



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Fatores associados com ocorrência de sífilis congênita: revisão sistemática da literatura

Paulo Henrique Guimarães Leão

Salvador (Bahia), 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Guimarães Leão, Paulo Henrique

Fatores associados com a ocorrência de sífilis congênita: revisão sistemática da literatura/ Paulo Henrique Guimarães Leão. Salvador: PHG, Leão, 2017.

VIII; 38 fls.:il. [fig., tab.]

Orientador: Profa. Melissa Almeida Silva

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Palavras chaves: 1. Sífilis congênita. 2. Pré-natal. 3. Transmissão vertical. 4. Fatores de risco. I. Silva, Melissa Almeida. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Fatores associados com a ocorrência de sífilis congênita: revisão sistemática da literatura

Paulo Henrique Guimarães Leão

Professor orientador: **Melissa Almeida Silva**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia), 2017

Monografia: *Fatores associados com ocorrência de sífilis congênita: revisão sistemática da literatura*, de **Paulo Henrique Guimarães Leão**.

Professor orientador: **Melissa Almeida Silva**

COMISSÃO REVISORA:

- **Melissa Almeida Silva** (Presidente, Professor orientador), Coordenadora do Colegiado de Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor do Departamento de Biorregulação/ICS-UFBA da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Valéria Gusmão Bittencourt**, Professora do Departamento Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Universidade Federal da Bahia.
- **Tatiane Araújo dos Santos** (membro suplente), Coordenadora Acadêmica da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 15 de Março de 2017.

“Para nós os grandes homens não são aqueles que resolveram os grandes problemas, mas aqueles que os descobriram”. (Albert Schweitzer).

[Digite aqui]

EQUIPE

- Paulo Henrique Guimarães Leão, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correo-e:henriqlp@hotmail.com;
- Melissa Almeida Silva, Escola de Enfermagem/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA****FONTES DE FINANCIAMENTO**

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, **Melissa Almeida Silva**, pela confiança para a realização desse trabalho, sua presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Aos meus revisores **Eduardo Pondé de Sena** e **Valéria Gusmão Bittencourt** pela presença e confiança para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	10
SIGLAS E ABREVIATURAS	11
I. RESUMO	12
II. INTRODUÇÃO	13
III. OBJETIVOS	14
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
V. METODOLOGIA	19
V.1. Desenho de estudo/população	
V.2. Critérios de inclusão e exclusão	
V.3. Método de busca e seleção	20
V.4. Extração dos dados e descrição	20
VI. RESULTADOS	21
VII. DISCUSSÃO	28
VIII. CONCLUSÕES	33
IX. SUMMARY	34
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos trabalhos para esta revisão 22

TABELA

Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados 23

Tabela 2: Resumo das associações de fatores associados com sífilis congênita nos artigos selecionados 24

SIGLAS E ABREVIATURAS

IC95%: intervalo de confiança de 95%

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: *odds ratio*

RR: risco relativo

RN: recém-nascido

SC: Sífilis congênita

T. pallidum: *Treponema pallidum*

I –RESUMO

Fundamentos: A sífilis congênita (SC) é uma doença com importante morbimortalidade no Brasil e no mundo. A identificação mais cedo possível em gestantes é fundamental para reduzir o risco de transmissão para o concepto. Nesse aspecto, o pré-natal se torna o fator mais importante de intervenção. Considerando a relevância desse tema em saúde pública, a identificação dos fatores de risco para SC são fundamentais para realização de políticas públicas no intuito de redução dessa doença, além de fornecer direcionamento para profissionais de saúde para identificação da mesma. O objetivo deste trabalho é revisar os fatores de risco para SC. **Metodologia:** revisão sistemática da literatura de acordo com o PRISMA. A população de estudo foi de recém-nascidos vivos diagnosticados com SC através de métodos sorológicos e/ou PCR. Fatores de risco associados com a transmissão vertical de *T. pallidum* foram definidos como resultado desejado. Os trabalhos deveriam estar disponíveis para acesso completo através da rede CAPES e em idioma português, inglês ou espanhol. Não foi determinado limite de data de publicação. Natimortos foram excluídos. A pesquisa foi realizada no MEDLINE usando os descritores “congenital syphilis”, “risk factors”, “etiology” e “factors associated” para título e resumo. A pesquisa foi complementada através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados:** foram identificados 96 estudos na pesquisa no MEDLINE e 870 documentos na BVS, tendo sido selecionados 15 artigos com um total de 3.288 casos de SC. Diversos fatores foram avaliados entre os estudos para a ocorrência de SC. Aqueles que se mostraram fortemente associados foram a ausência de pré-natal, tratamento inadequado, sífilis primária, tratamento no terceiro trimestre e uso de cocaína pela gestante. Etnia negra, idade menor do que 20 anos, ser solteira, estar desempregada, e baixo nível educacional mostraram associações diversas entre os estudos. O uso de álcool e tabaco mostrarem-se associados nas análises univariadas de alguns estudos, mas com resultados divergentes após ajuste para confundidores. Outros fatores como número de parceiros, e títulos treponêmicos maiores do que 1:8 estiveram associados com SC, mas foram avaliados em poucos estudos. **Conclusões:** ausência de pré-natal é o mais importante e consistente fator de risco para SC. Outros importantes fatores são ausência de tratamento, sífilis primária e tratamento tardio (3º trimestre). Uso de cocaína, etnia negra, estar desempregada, ser solteira, adolescente e baixo nível educacional devem ser vistos como características das populações de risco para SC. **Palavras-chaves:** 1. Sífilis congênita; 2. Pré-natal; 3. Transmissão vertical; 4. Fatores de risco.

II – INTRODUÇÃO

A sífilis congênita representa um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. O número de casos vem aumentando de modo preocupante no Brasil na última década¹. A deficiência do pré-natal é tida como o principal fator envolvido na sua gênese, já que a doença, apesar da grande maioria assintomática, possui diagnóstico e tratamento simples. Associado a esse fato, a carência internacional da medicação de escolha para tratamento, penicilina G, tem se tornado um fator desafiador na terapêutica de gestantes e recém-nascidos infectados. A sífilis congênita apresenta elevada morbimortalidade e deve ser encarada como um problema alvo de políticas públicas direcionadas para sua prevenção primária, secundária e terciária. Conhecer os fatores associados com a ocorrência dessa doença e sua magnitude permite atuar de modo racional no problema, além de reavaliações posteriores das intervenções.

¹Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57978/_p_boletim_sifilis_2015_fechado_pdf_p__18327.pdf.

III - OBJETIVOS

Geral

Avaliar os fatores de risco associados com a ocorrência de sífilis congênita descritos na literatura.

IV - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A sífilis congênita (SC) é o resultado da transmissão vertical do *Treponema pallidum* durante a gravidez em mulheres infectadas com a bactéria. Seu espectro clínico é variável e apresenta elevada morbimortalidade gestacional e neonatal. A infecção intraútero pode levar ao abortamento em até 50% dos casos e ser uma importante causa de parto prematuro¹. Os neonatos infectados podem manifestar um espectro de sinais e sintomas clínicos permitindo agrupá-los como precoce (primeiros dois anos de vida) ou tardia (após esse período até a segunda década de vida). A SC, junto com outras doenças de transmissão vertical, são conhecidas como TORCH² (toxoplasmose, treponema/sífilis rubéola, citomegalovirose, herpes, hepatite B e C, HIV e outros vírus como varicela, parvovirus B19 e recentemente Zika³) e representam um importante alvo de políticas direcionadas à redução da transmissão como campanhas preventivas, sua identificação precoce através de um pré-natal o mais cedo possível e tratamento rápido quando possível.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que por ano 12 milhões de pessoas são infectadas por sífilis⁴, apesar dos diversos meios de prevenção disponíveis atualmente. Em torno de dois milhões de gestantes são infectadas por ano no mundo. Apesar dessa transmissão poder ocorrer em qualquer momento da gestação, a probabilidade de sua ocorrência depende da fase clínica da doença na gestante, do tratamento recebido e do momento na gestação em que ocorreu. Estima-se que gestantes infectadas não tratadas, apresentando as fases primária ou secundária da doença, possuem taxas de infectividade para o conceito de 70 a 100%, valor que cai para 30% na fase latente ou terciária. O problema afeta a gestação como um todo, sendo que a infecção pela bactéria nesse momento é uma importante causa de abortamento espontâneo e natimortalidade. Dos recém nascidos (RN) vivos, 50% não apresentarão qualquer manifestação clínica da doença, reforçando o papel da avaliação adequada da história clínica e investigação laboratorial de todos os casos⁵. O tratamento da gestante infectada pode reduzir em mais de 50% o risco de complicações gestacionais (abortamento, morte fetal, parto prematuro, baixo peso) e em 22% o risco de SC, com maior risco quanto mais tardio o tratamento⁶.

De acordo com o último relatório do Ministério da Saúde sobre sífilis na gestação⁷ a prevalência da doença entre 2010 e 2011 foi de 1,20% na região Centro-Oeste, 1,14% na região Nordeste, 1,05% na região Norte, 0,73% na região Sudeste e

0,48% na região Sul. Em 2013 houve um aumento em todas as regiões, maior na região Sudeste (aumento de 44,7%) e na região Nordeste (aumento de 14,8%). A hipótese levantada para justificativa foi o aumento da cobertura pré-natal e detecção precoce dos casos. O número de casos notificados de acordo com o trimestre da gestação foi de 24,8% no primeiro, 31,3% no segundo e 36,3% no terceiro, revelando que ainda mais de um terço dos casos são diagnosticados tardiamente. O mesmo relatório aponta que entre 1998 e junho de 2014 foram detectados 104.853 casos de SC, com os maiores percentuais para as regiões Sudeste (45,8%) e Nordeste (31,4%), gerando uma taxa de 4,7 casos por cada 1.000 nascidos-vivos no Brasil. O relatório, entretanto, aponta que até 2013, qualquer nascido vivo de mãe portadora de sífilis, independente do tratamento era considerado portador de SC. Esse critério foi modificado em 2014. Nos últimos 10 anos a taxa de mortalidade infantil por SC no Brasil, passou de 2,2/100 mil para 5,5/100 mil em 2013. Considerando o aumento de casos de HIV, o esforço continuado para detecção dessas doenças sofreu intensas campanhas ao longo do período.

Dados provenientes de 43 países da África sub-saariana mostram uma incidência de 205.901 casos de complicações gestacionais relacionados com sífilis e 60.084 casos/ano de SC, com um total de 12,5 milhões de anos de vida potencialmente perdidos. Estimativas desses dados, mostram que um aumento da cobertura do pré-natal em 95% nessa região reduziria em cerca de 8,5 milhões de anos de vida potencialmente perdidos⁸.

A recomendação do Ministério da Saúde de realização de testes não treponêmicos de triagem, mais comumente o VDRL, no primeiro e terceiro trimestre do pré-natal e durante admissão da gestante em trabalho de parto, visa identificar e tratar o mais precoce todos os casos⁵. Nesse sentido, a assistência pré-natal constitui o maior fator de intervenção para redução dos casos de SC⁹, através do rastreio sorológico com evidência forte o suficiente para justificar tal conduta¹⁰. Em gestantes com acompanhamento pré-natal adequado, a infecção pode ser identificada o mais rápido possível, visto que até 2/3 dos casos da doença não apresentam manifestações clínicas, permitindo tratamento adequado. O início do pré-natal o mais cedo possível, portanto, pode ser visto como um fator fundamental nesse processo¹¹. Além disso, uma adequada assistência durante o trabalho de parto constitui uma outra forma de tentar reduzir a morbidade de casos que não foram identificados no período do pré-natal, em uma tentativa de minimizar os impactos da infecção sobre o RN. Apesar do programa de estratégia de saúde da família ser uma importante forma de atuar na prevenção primária,

dados preliminares não mostraram que essa abordagem conseguiu reduzir melhor do que outras formas de assistência, o número de casos de SC no Brasil¹².

Todavia, o custo de um novo rastreio no 3º trimestre é alto. Estimativas baseadas em estudos norte-americanos mostram que isso chegaria a um custo adicional de 419.982 dólares para cada caso de sífilis congênita prevenido e de 3.621.144 e 6.052.534 dólares, respectivamente para cada morte fetal e neonatal prevenida. Seria necessário rastrear 4 milhões de mulheres para prevenir 60 casos de SC, sete mortes fetais e quatro mortes neonatais¹³. Apesar dos números representarem dados norte-americanos e considerando uma maior incidência de casos no Brasil de acordo com os últimos relatórios do ministério da saúde⁷, as estimativas chamam atenção da importância de melhores campanhas educativas como estratégia fundamental de prevenção primária tanto para a redução do número de casos de SC como para o custo para o sistema de saúde. É importante ressaltar também o impacto do custo para tratamento e seguimento de crianças infectadas que será potencialmente elevado.

O VDRL é o teste mais empregado atualmente durante o pré-natal para o rastreio de sífilis na gestação. É um teste não treponêmico e pode ter positividade cruzada com diversas outras situações, principalmente doenças auto-imunes do tecido conjuntivo como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e síndrome do anticorpo antifosfolípide. Sua sensibilidade varia de 78 a 100%, possui uma técnica simples e de baixo custo e devido ao fato de ser quantitativo, permite o acompanhamento e avaliação da terapêutica⁵. Sua dosagem no RN deve ser interpretada com cuidado devido possibilidade de passagem de anticorpos maternos (IgG) para a criança e positividade do exame. Os títulos do RN iguais ou maiores que o da mãe sempre devem ser tratados. Além disso, todo RN com VRDL positivo ou que a mãe apresentou sífilis na gestação deve passar por uma avaliação com hemograma, radiografia de ossos longos e análise do líquido cefalorraquidiano para detecção de anormalidades.

Apesar do tratamento apresentar efeito terapêutico excelente devido a sensibilidade do patógeno à penicilina G cristalina, atualmente houve uma falta internacional dessa medicação, preocupando obstetras e neonatologistas, devido a limitação de opções terapêuticas^{14,15}. Em 2015 houve a publicação de diversas notas técnicas¹⁶⁻¹⁹ por parte das secretarias estaduais de saúde indicando opções de medicamentos para tratamento da sífilis em não gestantes, no intuito de priorizar a penicilina G para sífilis na gestação (benzatina) e para os RN com SC (cristalina e procaína). As opções para tratamento de neurosífilis (excluindo-se gestantes e RN com

SC) foi de ceftriaxona e para outras fases da doença, doxiciclina em diferentes durações de tratamento. Todavia, o nível de evidência disponível sobre a eficácia dessas drogas é limitado²⁰. Embora o *Center of Disease Control and Prevention* ter emitido uma atualização sobre doenças sexualmente transmissíveis, como sífilis entre outras em 2015²¹, o documento manteve penicilina G como droga padrão e não abordou o problema da falta dessa medicação. Apesar do problema, a OMS publicou em 2015 um certificado de eliminação da transmissão vertical de sífilis e HIV para Cuba, como primeiro país do mundo a conseguir tal feito²². Esse fato reforça a importância de um sistema de atendimento universal à saúde.

Os principais fatores de risco descritos para ocorrência de SC são ausência de pré-natal, altos títulos de teste não treponêmico, sífilis na gestação em fases primária e secundária, tratamento incorreto (drogas não penicilinas, tempo incompleto) ou tempo entre o tratamento e parto curto (menor do que 30 dias)^{1,2,5}. É consenso, que o principal fator de risco e determinante é a ausência de pré-natal^{4,5,9,10,11}. Por isso, esse fato se torna importante para foco em políticas públicas. Todavia, é importante conhecer outros possíveis fatores de risco para SC e a magnitude do efeito para que profissionais de saúde e gestores possam atuar de modo conjunto. Este trabalho, tem como principal objetivo avaliar os fatores associados com a ocorrência de SC descritos na literatura.

V- METODOLOGIA

V.1. Desenho de estudo/população

Revisão sistemática da literatura de acordo com as recomendações do PRISMA (*The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses*)²³. A população de estudo foi de recém-nascidos diagnosticados com SC através de métodos sorológicos e/ou PCR. Fatores de risco associados com a transmissão vertical de *T. pallidum* foram definidos como resultado desejado.

V.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos selecionados para essa revisão foram ensaios clínicos, coortes e estudos de caso-controle. Os trabalhos deveriam estar disponíveis para acesso completo através da rede CAPES e em idioma português, inglês ou espanhol. Não foi determinado limite de data de publicação. Os critérios de exclusão foram natimortos e SC e ausência de dados de RN nascidos vivos ou impossibilidade de obtenção dos dados para cálculo das associações.

V.3. Método de busca e seleção

A pesquisa foi realizada no MEDLINE/PUBMED usando os descritores “congenital syphilis”, “risk factors”, “etiology” e “factors associated” para título e resumo, utilizando a seguinte ferramenta de busca: 1. congenital syphilis[Title/Abstract]; 2. ((risk factors[Title/Abstract]) OR factors associated[Title/Abstract]) OR etiology[Title/Abstract]; 3. #1 and #2. Os estudos identificados inicialmente foram avaliados através do resumo ou texto completo pelo estudante responsável. A pesquisa foi complementada através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) com as bases integradas LILACS e IBECs, utilizando a seguinte ferramenta de busca: ((tw:(congenital syphilis)) OR (tw:(sífilis congênita))) AND ((tw:(risk factors)) OR (tw:(fatores de risco)) OR (tw:(factors associated)) OR (tw:(fatores associados)) OR (tw:(etiology)) OR (tw:(etiologia))). O autor do estudo foi o responsável pela seleção dos trabalhos de acordo com os critérios de elegibilidade pré-selecionados.

V.4. Extração dos dados e descrição

As medidas de associação extraídas dos estudos foram *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), razão de prevalência (RP) e, caso fornecido ou possível de calcular, o intervalo de confiança de 95%. Fatores de risco descritos na literatura como pré-natal, títulos treponêmicos, tratamento inadequado, tratamento com droga não penicilínica e possíveis fatores de risco como desemprego, estado marital, uso de drogas, renda, escolaridade foram buscados nos trabalhos e listados, mesmo quando a associação não se manteve presente. Não foi realizada metanálise dos dados obtidos.

V.5. Aspectos Éticos

Por se tratar de uma revisão sistemática, não há necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS-MS nº 466 de 2012.

VI - RESULTADOS

Foram identificados 96 estudos na pesquisa no MEDLINE. Desses, 85 foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Na busca através da BVS foram listados 870 documentos, dos quais todos identificados na busca anterior estavam presentes. Quatro novos estudos foram identificados na segunda busca, totalizando um número de 15 trabalhos selecionados para essa revisão. O fluxograma da figura 1 resume a busca e seleção.

O resumo dos artigos selecionados com a população de estudo e tamanho dos grupos é mostrado na tabela 1. Os estudos selecionados foram de caso-controle (n=5), coorte retrospectiva (n=5) e coorte prospectiva (n=5) com um total de 3.288 casos de SC estudados.

Os fatores de risco identificados com a ocorrência de SC foram resumidos e estão representados na tabela 2. Possíveis fatores de proteção também foram incluídos.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos trabalhos para essa revisão

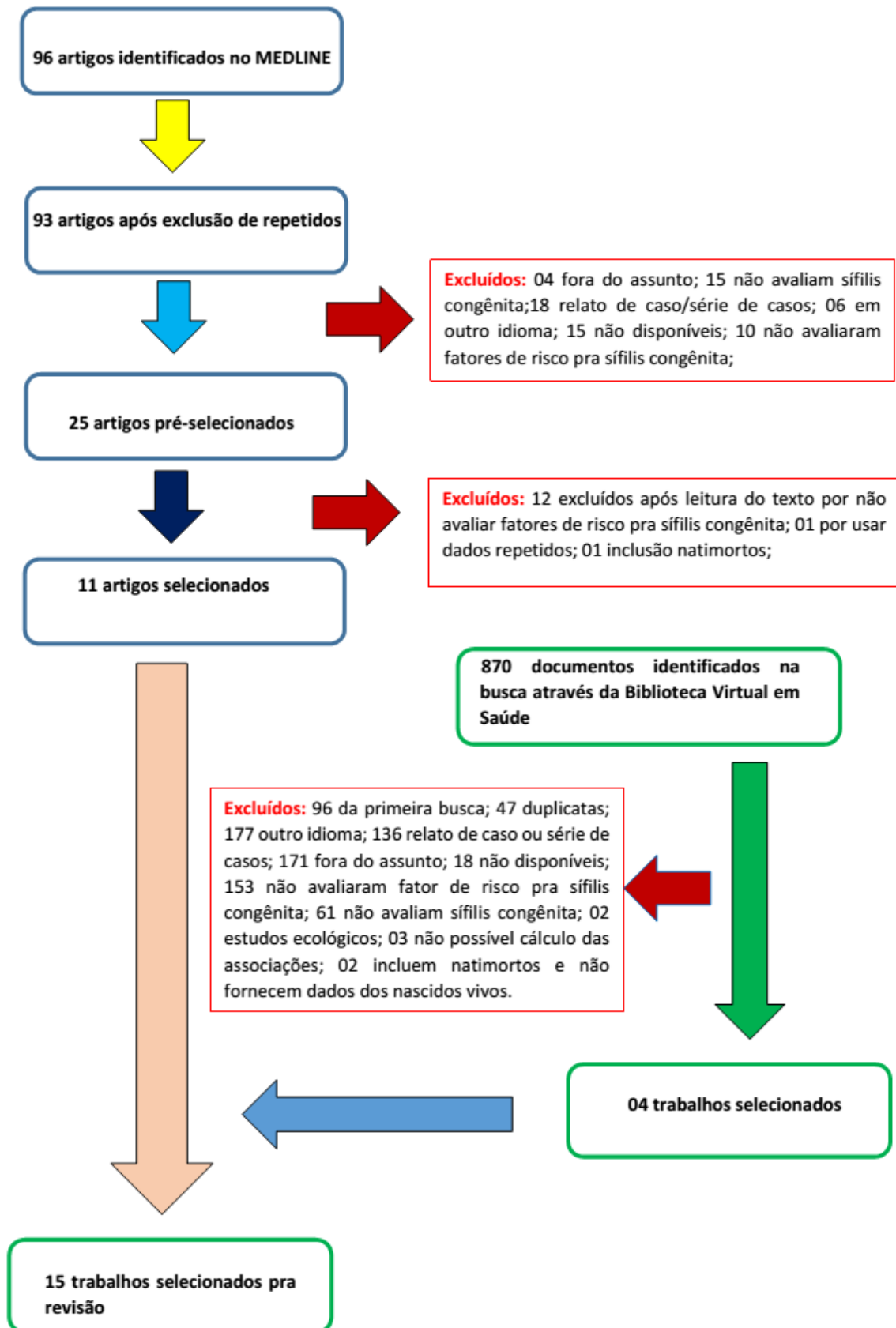


Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados

Autor (ano)	País	Tipo de estudo	N estudo/população
Casal (2013)²⁴	Brasil	Caso-controle	139 RN nascidos vivos com SC; 219 RN nascidos vivos sem SC
Greenberg (1991)²⁵	EUA	Caso-controle	882 RN com SC; Controles: 1736 RN sem SC
Kirkcaldy (2011)²⁶	EUA	Coorte retrospectiva	242 gestantes com sífilis com 78 RN com SC
Lago (2004)²⁷	Brasil	Caso-controle	77 RN com SC; 240 RN sem SC
Lima (2013)²⁸	Brasil	Coorte retrospectiva	261.534 RN nascidos vivos e 296 casos de SC
Liu (2010)²⁹	China	Coorte prospectiva	554 gestantes com sífilis e 29 RN com SC
Salakhov (2004)³⁰	Rússia	Coorte retrospectiva	715 gestantes com sífilis com 483 RN com SC
Mobley (1998)³¹	EUA	Caso-controle	186 RN com SC e 487 sem
Qin (2014)³²	China	Coorte prospectiva	2195 RN sem sífilis e 96 com SC
Southwick (1999)³³	EUA	Coorte retrospectiva	91 gestantes com sífilis, tendo 59 RN com SC
Tridapalli (2012)³⁴	Itália	Coorte prospectiva	51 RN com SC provável e 76 possível segundo CDC (127 casos); 80 RN sem SC
Zhu (2010)³⁵	China	Coorte prospectiva	1471 gestantes com sífilis com 334 RN com SC
Schulte (2000)³⁶	EUA	Coorte prospectiva	Coorte de gestantes HIV+; Para essa análise: 85 gestantes com 97 RN sendo 49 com SC
Mendoza (2012)³⁷	Colômbia	Coorte prospectiva	379 Gestantes adolescentes (<20anos) e 928 adultas (≥20, ≤34 anos), com 21 casos de SC 1º grupo e 29 SC no 2º.
Ogunyemi (2004)³⁸	EUA	Caso-controle	200 gestantes uso de cocaína e 200 gestantes sem uso dessa droga, com 24 casos de SC 1º grupo e 02 no 2º

N: tamanho amostral; RN: recém-nascidos; SC: Sífilis congênita.

Tabela 2: Resumo das associações de fatores associados com sífilis congênita nos artigos selecionados

Autor(ano)	Análise Univariada Fator (associação – IC%)	Análise Multivariada Fator (associação – IC%)
Casal	<i>Não fornecido para os RNs nascidos vivos e não possível de calcular com os dados disponíveis</i>	<i>Sífilis precoce</i> OR: 3,0 IC95% (1,3 – 6,5) <i>Ausência tratamento sífilis na gestante</i> OR: 3,9 IC95% (1,6 – 9,1)
Greenberg	<i>Cocaína/crack</i> OR: 7,0 IC95% (5,4 – 9,2) <i>Álcool</i> OR: 5,1 IC95% (3,4 – 7,8) <i>Qualquer droga na gestação</i> OR: 4,8 IC95% (4,0 – 5,8) <i>Solteira</i> OR: 2,9 IC95% (1,6 – 2,5) <i>Ausência de Pré-natal^a</i> OR: 5,3 IC95% (4,1 – 6,8) <i>≤ 05 consultas^a</i> OR: 2,0 IC95% (1,6 – 2,5) <i>Sem nível superior</i> OR: 1,8 IC95% (1,5 – 2,1) <i>Idade <20 anos</i> OR: 0,7 IC95% (0,6 – 0,9)	<i>Cocaína/crack</i> OR: 3,9 IC95% (2,8 – 5,3) <i>Álcool</i> OR: 2,1 IC95% (1,2 – 3,4) <i>Solteira</i> OR: 2,2 IC95% (1,7 – 3,4) <i>Sem nível superior</i> OR: 1,3 IC95% (1,1 – 1,7) <i>Nº consultas pré-natal[†]</i> OR: 0,9 (0,88 – 0,93)
Kirkcaldy[‡]	<i>Sífilis fase precoce</i> OR: 2,4 IC95% (1,4 – 4,2) <i>Deteção 1º e 2º trimestre</i> OR: 0,2 IC95% (0,1 – 0,3) <i>Pré-natal</i> OR: 1,0 IC95% (0,5 – 1,7)	Não realizado
Lago (2004)	<i>Idade <23 anos</i> OR: 1,7 IC95% (1,0 – 3,1) <i>Solteira</i> OR: 2,3 IC95% (1,3 – 5,5) <i>Raça Negra</i> OR: 2,5 IC95% (1,3 – 4,5) <i>< 05 anos de escolaridade</i> OR: 2,0 IC95% (1,1 – 3,8) <i>Renda mensal < 30 dólares</i> OR: 3,3 IC95% (1,5 – 7,0) <i>Tabagismo na gestação</i> OR: 2,3 IC95% (1,3 – 4,1) <i>Álcool</i> OR: 3,5 IC95% (1,4 – 8,7) <i>HIV+</i> OR: 1,6 IC95% (3,1 – 109,5) <i>Ausência de pré-natal</i> OR: 3,7 IC95% (1,9 – 7,4) <i><06 consultas</i> OR: 4,2 IC95% (2,3 – 7,8)	<i>Idade <23 anos</i> OR: 1,5 IC95% (0,7 – 3,3) <i>Solteira</i> OR: 2,8 IC95% (1,1 – 7,8) <i>Raça Negra</i> OR: 1,4 IC95% (0,6 – 3,4) <i>< 05 anos de escolaridade</i> OR: 0,8 IC95% (0,3 – 2,2) <i>Renda mensal < 30 dólares</i> OR: 2,8 IC95% (1,1 – 7,4) <i>Tabagismo na gestação</i> OR: 1,7 IC95% (0,7 – 3,6) <i>Álcool</i> OR: 2,3 IC95% (0,6 – 8,7) <i>Ausência de pré-natal</i> OR: 3,0 IC95% (0,6 – 14,1) <i><06 consultas</i> OR: 3,2 IC95% (1,3 – 8,1)
Lima	<i>Idade < 20 anos</i> OR: 1,5 IC95% (1,1 – 2,0)	<i>Idade < 20 anos</i> OR: 1,3 IC95% (0,9 – 1,8)
Continua		

Continuação		
Lima	<i>Raça parda ou negra</i> OR: 2,5 IC95% (1,9 – 3,3) <i>< 8 anos de escolaridade</i> OR: 1,3 IC95% (1,2 – 1,4) <i>Ausência de consulta pré-natal</i> OR: 14,6 IC95% (11,1 – 19,2)	<i>Raça parda ou negra</i> OR: 2,1 IC95% (1,5 – 2,8) <i>< 8 anos de escolaridade</i> OR: 1,3 IC95% (1,2 – 1,4) <i>Ausência de consulta pré-natal</i> OR: 11,4 IC95% (8,5 – 15,4)
Liu	<i>Escolaridade nível superior</i> OR: 0,5 IC95% (0,2 – 1,0) <i>Sífilis fase precoce</i> OR: 5,0 IC95% (2,1 – 11,7) <i>Idade gestacional x Log (1/T)*</i> OR: 1,09 IC95% (1,06 – 1,11) <u>Todas realizaram pré-natal</u>	<i>Sífilis fase precoce</i> OR: 2,2 IC95% (0,7 – 6,7) <i>Idade gestacional x Log (1/T)*</i> OR: 1,09 IC95% (1,0 – 1,19)
Salakhov	<i>Idade < 19 anos</i> OR‡: 1,1 IC95% (0,8 – 1,6) <i>Solteira</i> OR‡: 1,4 IC95% (0,9 – 2,1) <i>Parto fora cidade de origem</i> OR‡: 2,9 IC95% (1,8 – 4,6) <i>Sífilis fase tardia</i> OR‡: 3,5 IC95% (2,4 – 5,0) <i>Ausência pré-natal</i> OR‡: 5,5 IC95% (3,7 – 8,3) <i>Tratamento inadequado**</i> OR‡: 33753,0 IC95% (230,6 - ?) <i>Descoberta sífilis ≥ 28 semanas</i> OR‡: 4,8 (3,4 – 7,0) <i>Empregada ou estudante</i> OR‡: 0,6 IC95% (0,4 – 0,8)	<i>Critério diagnóstico clínico</i> <i>Ausência pré-natal</i> OR: 5,2 IC95% (2,4 – 11,1) <i>Descoberta sífilis ≥ 28 semanas</i> OR: 4,8 (3,4 – 7,0) <i>Solteira</i> OR: 3,1 IC95% (1,4 – 7,1) <i>Critério epidemiológico**</i> <i>Ausência pré-natal</i> OR: 3,1 IC95% (1,8 – 5,4) <i>Descoberta sífilis ≥ 28 semanas</i> OR: 3,8 (2,5 – 5,9) <i>Solteira</i> OR: 4,0 IC95% (2,6 – 6,4)
Mobley	<i>Idade <18 anos</i> OR: 1,0 IC95% (0,5 – 1,9) <i>Raça negra</i> OR: 4,1 IC95% (1,3 – 13,7) <i>Usuária de cocaína</i> OR: 9,3 IC95% (2,6 – 33,1) <i>Sem nível superior</i> OR: 0,9 IC95% (0,6 – 1,2) <i>Solteira</i> OR: 1,2 IC95% (0,7 – 2,0) <i>Ausência de pré-natal</i> OR: 2,2 IC95% (1,2 – 3,9) <i>Zona rural</i> OR: 1,9 IC95% (1,3 – 2,6) <i>≥01 perda fetal</i> OR: 0,3 IC95% (0,2 – 0,6)	<i>Raça negra</i> OR: 4,5 IC95% (1,3 – 15,5) <i>Ausência de pré-natal</i> OR: 2,7 IC95% (1,3 – 5,5) <i>Zona rural</i> OR: 2,0 IC95% (1,4 – 2,9) <i>≥01 perda fetal</i> OR: 0,3 IC95% (0,2 – 0,6)
Qin	<i>Idade ≥35 (vs <25 anos)</i> OR: 0,4 IC95% (0,2 – 0,7) <i>Solteira</i> OR: 2,9 IC95% (1,6 – 5,0) <i>Escolaridade nível superior</i>	<i>Idade†</i> OR: 0,6 IC95% (0,5 – 0,8) <i>Solteira</i> OR: 1,9 IC95% (1,1 – 3,5) <i>Escolaridade nível superior</i>

Continua

	Continuação	
Qin	OR: 0,4 IC95% (0,2 – 0,8)	OR: 0,6 IC95% (0,5 – 0,9)
	<i>Uso cocaína/crack gestante</i>	<i>Nº parceiros 06 meses antes gestação†</i>
	OR: 1,6 IC95% (0,5 -5,4)	OR: 3,8 IC95% (1,1 – 13,2)
	<i>Sífilis prévio gestação</i>	<i>Ausência de pré-natal</i>
	OR: 0,2 IC95% (0,1 – 0,5)	OR: 3,6 IC95% (2,4 – 5,5)
	<i>≥03 parceiros 06 meses antes gestação</i>	<i>Idade gestacional do tratamento†</i>
	OR: 3,8 IC95% (1,1 – 13,2)	OR: 6,5 IC95% (6,5 – 18,7)
	<i>Ausência de pré-natal</i>	<i>Sífilis fase precoce</i>
	OR: 4,0 IC95% (2,6 – 6,0)	OR: 23,9 IC95% (11,4 – 47,6)
	<i>Tratamento ≥ 29 semanas gestação</i>	<i>Tratamento droga não penicilina</i>
	OR: 6,5 IC95% (6,5 – 18,7)	OR: 3,0 IC95% (1,3 – 6,7)
	<i>Sífilis fase precoce</i>	<i>Teste não treponêmico ≥ 1:8</i>
	OR: 65,9 IC95% (38,3 – 113,4)	OR: 5,6 IC95% (3,3 – 9,8)
	<i>Tratamento droga não penicilina</i>	<i>Idade pai ≥ 35 (vs 25 anos)†</i>
	OR: 3,2 IC95% (1,5 – 7,0)	OR: 0,6 IC95% (0,5 – 0,8)
	<i>Teste não treponêmico ≥ 1:8</i>	<i>Tratamento incompleto</i>
	OR: 10,6 IC95% (6,7 – 16,8)	OR: 14,7 IC95% (7,6 – 28,4)
	<i>Idade pai ≥ 35 (vs 25 anos)</i>	<i>Uso cocaína pelo pai</i>
	OR: 0,2 IC95% (0,1 – 0,5)	OR: 2,7 IC95% (1,0 – 7,2)
	<i>Tratamento incompleto</i>	<i>Sífilis no pai</i>
OR: 11,0 IC95% (6,5 – 18,7)	OR: 4,1 IC95% (2,1 – 8,1)	
Southwick	<i>Idade ≥ 20 anos</i>	
	RR: 0,7 IC95% (0,5 – 2,5)	
	<i>Raça negra</i>	<i>Não realizado</i>
	RR: 0,7 IC95% (0,5 – 1,0)	
	<i>Solteira</i>	
	RR: 1,0 IC95% (0,6 – 1,6)	
	<i><12 anos de escolaridade</i>	
	RR: 0,8 IC95% (1,4 – 2,8)	
	<i>Ausência pré-natal</i>	
	RR: 1,9 IC95% (1,4 – 2,8)	
	<i>Diagnóstico ≤ 30 dias do parto</i>	
	RR: 2,2 IC95% (1,5 – 3,3)	
<i>Uso de cocaína</i>		
RR: 1,5 IC95% (1,1 – 2,1)		
<i>Gestação indesejada</i>		
RR: 1,7 IC95% (1,2 – 2,5)		
Tridapalli‡	<i>Idade < 20 anos</i>	
	RR: 2,8 IC95% (1,0 – 8,2)	
	<i>Solteira</i>	<i>Não realizado</i>
	RR: 1,0 IC95% (0,6- 1,5)	
	<i>Gestante desempregada</i>	
	RR: 1,1 IC95% (0,7 – 1,4)	
	<i>Ausência de rastreio pra sífilis</i>	
	RR: 3,0 IC95% (1,2 – 7,6)	
<i>Tratamento inadequado</i>		
RR: 20,0 IC95% (5,0 – 79,5)		
Zhu	<i>Tratamento incompleto</i>	
	OR: 4,1 IC95% (3,1 – 5,2)	
	<i>Teste não treponêmico ≥ 1:16</i>	
OR‡: 1,7 (1,3 – 2,1)	<i>Não realizado</i>	
	Continua	

Continuação		
Zhu	<i>Início tratamento primeiro trimestre</i>	
	OR‡: 0,04 IC95% (0,06 – 0,14)	
	<i>Início tratamento segundo trimestre</i>	<i>Não realizado</i>
	OR‡: 0,5 IC95% (0,4 – 0,7)	
	<i>Início tratamento terceiro trimestre</i>	
	OR‡: 0,9 IC95% (0,7 – 1,1)	
Schulte	<i>Raça negra</i>	<i>Pré-natal inadequado ou incompleto[¶]</i>
	RR: 1,0 IC95% (0,4 – 2,3)	RR: 6,0 IC95% (2,5 – 14,4)
	<i>Idade > 20 anos</i>	
	RR: 1,9 IC95% (0,9 – 4,0)	
	<i>Abandono escolar (2º grau)</i>	
	RR: 1,1 IC95% (0,7 – 1,8)	
	<i>Solteira</i>	
	RR: 2,1 IC95% (0,4 – 11,4)	
	<i>Desempregada</i>	
	RR: 1,1 IC95% (0,7 – 1,6)	
	<i>Uso crack</i>	
	RR: 0,9 IC95% (0,6 – 1,4)	
	<i>Uso de álcool</i>	
RR: 1,8 IC95% (1,3 – 2,6)		
<i>Tabagismo</i>		
RR: 1,6 IC95% (1,1 – 2,4)		
<i>Pré-natal inadequado ou incompleto[¶]</i>		
RR: 2,6 IC95% (1,5 – 4,3)		
Mendoza	<i>Gestante 10-14 anos</i>	<i>Não realizado</i>
	RR: 14,8 IC95% (6,2 – 35,3)	
Ogunyemi	<i>Uso de cocaína</i>	<i>Não realizado</i>
	OR: 13,5 IC95% (3,1 – 53,9)	

†: A variável foi usada de modo contínuo/ordinal no modelo de regressão; ^a: Comparado a ≥ 06 consultas; ‡: Valores calculados; *produto da idade gestacional em semanas pelo logaritmo em base decimal do inverso dos títulos de um teste não trepônemico (TRUST – teste do soro aquecido com toluidina); **: De acordo com a OMS; ¶: De acordo com o índice de Kotelchuck.

VII - DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou os fatores de risco associados com a ocorrência de SC descritos na literatura e as características dessa associação. Foram identificados para revisão 15 trabalhos que satisfizeram os critérios pré-estabelecidos, sendo 05 trabalhos de coorte prospectiva, cinco de coorte retrospectiva e cinco de caso controle com um total de 3.288 casos de SC estudados. Três trabalhos selecionados foram realizados no Brasil^{24,27,28}. Vários possíveis fatores de risco foram avaliados entre os estudos^{24,26,29,32}. Fatores de risco já descritos previamente mostraram-se associados de modo independente com a ocorrência de SC como a presença de sífilis primária (1º ano de infecção) na gestação, não tratamento durante gestação e descoberta após 28 semanas. A ausência de pré-natal ou um número menor que de seis consultas esteve associado na maioria dos trabalhos que estudou esse fator com aumento do risco de SC. Outro fator que mostrou uma importante associação foi o uso de outras drogas durante a gestação. Tanto álcool como tabaco mostraram-se associados com o aumento de risco para SC em algumas publicações, mas não em outras. Todavia, o uso de cocaína mostrou-se fortemente associado com a ocorrência de SC. Além disso, em um estudo³² o uso de cocaína pelo pai da criança também mostrou-se associado a um aumento do risco de modo independente, apesar do trabalho não ter deixado claro se não houve multicolineariedade nos dados estudados. Ser solteira, ausência de nível superior ou baixo nível de escolaridade, ser adolescente ou de idade menor do que 25 anos e pertencer à baixa renda também mostraram aumentar o risco de SC na maioria dos trabalhos avaliados.

O uso de cocaína foi avaliado em cinco estudos. O uso dessa substância mostrou associação variável entre as publicações, mas com exceção de um artigo³², todos apontavam para a associação do uso de cocaína com a ocorrência de SC. O uso de crack ou cocaína foi avaliado em um estudo norte-americano de caso controle²⁵, tendo sido um fator independente para ocorrência de SC, aumentando em 3,9 vezes o risco, mas tais resultados não foram encontrados em outro estudo chinês avaliando ambas as substâncias³²(OR:1,6, IC95% 0,5 – 5,4). Outro estudo norte-americano avaliando o uso de crack em gestantes infectadas com HIV, também não encontrou associação³⁶(RR:0,9, IC95% 0,6 – 1,4).

O uso de álcool ou tabagismo foi avaliado em três estudos^{25,27,36}. Em um estudo norte-americano o uso de álcool aumentou de modo independente as chances de SC em

2,1 vezes²⁵, enquanto em outro, tabagismo aumentou o risco em 1,6 vezes³⁶. Em um estudo brasileiro apesar de tanto tabagismo como álcool aumentarem as chances na análise univariada, essa associação não se manteve após ajuste para potenciais confundidores.²⁷

A ocorrência de sífilis primária (primeiro ano da infecção por *T. pallidum*) na gestação aumentou as chances de SC em quatro estudos^{24,26,29,32}, mas se manteve de modo independente em apenas dois^{24,32}. Sífilis descoberta após 28 semanas de gestação aumentou as chances em 3,8 vezes de forma independente para a ocorrência de SC²⁹, enquanto em outro estudo o tratamento após 29 semanas aumentou as chances em 6,5 vezes³². Tratamento inapropriado ou incompleto aumentou também as chances de SC.^{30,32,34,35} A ausência de pré-natal foi o fator de risco mais fortemente associado com a ocorrência de SC entre todos os estudos. Com exceção de um trabalho²⁶ que não mostrou associação, nove estudos confirmaram. Em um desses tal associação não se manteve após ajuste na análise multivariada sendo um dos trabalhos realizados no Brasil.²⁷ Todavia, na análise considerando o número de consultas menor do que seis, a associação se manteve, chamando atenção de potenciais vieses no estudo. Em outro trabalho brasileiro²⁸, uma coorte retrospectiva com 261.534 RN e 296 com SC, a ausência de pré-natal manteve associação após ajuste com um aumento de 11,4 vezes de SC. Esses dados são compatíveis com trabalhos prévios^{4,5,9,10,11} e são fundamentais para a justificativa de melhoria e ampliação do pré-natal.

Uma gestação em adolescentes já foi levantada como potencial risco para diversas complicações tanto obstétricas como neonatais³⁹. A idade foi avaliada em alguns estudos presentes nesta revisão como potencial preditor de SC com resultados conflitantes. Além dos pontos de corte terem sido variáveis entre os estudos houve potencial de heterogeneidade entre os confundidores controlados. Considerando os pontos de corte como 18, 19, 20, 23 e 25 anos, sete estudos não encontraram associação adequada entre idade e SC,^{25,27,28,33,36,30,31} enquanto outros três estudos mostraram aumento do risco.^{32,34,37} Um desses dois estudos, avaliou uma coorte prospectiva de gestantes, tendo encontrado que gestantes com 10 a 14 anos de idade tiveram um risco de quase 15 vezes de SC, apesar de uma imprecisão considerável.³⁷ Dois dos estudos iniciais^{27,28} foram brasileiros, com associação em torno de 1,5 vezes de chances maior na análise univariada, mas que não se manteve após ajuste para confundidores.

Ser solteira na gestação foi avaliado em oito estudos também com resultados discordantes. Quatro estudos^{25,27,30,32} mostraram que há aumento do risco de SC,

enquanto outros quatro não encontraram associação.^{31,33,34,36} Apesar da associação variável, entre os estudos que avaliaram esse risco o aumento ficou em torno de duas a três vezes maior. Desemprego foi avaliado em dois estudos^{34,36} e não se mostrou associado com SC. Todavia, em outro estudo³⁰ o fato da gestante ser empregada ou estudante reduziu em cerca de 40% as chances de SC, apesar do potencial risco de confundidores nesse resultado. Um estudo brasileiro encontrou um aumento independente de 2,8 vezes das chances de SC em gestantes com renda mensal inferior a 30 dólares²⁷ (90 reais considerando a cotação média do dólar na época que o estudo foi publicado).

A escolaridade foi avaliada de modo bem diverso entre os estudos. Ao total sete estudos avaliaram de algum modo tal variável.^{25,27-29,32,33,36} Em alguns o critério foi a presença de nível superior,^{25,29,32} enquanto outros quantificaram o número de anos de escolaridade^{27,28,33} e outro abandono escolar³⁶. Em três estudos avaliando nível superior, a presença desse fator reduziu de modo independente a ocorrência de SC em dois estudos,^{25,32} com uma tendência no terceiro estudo.²⁹ Nos demais estudos que avaliaram por anos de escolaridade, a associação só se manteve presente em estudo brasileiro,²⁸ no qual após controle para confundidores, um número de anos de escolaridade menor que oito aumentou em 1,3 vezes as chances de SC.

Etnia ou raça foi considerado também uma variável estudada em alguns trabalhos dessa revisão. Ao todo cinco trabalhos, dois brasileiros^{27,28} e três americanos^{31,33,36} avaliaram etnia negra e ocorrência de SC. Os dois trabalhos brasileiros mostraram aumento das chances de ocorrência de SC, mas em somente um a associação se manteve após ajuste para confundidores,²⁸ com um aumento em torno de duas vezes. Nos trabalhos norte-americanos, somente um encontrou associação, mantendo-se mesmo após ajuste para confundidores com um aumento de 4,5 vezes as chances, mas com imprecisão importante³¹. Um dos grandes pontos que se deve ter atenção sobre tais resultados é o fato do potencial de confundidores em relação a um maior risco em negros de SC. Principalmente levando-se em consideração que em muitos lugares um potencial confundidor é o acesso ao sistema de saúde e menores condições financeiras. Não há descrito até o momento se fatores genéticos poderiam explicar esse risco, o que faz considerar que possivelmente etnia seja um marcador de risco, ou seja, alvo para políticas públicas direcionadas. Fowler et al 2008 , mostraram importantes divergências quanto ao rastreamento de SC na Flórida-EUA com uma menor taxa de rastreamento para SC durante o pré-natal em negros e hispânicos em comparação com brancos⁴⁰.

Dois estudos^{32,35} quantificaram o risco de acordo com a titulação do teste não treponêmico, mostrando aumento de risco acima de 1:8. Outros fatores avaliados como parto fora da cidade de domicílio, número de parceiros, sífilis prévia à gestação, residir em zona rural, idade do pai, gestação indesejada e mais de uma perda fetal, foram avaliados em estudos^{25,26,30}, mas não tendo sido avaliado em mais de dois estudos^{28,33} presentes nesta revisão impossibilitando uma avaliação mais adequada.

Os resultados dos trabalhos incluídos nessa revisão corroboram com os fatores de risco descritos na literatura para a ocorrência de SC. Entre todos, a ausência de pré-natal é o que mostra associação mais consistente e importante. Outros fatores também mostraram associação consistente entre os estudos como ausência de tratamento, infecção na fase precoce, tratamento inadequado e tratamento no terceiro trimestre. Um importante fator de risco levantado nessa revisão é o uso de cocaína. Além das outras potenciais complicações do uso dessa substância a mesma aumentou o risco para SC entre os estudos. Todavia, não é possível afastar que esse resultado seja decorrente de confundidores como negligência em procura de atendimento médico ou da equipe de saúde, exposição sexual de risco e não continuidade do tratamento. De toda forma, assim como para raça, essa população deve ser vista como alvo de políticas públicas. Da mesma forma, desemprego, baixa renda, ser solteira, adolescente e baixa escolaridade devem sinalizar ao serviço de saúde uma população mais susceptível a ocorrência de SC. Devido a crescente indisponibilidade/ausência de penicilina G para tratamento da sífilis no Brasil, os números de SC podem aumentar ainda mais, considerando que um tratamento inapropriado aumenta as chances da ocorrência da infecção vertical.

Esse trabalho apresenta como limitações o fato de não ter sido possível realizar a metanálise dos dados apresentados para melhor compreensão do tamanho de efeito das variáveis estudadas e sua precisão. Também não foi possível afastar resultados decorrentes da heterogeneidade entre os critérios definidos pelos estudos. Viés de publicação, uma importante preocupação, também não foi possível de ser avaliado. Devido a grande abrangência de espectros clínicos da SC também não foi avaliado nenhum subgrupo em especial, considerando que essa infecção apresenta elevada morbimortalidade, e portanto, não foi possível quantificar o risco para cada uma das manifestações clínicas da SC. Para limitar vieses os trabalhos que consideraram natimorto como SC foram excluídos dessa revisão, portanto as informações provenientes desse estudo não considera essa e outras complicações obstétricas, tais como parto prematuro e baixo peso. Também não foi avaliada a gravidade da infecção

congênita e suas consequências durante o período neonatal ou infância. Em relação aos trabalhos incluídos nessa revisão, houve diferenças em relação às variáveis estudadas como escolaridade e idade que dificultaram uma avaliação adequada dos resultados, além de fatores de risco que foram investigados somente em um estudo, não possibilitando a comparação da associação.

Essa revisão corrobora com a evidência atual, considerando que o pré-natal pode reduzir não só os casos de SC como outras TORCH, além de outras complicações obstétricas e neonatais, um pré natal adequado é o principal e mais importante fator para atuação das políticas públicas. Além disso, permite a identificação de subpopulações com elevado risco para SC e que devem ser focos de atenção. Possíveis fatores de risco descritos em alguns trabalhos dessa revisão precisam de mais estudos para avaliação da consistência da associação.

VIII - CONCLUSÕES

A ausência de pré-natal é o fator de risco para sífilis congênita (SC) mais consistente entre os estudos avaliados. A sífilis primária, ausência de tratamento e tratamento no terceiro trimestre também se mostraram associados com aumento da ocorrência de SC. O uso de cocaína pela gestante mostrou-se fortemente associado com a ocorrência de SC, apesar da mesma associação não ter sido encontrada para tabagismo, álcool e crack, os dados sugerem que essas populações devem ser vistas como de risco para SC. Etnia negra, desemprego, baixa renda, gravidez em adolescentes e baixa escolaridade possuem associações variáveis de acordo com os estudos e população avaliada. Todavia, o efeito global das associações também sugere que essas populações devem ser vistas como de risco para SC.

IX – SUMMARY

Title: Factors associated with occurrence of congenital syphilis: a systematic review

Background: Congenital syphilis (CS) is a disease with significant morbidity and mortality in Brazil and worldwide. Soon as possible identification in pregnant women is critical to reduce the risk of transmission to fetus. In this respect, prenatal becomes the most important factor intervention. Considering importance of this issue in public health, identification of risk factors for SC are key to achieving public policy in this disease reduction order in addition to providing guidance for health professionals to identify it. The aim of this study is to review the risk factors for SC.

Methods: systematic review according to the PRISMA guidelines. Study population was live newborns diagnosed with SC by serological methods and/or PCR. Risk factors associated with vertical transmission of *T. pallidum* were searched. Articles should be available for full access by CAPES network in Portuguese, English or Spanish. There was not publication date limit. Stillbirths were excluded. Search was conducted in MEDLINE using the keywords "congenital syphilis", "risk factors", "etiology" and "associated factors" for title and abstract. Search was complemented in Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Results:** 96 studies were identified in MEDLINE and 870 documents in BVS with 15 articles and total of 3,288 cases of CS. Several factors were evaluated among the studies for occurrence of SC. Those who were strongly associated, were the lack of prenatal care, inappropriate treatment, primary syphilis, treatment in the third quarter and cocaine use by pregnant women. Black ethnicity, age less than 20 years, being single, being unemployed, and low educational level were variables that showed associations between studies. Alcohol and tobacco use were associated in univariate analyzes in some studies, but with different results after adjustment for confounders. Other factors such as number of partners, and greater treponemic titles (1:8) were associated with SC, but were evaluated in a few studies. **Conclusions:** lack of prenatal care is the most important and consistent risk factor for SC. Other important factors are the absence of treatment, primary syphilis and late treatment (3rd quarter). Cocaine use, black ethnicity, being unemployed, being single, teen and low educational level should be seen as risk populations for SC.

Key words: 1. Congenital syphilis; 2. Prenatal care; 3. Vertical transmission; 4. Risk factors.

X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(4):245-57.
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77-103, viii.
3. Tang BL. Zika virus as a causative agent for primary microencephaly: the evidence so far. *Arch Microbiol.* 2016;198(7):595-601.
4. Organização Mundial da Saúde. Eliminação Mundial da Sífilis Congênita: Fundamento Lógico e Estratégia para Ação. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/4/9789248595851_por.pdf.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Manual de Bolso. Brasília 2006. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_sifilis_bolso.pdf.
6. Qin J, Yang T, Xiao S, et al. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e102203.
7. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57978/_p_boletim_sifilis_2015_fechado_pdf_p__18327.pdf
8. Kuznik A, Habib AG, Manabe YC, Lamorde M. Estimating the Public Health Burden Associated With Adverse Pregnancy Outcomes Resulting From Syphilis Infection Across 43 Countries in Sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis.* 2015;42(7):369-75.
9. Hawkes S, Miller S, Reichenbach L, Nayyar A, Buses K. Antenatal syphilis control: people, programmes, policies and politics. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):417-23.
10. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):710-6.

11. Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):402-9.
12. Araújo CL, Shimizu HE, Sousa AI, Hamann EM. Incidence of congenital syphilis in Brazil and its relationship with the Family Health Strategy. *Rev Saude Publica.* 2012;46(3):479-86.
13. Albright CM, Emerson JB, Werner EF, Hughes BL. Third-Trimester Prenatal Syphilis Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):479-85.
14. Benzetacil está em falta no mercado. Conselho Federal de Medicina. Disponível:http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25029:benzetacil-em-falta&catid=3. Acesso em 26 de dezembro de 2015.
15. Começa debate sobre falta de penicilina na rede do SUS. Câmara legislativa do Brasil. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/camaranoticias/noticias/SAUDE/497081-COMECA-DEBATE-SOBRE-FALTA>.
16. Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2015/AB/ATSM/ATSC/CRT-PE-DST/AIDS/SES-SP. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_001_2015.pdf. Acesso em 15 de março de 2015.
17. Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas. NOTA TÉCNICA nº 15/2015. Disponível em: http://www.saude.al.gov.br/arquivos/anexos/anexo_16-12-2015_09-48-43_NT_15_2015_Penicilina_Benzatina_pdf. Acesso em 15 de março de 2015.
18. Secretaria Estadual de Saúde da Bahia. Nota Técnica DIVEP nº04 – Coagravos/DST/AIDS/HIV. Disponível em: http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2015/10/19/NOTA%20T%C3%89CNICA%20N%C2%BA%2004%20-%20PAG%2001.pdf. Acesso em 15 de março de 2015.
19. Secretaria Estadual de Saúde da Santa Catarina. NOTA TÉCNICA Nº 04/DIVE/SES/2015. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/dst_aids/notas_tecnicas/nota-tecnicac-

- 04-desabastecimento-penicilina-sifilis-2015.pdf. Acesso em 15 de março de 2015.
20. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
 21. Center for Disease Control and Prevention – CDC. 2015 Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines – Syphilis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>. Acesso em 15 de março de 2015.
 22. WHO validates elimination of mother to child transmission of HIV and syphilis in Cuba. WHO. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/emtct-validation-cuba/en/>. Acesso em: 26 de dezembro de 2015.
 23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94.
 24. Casal C, Araújo EaC, Corvelo TC. Risk factors and pregnancy outcomes in women with syphilis diagnosed using a molecular approach. *Sex Transm Infect*. 2013;89(3):257-61.
 25. Greenberg MS, Singh T, Htoo M, et al. The association between congenital syphilis and cocaine/crack use in New York City: a case-control study. *Am J Public Health*. 1991;81(10):1316-8.
 26. Kirkcaldy RD, Su JR, Taylor MM, et al. Epidemiology of syphilis among Hispanic women and associations with congenital syphilis, Maricopa county, Arizona. *Sex Transm Dis*. 2011;38(7):598-602.
 27. 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(1):33-7.
 28. Lima MG, Santos RF, Barbosa GJ, et al. Incidence and risk factors for congenital syphilis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001-2008. *Cien Saude Colet*. 2013;18(2):499-506.
 29. Liu JB, Hong FC, Pan P, et al. A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4):292-6.

30. Salakhov E, Tikhonova L, Southwick K, et al. Congenital syphilis in Russia: the value of counting epidemiologic cases and clinical cases. *Sex Transm Dis.* 2004;31(2):127-32.
31. Mobley JA, McKeown RE, Jackson KL, et al. Risk factors for congenital syphilis in infants of women with syphilis in South Carolina. *Am J Public Health.* 1998;88(4):597-602.
32. Qin JB, Feng TJ, Yang TB, et al. Synthesized prevention and control of one decade for mother-to-child transmission of syphilis and determinants associated with congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in Shenzhen, South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(12):2183-98.
33. Southwick KL, Guidry HM, Weldon MM, et al. An epidemic of congenital syphilis in Jefferson County, Texas, 1994-1995: inadequate prenatal syphilis testing after an outbreak in adults. *Am J Public Health.* 1999;89(4):557-60.
34. Tridapalli E, Capretti MG, Reggiani ML, et al. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(3):F211-3.
35. Zhu L, Qin M, Du L, et al. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e45-8.
36. Schulte JM, Burkham S, Hamaker D, et al. Syphilis among HIV-infected mothers and their infants in Texas from 1988 to 1994. *Sex Transm Dis.* 2001;28(6):315-20.
37. Mendoza LAT, Arias MG, Mendoza LIT. Hijo de madre adolescente: riesgos, morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77 (5): 375 - 382
38. Ogunyemi D, Hernández-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15(4):253-9.
39. Goossens G, Kadji C, Delvenne V. Teenage pregnancy: a psychopathological risk for mothers and babies? *Psychiatr Danub.* 2015;27 Suppl 1:S499-503.
40. Fowler CI, Gavin NI, Adams EK, Tao G, Chireau M. Racial and ethnic disparities in prenatal syphilis screening among women with Medicaid-covered deliveries in Florida. *Matern Child Health J.* 2008;12(3):378-93.