o número de casos confirmados de sífilis congênita nas várias regiões do país é extremamente alto, apesar da subnotificação se constituir em sério problema, tendo sido notificados/investigados 41.249 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade. A região Sudeste registra 49,7% dos casos, a Nordeste, 28,9%, a Norte, 7,5%, a Centro-Oeste 7,3% e a Sul, 6,7%. No período de 1998 a 2006, verifica-se que o aumento da taxa de incidência de casos de sífilis congênita vem sendo mais acentuado nas regiões Norte e Nordeste, menos acelerado nas regiões Sul e Centro-Oeste e estável na região Sudeste. Essas mudanças podem expressar a capacitação de recursos humanos e na detecção, notificação e investigação de doenças sexualmente transmissíveis. Vale ressaltar que, em 2005, a maior proporção dos casos ocorreu em crianças com mães entre 20 e 29 anos de idade, quatro a sete anos de estudo e que fizeram pré-natal. Dentre as mães que fizeram pré-natal, 56% tiveram a sífilis diagnosticada durante a gravidez, entretanto 65% das mesmas não tiveram seus parceiros tratados. Tais indicadores refletem a baixa qualidade do pré-natal no país e/ou a pouca importância que os profissionais de saúde, têm dado ao diagnóstico e ao tratamento da sífilis, principalmente na gravidez.

Tabela 1: Incidência de sífilis congênita em menores de 01 ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) segundo região de residência por ano de diagnóstico

Região	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Norte	0,3	0,4	0,6	0,8	0,7	1,7	1,2	1,6	2,0
Nordeste	0,9	0,7	2,2	1,3	1,4	2,3	1,7	2,2	2,4
Sudeste	1,1	1,3	0,6	0,6	0,6	0,6	2,2	2,2	1,9
Sul	0,5	0,6	1,3	1,2	1,1	1,6	0,7	0,8	0,8
C.Oeste	1,2	2,0	1,4	1,4	1,1	1,3	1,5	1,6	1,6
Brasil	0,9	1,0	1,3	1,2	1,3	1,7	1,7	1,9	1,9

FONTE: MS/SVS/PN-DST/AIDS (Casos notificados no SINAN até 30/06/2007).

Tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, os fatores de risco para a aquisição de sífilis por uma mulher em idade fértil são os seguintes: baixo nível sócio-econômico, promiscuidade sexual, falta de acesso ao sistema de saúde, uso de drogas e abandono da escola. Em relação à sífilis congênita, acrescentam-se como fatores de risco: ausência de assistência pré-natal e gestante adolescente e/ou sem parceiro fixo. Em todos os

testudos, é constante o dado de que o principal fator de risco para a sífilis congênita consiste no acompanhamento pré-natal inadequado, responsável por cerca de 70 a 90% dos casos encontrados. Dentre os problemas relacionados à sífilis congênita e ao atendimento pré-natal, destacam-se os seguintes: anamnese inadequada; sorologia para sífilis não realizada nos períodos preconizados (1º e 3º trimestres); interpretação inadequada da sorologia para sífilis; falha no reconhecimento dos sinais de sífilis maternos; falta de tratamento do parceiro sexual e falha na comunicação entre a equipe obstétrica e pediátrica, entre outros. Vale frisar que a sífilis congênita é um exemplo de doença que pode ser detectada e tratada durante o cuidado pré-natal, sendo a triagem para presença da infecção materna altamente efetiva, mesmo em locais de baixa prevalência de sífilis na população.

Assim, é possível prevenir e evitar a sífilis congênita apenas quando o cuidado pré-natal é disponível e acessível para a população de maior risco, ou seja, mulheres jovens e adolescentes, sem parceiro fixo, com múltiplos parceiros e/ou que não utilizam proteção durante o ato sexual e as que pertencem a grupos desfavorecidos do ponto de vista sócio-econômico. A presença destes dois perfis de risco distintos vem sendo comprovada na população brasileira. Para um dos perfis prevalece a situação sócio-econômica, ou seja, a baixa renda familiar, associada à educação insuficiente, à ocupação não diferenciada e à pertinência a grupos mais desfavorecidos facilitam a aquisição de sífilis por mulheres jovens. Neste grupo, o acesso difícil ao cuidado pré-natal e um pré-natal de qualidade ruim favorecem a presença da sífilis congênita no conceito. Já, no outro perfil, semelhante ao relatado para a população de países mais desenvolvidos, é o fato da mulher apresentar comportamentos de risco, como a promiscuidade sexual e o uso de drogas, álcool e fumo, que acaba por facilitar a aquisição da sífilis. Ao engravidar, esta mulher é, por vezes, refratária ao serviço de saúde, o que compromete o atendimento pré-natal e propicia a transmissão vertical da sífilis.

A atenção à sífilis congênita vem se dando de maneira esparsa e pouco concentrada e, embora existam várias tentativas governamentais de erradicar o problema, os programas com este fim não têm cumprido a sua finalidade. Szwarcwald et al selecionaram 150 maternidades públicas brasileiras, , estratificadas por porte populacional do município, em 2006. Em cada maternidade, foram selecionadas 100 a 120 parturientes. A cobertura de sífilis foi estimada entre as parturientes que realizaram dois testes na gestação e um na hora do parto. Somente 14,1% das parturientes obedeceram às recomendações do Ministério da Saúde, com a concretização de dois testes de sífilis durante a gestação e um no parto. Das parturientes que realizaram o teste no parto, 1,1% teve resultado positivo. Entre as mulheres que haviam feito o primeiro teste no pré-natal e obtiveram resultado negativo, 0,4% teve resultado positivo no segundo teste. Entre as gestantes que não fizeram atendimento pré-natal, 1,8% teve resultado positivo na hora do parto. Os autores concluem que a baixa cobertura do segundo teste de sífilis no pré-natal indica que as recomendações do Ministério da Saúde não estão sendo seguidas rotineiramente. Dessa

maneira, observa-se que a incidência de sífilis congênita vem se mantendo em patamares altos, mesmo com o conhecimento das medidas que poderiam reduzir esta incidência ou praticamente eliminar a sífilis de nosso meio.

3. DIAGNÓSTICO

Segundo o Ministério da Saúde, a sífilis congênita é consequência da disseminação do *Treponema pallidum* através da corrente sanguínea da gestante infectada para o seu concepto. A transmissão pode ocorrer durante toda a gestação, sendo o risco maior nas gestantes com sífilis primária ou secundária.

O ideal, em termos de diagnóstico de sífilis congênita, seria identificar cinco grupos de pacientes: 1) Mães infectadas e recém-nascidos infectados, com sinais clínicos da infecção; 2) Mães infectadas e recém-nascidos infectados sem sinais clínicos da infecção; 3) Mães infectadas e recém-nascidos não infectados; 4) Mães soronegativas infectadas e recém-nascidos infectados, mas sem sinais clínicos da infecção; 5) Mães não infectadas. O reconhecimento dos quatro últimos grupos tem sido objeto de debate contínuo na literatura sobre o tema. Dada a dificuldade do diagnóstico da infecção em crianças assintomáticas, a orientação que vem sendo adotada no Brasil e em vários países desenvolvidos, como os Estados Unidos, é a de empregar critérios diagnósticos de alta sensibilidade, mas de baixa especificidade, no sentido de que qualquer recém-nascido potencialmente infectado e sua mãe sejam abordados durante a época em que ambos tem acesso ao serviço de saúde, ou seja, o período peri-partal e o período neonatal imediato. Essa conduta, que inclui o tratamento de casos presuntivos, nos quais o diagnóstico é baseado em critérios epidemiológicos e clínico-laboratoriais, deve persistir até que novas tecnologias permitam traçar uma linha divisória mais firme entre pacientes infectados e não infectados.

Neste contexto, os critérios diagnósticos para a sífilis congênita podem ser sumarizados, segundo a orientação dada em 1988 pelo *Centers for Disease Control* e adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil em 1990 e ratificadas em 2004, de acordo com os seguintes parâmetros:

A. Sífilis Congênita Confirmada: isolamento do *Treponema pallidum* em material de lesão, placenta, cordão umbilical ou material de necropsia através de exame em microscópio de campo escuro, histologia ou por teste de infectividade em coelhos.

B. Sífilis Congênita Provável:

B1 Recém-nascido, independentemente das manifestações clínicas e laboratoriais, cuja mãe é soropositiva para sífilis (teste não treponêmico positivo em qualquer titulação) e:

- Não recebeu tratamento para sífilis durante a gestação;
- Recebeu tratamento incompleto com penicilina durante a gestação;
- Recebeu tratamento para sífilis com penicilina nos últimos 30 dias antes do parto
- Foi tratada com outras drogas que não a penicilina, durante a gestação;

- Foi adequadamente tratada para sífilis, mas o parceiro não foi tratado ou foi tratado de forma inadequada ou a informação não está disponível.
- Foi adequadamente tratada para sífilis durante a gestação, mas não apresentou uma resposta sorológica documentada (queda no título do teste não treponêmico - VDRL/RPR);
- Foi adequadamente tratada antes da gestação, mas não teve um acompanhamento sorológico suficiente para descartar a presença de infecção ativa durante a gestação (queda de 4 vezes nos títulos do VDRL/RPR para mulheres portadoras de sífilis primária e secundária e títulos estáveis ou decrescentes, inferiores ou iguais a 1:4, para as outras fases da sífilis).

B.2 Recém-nascido com teste não treponêmico sérico positivo e uma ou mais alterações:

- Qualquer evidência clínica de sífilis congênita;
- Qualquer manifestação radiológica de sífilis congênita;
- VDRL positivo no líquido;
- Líquor com aumento de celularidade ou de proteínas, sem outra causa aparente;
- Título do teste não treponêmico (VDRL/RPR) no recém-nascido quatro vezes superior ao materno;
- Sorologia para lues ainda positiva após o 6º mês de vida pós-natal ou VDRL que se mantém ou aumenta nos 3 primeiros meses de vida;
- Teste treponêmicos para a detecção de IgM (FTA-Abs IgM 19S ou ELISA IgM ou Imunoblot IgM) positivos no soro do recém-nascido;
- Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para o antígeno 47 kDa positivo em soro/sangue e/ou LCR do neonato.

C. Neurolues: tal diagnóstico é de extrema importância no recém-nascido, tanto em termos de tratamento como de acompanhamento. Entretanto, há grande dificuldade na afirmação de certeza da neurolues, posto que as alterações líquóricas em relação a células, proteínas e glicose são pouco específicas e a sorologia do LCR é pouco sensível. Apesar dessas controvérsias, considera-se a realização do exame líquórico imprescindível, diante de qualquer caso suspeito de sífilis congênita, com a finalidade de afirmar ou descartar a presença de neurolues. Os seguintes critérios têm sido adotados, no período neonatal, para o diagnóstico do acometimento do sistema nervoso central pelo espiroqueta:

- Neurolues Confirmada: quando o VDRL do líquido é positivo, independentemente do valor do VDRL sérico.
- Neurolues Possível: quando existem alterações na celularidade e/ou no perfil bioquímico líquórico, acompanhadas de VDRL sérico positivo, independentemente do VDRL do líquido, ou quando não foi possível a realização de exame líquórico em qualquer recém-nascido com diagnóstico de sífilis congênita confirmada ou provável. Vale lembrar que, de maneira geral, considera-se normal no período neonatal a presença de glóbulos brancos inferiores a 25/mm³

e proteína abaixo de 150 mg/dL no líquido. Após 28 dias de vida, a pleocitose é definida como mais de 5 células/mm³ e a hiperproteinorraquia quando a concentração protéica é superior a 40mg/dL. Amostras de LCR com mais de 100.000 glóbulos vermelhos por mm³ não podem ser avaliadas de forma adequada quanto à celularidade e ao conteúdo protéico. Em amostras com até 100.000 hemácias/mm³, a contagem de leucócitos pode ser ajustada dividindo-se o número de glóbulos vermelhos por 500 e subtraindo este valor do número de leucócitos. A concentração protéica também pode ser ajustada, dividindo-se o número de glóbulos vermelhos por mil e subtraindo este valor do total de proteínas dosado naquela amostra em mg/dL.

4. TRATAMENTO

Apesar da raridade de estudos controlados e randomizados, as cinco décadas de experiência com a penicilina confirmam a sua absoluta superioridade no tratamento tanto da sífilis adquirida, em suas várias fases, como da congênita. A droga impede que as enzimas catalisadoras da formação de precursores da parede celular atuem. Com isso, não há restauração da parede, que é submetida continuamente à ação hidrolítica da lisozima produzida pelo organismo. A penicilina é, portanto, bactericida, desde que utilizada em doses e intervalos adequados.

4.1 Tratamento Materno

Quando se fala em tratamento da sífilis congênita, deve-se lembrar que a terapêutica da gestante com penicilina no primeiro trimestre costuma evitar a infecção fetal. Após esta fase, trata o conceito também. Se houver alergia materna à penicilina, o uso de drogas alternativas, como a eritromicina, não tratará a infecção fetal, existindo poucos estudos a respeito de drogas alternativas, como o ceftriaxone e a azitromicina, em gestantes luéticas.

O ceftriaxone, utilizado na dose de 250 mg IM por 10 dias tem se mostrado eficaz em pequenos estudos já publicados. Entretanto, em coelhos, a cefalosporina não se mostrou efetiva para o tratamento da neurosífilis.

A eritromicina apresenta uma passagem transplacentária errática e a sua utilização na grávida com diagnóstico de sífilis deve ser desencorajada. O uso de azitromicina em gestantes apresenta resultados diversos, mas, vale ressaltar que estudos realizados nos EUA e Canadá indicam o desenvolvimento de mutação em genes do RNA ribossômico do *Treponema pallidum*, que pode ser responsável pelo aparecimento de casos notificados de resistência da bactéria à azitromicina, relatados especialmente em homens que mantêm relações sexuais com outros homens. Além disso, relato chinês de cinco gestantes alérgicas à penicilina, tratadas com 1-10 doses de 1g azitromicina à época do diagnóstico e três delas retratadas após 28 dias, mostrou que todos os recém-nascidos apresentaram quadro clínico evidente de sífilis congênita e sorologia positiva para a infecção.

Desse modo, nos casos de alergia à penicilina, recomenda-se a dessensibilização da gestante e a posterior aplicação de penicilina benzatina, nas doses preconizadas na Tabela 2. Vale lembrar a recomendação de Ingraham em 1951 e válida até hoje: “o valor da penicilina para prevenir a passagem da sífilis da mãe para a criança aproxima-se à perfeição”.

Tabela 2: Esquema Terapêutico para Sífilis em Adultos e Gestantes (*modificado do CDC 2006 e Ministério da Saúde, 2004*)

Fase da Sífilis	Penicilina	Via	Dose (unidades)
Sífilis Primária*	Benzatina	IM	1 dose de 2,4 milhões (1 dose)
Sífilis Secundária*	Benzatina	IM	2 doses de 2,4 milhões (1 dose/semana)
Latência Precoce (< 1 ano)*	Benzatina	IM	2 doses de 2,4 milhões (1 dose/semana)
Latência Tardia (> 1 ano)	Benzatina	IM	3 doses de 2,4 milhões (1 dose/semana)
Fase desconhecida	Benzatina	IM	3 doses de 2,4 milhões (1 dose/semana)
Neurolues	Cristalina#	EV	3-4 milhões a cada 4 h por 10 a 14 dias

* O CDC indica 1 dose de 2,4 milhões de penicilina benzatina para a sífilis primária, secundária e sífilis latente precoce. Alguns estudos demonstram falha no tratamento da sífilis materna secundária e latente precoce relacionada ao esquema recomendado pelo CDC, justificando a recomendação do uso de uma segunda dose de penicilina benzatina pelo Ministério da Saúde do Brasil, apesar de não ter sido comprovada, até o momento, a superioridade deste esquema.

alternativa: penicilina procaína: 2,4 milhões IM/dia por 10 a 14 dias.

Somente a realização do esquema terapêutico completo e com penicilina é considerado treponemicida para o feto durante a gestação. Embora possa ser mais difícil erradicar a sífilis na presença de HIV, as recomendações atuais indicam tratamento similar da sífilis para adulto portadores ou não da infecção retroviral. Entretanto, nestas mulheres, diante de sífilis de duração desconhecida ou quando se diagnostica a fase de latência tardia, é obrigatório o exame do líquido cefalorraquidiano.

Vale ainda observar que, em mulheres soronegativas e sem lesões aparentes, mas com diagnóstico de sífilis recente ou não tratada no parceiro, orienta-se o tratamento da paciente com base no risco de 25 a 50% de que ela tenha adquirido a doença, esteja na fase inicial e, portanto, apresente grande chance de infectar seu conceito.

Finalmente, ressalta-se que, em geral, a falha terapêutica está relacionada ao uso de doses inadequadas de penicilina, especialmente na fase secundária ou na latência precoce, quando a espiroquetemia é alta, ou quando o tratamento é feito nas fases mais avançadas da gestação. Ao final da gravidez, as adaptações fisiológicas maternas são máximas, com aumento do débito cardíaco, da volemia e do fluxo sanguíneo renal, resultando em elevação do clearance de creatinina e redução da concentração de proteína plasmática. Tais adaptações alteram a farmacocinética da penicilina, com níveis plasmáticos subterapêuticos do antibiótico após seu

emprego para o tratamento da sífilis materna, especialmente no último mês da gravidez. Daí, considerar-se a sífilis congênita provável em recém-nascidos de gestantes soropositivas para a doença, tratadas no mês anterior ao parto.

4.2 Tratamento Neonatal

As indicações para o tratamento do recém-nascido compreendem todos aqueles casos diagnosticados como sífilis confirmada ou provável, ou seja, inclui os neonatos com teste não treponêmico positivo e com achados clínicos e/ou laboratoriais e/ou radiológicos da doença e aqueles assintomáticos, cujo tratamento materno não foi feito ou documentado, não foi completo, não empregou penicilina ou, ainda, realizado nas quatro semanas anteriores ao parto. Deve-se ainda tratar a criança assintomática quando os títulos maternos não caíram após tratamento adequado na gestação, se a mãe apresenta evidências de reinfecção ou caso o seguimento da criança não possa ser assegurado. Diante de mães com sífilis primária no terceiro trimestre da gestação e ainda soronegativas, indica-se tratar o recém-nascido.

Uma vez indicada a terapêutica neonatal, há controvérsias quanto à necessidade de exames de sangue, líquido e radiografia de ossos longos nas crianças assintomáticas, embora não existam dúvidas que tais exames devam ser realizados nos pacientes sintomáticos. Atualmente, os seguintes exames são preconizados pelo *Centers for Disease Control* e pelo Ministério da Saúde em todos os neonatos filhos de mães soropositivas para sífilis:

- **Teste sorológico não treponêmico (VDRL/RPR) no sangue periférico do recém-nascido.** Vale lembrar que a detecção laboratorial de IgM específica contra o *Treponema pallidum* poderia se constituir em uma chave diagnóstica para a sífilis congênita. Entretanto, o teste treponêmico específico para a detecção de IgM disponível no mercado, o FTA-Abs IgM, tem um número excessivo de falsos negativos (20-40%) e falsos positivos (10%), além de ser de difícil realização técnica. Dessa maneira, o FTA-Abs IgM não pode ser usado com segurança para o diagnóstico da doença. Os testes para detecção de IgM alternativos como o FTA-Abs IgM na fração 19S, o Elisa IgM e a imunoblotagem não são disponíveis na rede assistencial e nenhum exame para detecção de IgM específico comercialmente disponível é recomendado. Deve-se ressaltar também a indicação da realização da sorologia neonatal em sangue periférico e, não, em sangue de cordão umbilical, uma vez que os testes realizados neste sítio apresentam um alto índice de falsa-negatividade e, também, alguns resultados falso-positivos.
- **Hemograma completo:** considerar alterado diante de hematócrito inferior a 35%, número de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ e/ou leucopenia ou leucocitose de acordo com as curvas de normalidade para as horas de vida.
- **Raio-X de ossos longos:** a osteocondrite, a periostite e a metafisite, que acometem ossos longos, costelas e alguns ossos cranianos, estão presentes com frequência. A inflamação do osso, com infiltrado inflamatório e extensas áreas de fibrose, é característica na diáfise dos

ossos longos e o depósito subperiosteal de material osteóide leva à periostite. A metafisite é o achado mais freqüente e precoce, aparecendo em 50 a 90% dos casos. Ela se caracteriza por alternância de zonas de maior ou menor densidade na metafise (zonas de calcificação provisória cercadas por osteoporose) e evolui para a completa desorganização da região. É geralmente bilateral e simétrica, incidindo com maior freqüência no rádio, ulna, tíbia, fêmur, úmero e fíbula. A periostite e a osteíte estão presentes em 70% e 20-40% dos casos, respectivamente, e representam também achados importantes na lues congênita, podendo aparecer em ossos longos, no crânio, nas vértebras e nas costelas. O sinal de *Winberger*, é caracterizado por erosão bilateral do côndilo medial da tíbia, ocorrendo em cerca de 20 a 30% dos casos. Cabe ressaltar que, ao nascimento, a periostite é menos freqüente do que a metafisite e a osteíte, uma vez que as duas últimas já estão presentes cerca de 5 semanas após a infecção fetal, enquanto a periostite requer cerca de 16 semanas para ser evidenciada ao exame radiográfico. Embora o tratamento da sífilis na gestação esteja associado à resolução das lesões, os sinais radiológicos de sífilis podem desaparecer espontaneamente. A tomografia esquelética é desnecessária para o diagnóstico do acometimento ósseo da doença. Sugere-se, ainda, que em cerca de 4 a 20% dos recém-nascidos infectados, a única alteração encontrada seja a radiográfica, o que justifica a realização do exame nos casos suspeitos de sífilis congênita.

- **Exame de líquido:** considerar alterado até 28 dias de vida se número de células for superior a $>25/\text{mm}^3$ e/ou proteínas $> 150 \text{ mg/dL}$. A sorologia do LCR, por meio do VDRL, é mandatória. Embora o VDRL no líquido seja altamente específico para a sífilis, sua sensibilidade é baixa. No entanto as outras sorologias disponíveis são simultaneamente pouco sensíveis e específicas.
- **Pesquisa de outras infecções congênicas de transmissão sexual:** é obrigatória a busca e documentação da sorologia materna para HIV e hepatite B durante a gestação, além da pesquisa na anamnese materna de outras doenças sexualmente transmissíveis, diante de qualquer recém-nascido com suspeita de sífilis congênita em razão da co-infecção ser freqüente.

A penicilina é, de novo, a droga de escolha. Ela praticamente não apresenta efeitos adversos e mesmo a reação de *Jarisch-Herxheimer* ocorre com freqüência desprezível no período neonatal. A penicilina cristalina ou procaína têm sido as drogas de escolha, embora um estudo recente mostre níveis liquóricos mais altos e constantes da penicilina cristalina, comparada à procaína. A penicilina benzatina tem pouca penetração liquórica, podendo não atingir ou manter níveis treponemicidas em nível de sistema nervoso central. Não há também experiência nem indicação de qualquer outro antibiótico para a terapêutica da lues no período neonatal. Alguns autores sugerem o uso da ampicilina na sífilis congênita, por se tratar de um antibiótico treponemicida, capaz de atingir altas concentrações liquóricas, especialmente quando

a penicilina cristalina não está disponível. Entretanto, ainda não existem dados na literatura que permitam a sua recomendação plena como antibiótico de escolha ou como alternativa terapêutica na lues congênita. Da mesma maneira, a eficácia do ceftriaxone para o tratamento da sífilis do recém-nascido não foi adequadamente testada.

Assim, a conduta preconizada pelo *Centers for Disease Control* (2006) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (2006) é a seguinte para a sífilis congênita confirmada ou provável:

A. Nos recém-nascidos de mães com sífilis inadequadamente tratada, realizar VDRL de sangue periférico, raio-X de ossos longos, hemograma e punção lombar e:

- Se recém-nascido apresentar VDRL positivo (qualquer titulação) e/ou existirem alterações clínicas (prestar atenção na hepatomegalia), radiológicas e/ou hematológicas (em especial, anemia e trombocitopenia), mas não houver acometimento neurológico, tratar com penicilina cristalina por via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades/kg/dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana ou com penicilina procaína 50.000 unidade/kg/dose a cada 24 horas, por via intramuscular por 10 dias.
- Se houver alteração líquórica ou se não foi possível colher o LCR, empregar a penicilina cristalina por via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades/kg/dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana. A penicilina procaína não é uma opção, diante da possibilidade de neurosífilis.
- Se o recém nascido for VDRL negativo, sem alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e líquóricas, aplicar a penicilina benzatina, na dose única de 50.000 unidades/kg por via intramuscular. O acompanhamento é obrigatório, incluindo o VDRL sérico seriado. Sendo impossível garantir o acompanhamento, tratar com penicilina cristalina ou procaína nas doses recomendadas acima, por 10 dias.

B. Nos recém-nascidos de mães com sífilis adequadamente tratada, realizar VDRL de sangue periférico e:

- Se recém-nascido apresentar VDRL positivo com título superior ao materno, procurar alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas. Se não houver alterações no LCR, tratar com penicilina cristalina por via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades/kg/dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana, ou com penicilina procaína 50.000 unidade/kg/dose a cada 24 horas por via intramuscular por 10 dias. Se o líquido estiver alterado, usar apenas a penicilina cristalina nas doses acima, por via endovenosa por 10 dias.

- Se o recém-nascido for assintomático (exame clínico, hemograma, raio-X de ossos longos e LCR normais) e apresentar VDRL com titulação igual ou inferior à materna ou VDRL negativo, pode-se proceder apenas ao seguimento ambulatorial. Diante da impossibilidade de garantir o seguimento ambulatorial, aplicar a penicilina benzatina na dose única de 50.000 unidades/kg por via intramuscular.

A opção de manter o tratamento por 10 dias tem se mostrado empiricamente satisfatória e existem dados que indicam a erradicação do espiroqueta do líquido de recém-nascidos, por meio do Teste de Inoculação em Coelho, após dez dias do uso de penicilina por via endovenosa duração. Assim, não parece haver necessidade de aumentar a dose ou a duração do tratamento da penicilina em neonatos com diagnóstico de neurosífilis.

Em caso da interrupção do esquema terapêutico por período superior a 24 horas, há necessidade de reiniciar o esquema.

Ressalta-se, também, que os filhos de mães soropositivas para HIV não precisam de regimes terapêuticos diferenciados, podendo seguir as diretrizes acima propostas. Apesar disso, uma vez que a resposta terapêutica dessa população de recém-nascidos não é bem conhecida, recomenda-se o seguimento sorológico freqüente após a alta hospitalar.

Não há necessidade de isolar os recém-nascidos portadores de sífilis congênita, mas as precauções universais são particularmente importantes à manipulação destes pacientes. Passadas as primeiras 24 horas após o início da antibioticoterapia, o risco de transmissão da doença é mínimo.

Com a utilização do esquema terapêutico apropriado, espera-se a negatificação do VDRL após 12 a 15 meses do tratamento. É preciso lembrar que nenhum recém-nascido deve ter alta hospitalar até que a sorologia materna seja conhecida.

A sífilis congênita tornou-se uma doença de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica por meio da portaria 542 de 22 de dezembro de 1986. A investigação de sífilis congênita será desencadeada em todas as crianças nascidas de mãe com sífilis (evidência clínica e/ou laboratorial), diagnosticadas durante a gestação, parto ou puerpério e em todo indivíduo com menos de 13 anos com suspeita clínica e/ou epidemiológica de sífilis congênita. Lembrar que a notificação e a investigação obrigatórias incluem todos os casos detectados, incluindo os natimortos e abortos por sífilis (Portaria vigente que define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional: nº 2325 de 8 de Dezembro de 2003).

4. ACOMPANHAMENTO

Todo recém-nascido cuja mãe é soropositiva para sífilis deve ser acompanhado por pelo menos dois anos, de acordo com os seguintes parâmetros:

- Recém-nascidos que não atingiram os critérios diagnósticos e, portanto, não foram tratados no período neonatal: realizar exame clínico minucioso com 1, 2, 3, 6, 12 e 18 meses de vida, acompanhado de reação sorológica quantitativa não treponêmica com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de vida. Com 18 meses, é recomendável realizar também um teste treponêmico. Se os títulos do VDRL/ RPR estiverem caindo nos primeiros três meses e forem negativos no sexto mês ou com 12 a 18 meses, acompanhados por um teste treponêmico negativo após os 18 meses de vida, considera-se que o lactente não foi afetado pela sífilis ou foi tratado de maneira apropriada durante a vida fetal. Caso contrário, deve-se proceder à reavaliação diagnóstica e ao tratamento adequado. Pode-se interromper a coleta do VDRL seriado após a obtenção de dois exames consecutivos negativos.
- Recém-nascidos tratados para sífilis congênita no período neonatal: realizar exame clínico minucioso com 1, 2, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida, acompanhado por reações sorológicas quantitativas não treponêmicas com 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida. Quando o neonato tiver sido tratado para neurolues, repetir o exame líquórico a cada 6 meses até a normalização bioquímica, citológica e sorológica. Se os títulos do VDRL/RPR estiverem caindo nos primeiros três meses e forem negativos entre 6 e 18 meses de vida, a criança foi tratada de maneira correta. Espera-se, também, que o VDRL do líquido se apresente negativo por volta do sexto mês de vida e que o líquido esteja absolutamente normal ao fim do segundo ano. Caso isto não ocorra, é necessário reavaliar o paciente do ponto de vista clínico e laboratorial e iniciar o retratamento. De qualquer maneira, em toda criança com diagnóstico de lues congênita é obrigatória a avaliação neurológica, auditiva e oftalmológica a cada 6 meses, durante os primeiros dois anos de vida.

5. MEDIDAS PARA ERRADICAÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA

A melhor prevenção da sífilis congênita é feita pelo tratamento adequado da gestante sífilítica e de seu parceiro, o que implica a necessidade, em termos amplos, de uma boa assistência médica à população e, em termos mais restritos, de garantir o acesso e frequência indispensável ao cuidado pré-natal. Deve-se lembrar que a sífilis congênita é considerada como um evento marcador da qualidade da assistência pré-natal de uma população, em termos epidemiológicos. Nesse sentido, esforços para o desenvolvimento de exames rápidos para o diagnóstico da sífilis, que permitam o tratamento ou o início dele no momento em que a gestante é atendida no pré-natal, poderiam diminuir, e muito, a incidência da infecção congênita em locais pobres, cuja população tem acesso restrito à educação e aos serviços de saúde.

Estima-se que a investigação e o tratamento de cada caso de sífilis congênita custem cerca de US\$ 3.000,00, sendo sua prevenção a estratégia mais eficiente para a redução deste

gasto. A triagem sorológica para sífilis durante a gestação e o parto é o fator mais importante para a detecção e o tratamento precoces da forma congênita da doença. Ela apresenta uma relação custo-benefício positiva, mesmo quando a incidência de sífilis na população é de 0,005%. Esta triagem sorológica deve ser empreendida no início da gestação e precisa ser repetida no terceiro trimestre, em populações de alto risco para a aquisição da doença, em casos onde há o aparecimento de lesões suspeitas de sífilis na gestante ou em seu parceiro ou ainda quando o parceiro se acha infectado. A triagem sorológica adicional à época do parto é recomendada para todas as gestantes, sempre que a prevalência de soropositividade para sífilis na população for superior a 0,5%, o que inclui todas as regiões do Brasil. Vale ainda lembrar que, em locais onde a prevalência de sífilis é muito elevada, acima de 10% de soropositividade em mulheres na idade fértil, e nos quais os recursos para a realização dos testes treponêmicos em massa são escassos (mesmo que cada teste custe cerca de U\$ 0,70), como nos países da África Subsaariana, a aplicação em massa de penicilina às gestantes (ou às gestantes de risco) é uma alternativa séria, que vem sendo estudada.

Com base nessas premissas, A Organização Mundial de Saúde, em 2005, identificou 4 pilares para propor um plano de ação para a erradicação da sífilis congênita:

- **Pilar 1:** Garantir uma política governamental com programa bem estabelecidos para eliminação da sífilis na gestante.
- **Pilar 2:** Aumentar o acesso e a qualidade dos serviços de saúde que atendem mulheres e crianças.
- **Pilar 3:** Identificar e tratar todas as gestantes portadoras de sífilis e seus parceiros.
- **Pilar 4:** Estabelecer vigilância, monitoração e avaliação do sistema de saúde.

O plano de ação proposto pela OMS foi desenhado para ser adaptado aos contextos locais, com a criação de um processo planejado e operacionalizado em nível nacional e local, coordenado aos planos de saúde relacionados à maternidade e infância seguras e à transmissão de doenças sexualmente transmissíveis já existentes, que se baseie no direito de cada paciente a conhecer e receber tratamento de alta qualidade e que aplique os instrumentos e tecnologias existentes para facilitar o acesso e melhorar a qualidade do cuidado pré-natal

No Brasil, medidas que visem uma melhor educação em saúde da população, em especial em relação a doenças sexualmente transmissíveis, uma melhor cobertura e, principalmente, uma assistência de qualidade no pré-natal, a realização da triagem sorológica para sífilis no primeiro e terceiro trimestres da gestação e na época do parto, a interpretação apropriada dos resultados da sorologia de sífilis realizada nas gestantes, a busca dos parceiros sexuais e seu tratamento efetivo, além de um melhor conhecimento médico a respeito dos critérios epidemiológicos para o diagnóstico da doença, são essenciais para diminuir a incidência e, possivelmente, erradicar a sífilis congênita.

De acordo com Conway, somente por meio de um esforço unificado, bem financiado e organizado, que incorpore de fato os pilares necessários para a erradicação da sífilis congênita nas políticas públicas nacionais, o peso dessa doença será retirado dos ombros de mulheres e crianças. Apenas quando isto se tornar realidade, estaremos começando a cumprir as resoluções da Organização das Nações Unidas e da Organização Mundial da Saúde de 1948 e, de fato, melhorando a saúde das mulheres e das crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics – Committee on Infectious Disease. Syphilis. In: Pickering LK, ed. 200 Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatric, 2000.
2. Azeze B, Fantahun M, Kidan G et al. Soroprevalence of syphilis amongst pregnant women attending antenatal clinics in a rural hospital in north west Ethiopia. *Genitourin Med* 1995;71:347-50.
3. Beck-Sague C, Alexander ER. Failure of benzathine penicillin G treatment in early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:1061-4.
4. Beeram MR, Chopde N, Dawood Y et al. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatr* 1996;128:125-9.
5. Brasil – Ministério da Saúde [homepage na internet]. Sífilis congênita – aspectos epidemiológicos [citado em 19 Dez 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=32171
6. Brasil. Portaria nº 2325/2003. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 de Dezembro de 2003, Seção 1, p. 81.
7. Brasil. Portaria no 542/1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de Dezembro de 1986, Seção 1, p. 19827.
8. Brasil: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
9. Cates Jr W, Rothenberg RB, Blount JH. Syphilis Control: the historic context and epidemiologic basis for interrupting sexual transmission of *Treponema pallidum*. *Sex Transm Dis* 1996;23:68-75.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55(No. RR-11):1-94.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and control of congenital syphilis. *MMWR* 1988;37:1-13.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47(RR-1):1-111.
13. Conway JH. Recognizing and reducing the global burden of congenital syphilis: the time is now. *Sex Transm Dis* 2007;34 (7 Suppl):S2-4
14. De Lissovoy G, Zenilman J, Nelson K et al. The cost of a preventable disease: estimated U.S. national medical expenditures for congenital syphilis, 1990. *Publ Health Rep* 1995;110:403-9.

15. De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis congênita como indicador de assistência pré-natal. Rev Bras Ginecol Obstet 2001;23:647-52.
16. Fitzgerald DW, Behets FMTF. Beyond folklore. JAMA 2002;288:291-2.
17. Fiumara NJ, Lessel S. The stigmata of late congenital syphilis: an analysis of 100 patients. Sex Transm Dis 1983;10:126-9.
18. Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed World Health Organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. Sex Transm Dis 2007;34 (7 Suppl):S22-30.
19. Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. J Pediatr 1990;117:843-52.
20. Ingall D, Sánchez PJ. Syphilis. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
21. Jenniskens F, Obwaka E, Kirisuah S et al. Syphilis control in pregnancy: decentralization of screening facilities to primary care level, a demonstration project in Nairobi, Kenya. Int J Gynecol Obstet 1995;48:S121-8.
22. Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM et al. Congenital syphilis: identification of two distinct profiles of maternal characteristics associated with risk. Sex Transm Dis 2004;31:33-7.
23. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in United States and Ireland. N Engl J Med 2004;351:154-8.
24. Lumbiganon P, Piaggio G, Villar J, Pinol A, Bakketeig L, Bergsjö P et al: The epidemiology of syphilis in pregnancy. Int J STD AIDS 2002,13:486-94.
25. Mascola L, Pelosi R, Blount JH et al. Congenital syphilis revisited. Am J Dis Child 1985;139:575-80.
26. Mascola L. The rising incidence of congenital syphilis. NYork St J Med 1990;90:485-6.
27. McIntosh K. Congenital syphilis - breaking through the safety net. N Engl J Med 1990;323:1339-41.
28. Murray CJ, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources, in global programme on evidence for health policy discussion - paper n° 36. Geneva: World Health Organization; 2001 (Revised).
29. Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M et al. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. J Pediatr 1994;125:471-5.
30. Radcliffe M, Meyer M, Roditi D et al. Single dose benzathine penicillin in infants at risk of congenital syphilis – results of a randomized study. S Afr Med J 1997;87:62-5.
31. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: An overview and recommendations. Bull World Health Organ 2004; 82:424-30.
32. Saraceni V, Leal MC. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbimortalidade perinatal no município do Rio de Janeiro, 1999-2000. Cad Saúde Pública 2003;19:1341-9.
33. Schmid G: Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. Bull World Health Organ 2004, 82:402-9.
34. Schmid GP, Stoner B, Hawkes S, et al. The need and plan to eliminate congenital syphilis. Sex Transm Dis 2007;34 (Suppl):S5-10

35. Schulz KF, Cates W Jr, O'Mara PR. Pregnancy loss, infant death, and suffering: Legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa. *Genitourin Med* 1987; 63:320-25.
36. Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:569-73.
37. Southwick KL, Blanco S, Santander A et al. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: prevalence and risk factors. *Bull World Health Org* 2001;79:33-42.
38. Speer ME, Mason EO, Scharnberg JT. Cerebrospinal fluid concentrations of aqueous procaine penicillin G in the neonate. *Pediatrics* 1981;67:387-8.
39. Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 1983;10:167-72.
40. Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinela-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no brasil. *J Bras Doenças Sex Transm* 2007;19:128-33.
41. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Library*. Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
42. Woods CR. Congenital syphilis—persisting pestilence. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:536-7
43. World Health Organization. Action for the global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy. Geneva: WHO Department of Reproductive Health and Research; 2005