

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**AVALIAÇÃO HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA
TRATADAS AO NASCER EM UM ESTADO DO NORDESTE
BRASILEIRO**

IZAILZA MATOS DANTAS LOPES

Aracaju
Fevereiro-2024

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

AVALIAÇÃO HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA
TRATADAS AO NASCER EM UM ESTADO DO NORDESTE
BRASILEIRO

Tese apresentada como pré-requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde e Ambiente, na área de concentração em Saúde e Ambiente, linha de pesquisa Enfermidades e Agravos à Saúde de Impacto Regional – Universidade Tiradentes.

IZAILZA MATOS DANTAS LOPES

ORIENTADORES

Prof.^a Dr. SONIA OLIVEIRA LIMA
Prof.^o Dr. FRANCISCO PRADO REIS

Aracaju
Fevereiro-2024

L864a Lopes, Izailza Matos Dantas
Avaliação hepática de crianças com sífilis congênita tratadas ao nascer em um estado do nordeste brasileiro / Izailza Matos Dantas Lopes; orientação [de] Prof.^a Dr.^a Sonia Oliveira Lima, Prof. Dr. Francisco Prado Reis – Aracaju/ SE: UNIT, 2024.

141 f.il; 30 cm

Tese (Doutorado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes 2024

1. Adesão ao tratamento 2. Crescimento 3. Hepatite 4. Neurodesenvolvimento 5. Cuidado pré-natal 6. Sífilis congênita 7. Teste de função hepática 8. *Treponema pallidum* 9. Ultrassonografia I. Lopes, Izailza Matos Dantas II. Reis, Francisco Prado (orient.). III. Universidade Tiradentes. IV. Título.

CDU: 616.36-002

Gislene Maria S. Dias CRB-5/1410

**AVALIAÇÃO HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA
TRATADAS AO NASCER EM UM ESTADO DO NORDESTE BRASILEIRO**

Izailza Matos Dantas Lopes

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM SAÚDE E AMBIENTE, NA ÁREA
DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE E AMBIENTE

Aprovada por:



Documento assinado digitalmente

SONIA OLIVEIRA LIMA

Data: 26/03/2024 13:41:10-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Sonia Oliveira Lima, DSc
Orientadora

Francisco Prado Reis, DSc
Orientador

Assinado digitalmente por
ANA JOVINA BARRETO BISPO
Data: 25/03/2024 22:22:33

Ana Jovina Barreto Bispo, DSc
Universidade Federal de Sergipe

Documento assinado digitalmente



MARCO ANTONIO PRADO NUNES

Data: 28/03/2024 15:02:16-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Marco Antonio Prado Nunes, DSc
Universidade Federal de Sergipe - UFS

Claudia Moura Melo, DSc
Universidade Tiradentes

Documento assinado digitalmente



EDNA ARAGAO FARIAS CANDIDO

Data: 28/03/2024 13:37:47-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Edna Aragão Farias Cândido, DSc
Universidade Tiradentes

Aracaju

Fevereiro/2024

Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende.

Leonardo da Vinci

AGRADECIMENTOS

Os sonhos adormecem e não têm idade para acordar e tornarem-se realidade. Foram vários desafios, momentos de desânimo, mas a motivação da realização do sonho e toda corrente calorosa de amor ao meu redor me fizeram forte para chegar ao final. Esse título de doutora é o reconhecimento de minha vida sempre dedicada ao estudo, a medicina e ao ensino. A pediatria associada a pedagogia são as minhas grandes paixões.

Agradeço primeiramente a Deus, sem seu amor infinito eu não chegaria a lugar algum. Meu esposo, companheiro, amigo, o amor da minha vida, mesmo sendo difícil para ele, sempre abraçou todos os meus sonhos se tornando a mola propulsora para minha vitória. Meus amadíssimos filhos: Adriana minha primogênita que hoje é ela quem me aconselha e ajuda nas decisões de minha vida; Alberto sempre tem uma palavra do evangelho para nós relatar e ajudar a refletir sobre nossas atitudes; Gabriel meu caçula que sempre resolve as dificuldades tecnológicas da Mamãe, que não são poucas. Meu gênero Allef gratidão por ser sempre presente na minha vida e no auxílio para compreensão do Excel. Minha nora Ludimila obrigada por todo carinho e percepção dos meus momentos mais tristes.

Meus pais Isaias e Josefina, em memória, seus grandiosos ensinamentos vivem em mim e estão presente em todos os momentos de minha vida. Meus amados irmãos: Juciana minha alma gêmea, meu porto seguro, meu acalanto. Gilson meu segundo pai, Gilza, Gicelma, Joseilza, Genilson, José e sobrinhos meu muito obrigada. Meus cunhados e cunhadas: Bernadete minha segunda mãe sempre colocando em suas orações nossas dificuldades. Luciana, Manoel, Brasil, Alenilde, meu muito obrigada.

Meus queridos orientadores Sonia e Francisco por toda competência, profissionalismo e disposição para me auxiliar e toda equipe da pós-graduação. Meus colegas e amigos e não poderia deixar de citar a minha amada panelinha: Angelica, Geilza, Josileide, Fernanda, Nádia e Adriana.

Meus colegas de trabalho do Santa Isabel e da Universidade Tiradentes.

Meus queridos alunos por essa troca maravilhosa de aprendizado mútuo e todas as demonstrações de carinho nesses anos de docência. Meus pacientes sem vocês essa tese não existiria.

SUMÁRIO

	SUMÁRIO.....	vi
	LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	ix
	LISTA DE FIGURAS.....	xi
	LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	xii
	RESUMO.....	xiv
	ABSTRACT.....	xv
1	INTRODUÇÃO	01
2	OBJETIVOS	03
2.1	OBJETIVO GERAL.....	03
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	03
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	04
3.1	ASPECTOS HISTÓRICOS DA SÍFILIS	04
3.2	EPIDEMIOLOGIA	09
3.2.1	Incidência de sífilis em todo mundo	09
3.2.2	Incidência de sífilis congênita por regiões no mundo	10
3.2.2.1	Continente americano.....	10
3.2.2.2	Região do Mediterrâneo Oriental	11
3.2.2.3	Região da Europa.....	12
3.2.2.4	Região Sudeste Asiático.....	12
3.2.2.5	Região do Pacífico Ocidental.....	13
3.2.3	Oportunidades perdidas para eliminação da SC	13
3.3	MECANISMOS E FISIOPATOLOGIA DA SÍFILIS.....	15
3.4	TRANSMISSÃO.....	17
3.4.1	Sífilis Adquirida.....	17
3.4.2	Sífilis Congênita.....	18
3.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	19
3.5.1	Sífilis Adquirida.....	19
3.5.2	Sífilis Congênita precoce	19
3.5.3	Sífilis Congênita tardia.....	22
3.6	FÍGADO.....	23
3.6.1	Anatomia e Histologia.....	23
3.6.2	Fisiologia	26

3.7	BAÇO	28
3.7.1	Anatomia	28
3.7.2	Funções.....	29
3.8	MARCADORES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS E IMAGEM.....	30
3.8.1	Marcadores de lesão hepática	31
3.8.1.1	Aminotransferases (ALT e AST)	31
3.8.1.2	Fosfatase Alcalina (FA).....	32
3.8.1.3	Gamaglutamiltranspeptidase (GGT)	34
3.8.2	Testes de metabolismo hepático	35
3.8.3	Testes de função sintética do fígado.....	37
3.8.3.1	Albumina	37
3.8.3.2	Tempo de protrombina (TP) e <i>Internacional Normalized Ratio</i> (INR)	38
3.8.3.3	Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).....	39
3.8.3.4	Plaquetas	39
3.8.3.5	Fibrinogênio.....	40
3.8.4	Exames de Imagem.....	40
3.9	ENVOLVIMENTO HEPÁTICO NA SÍFILIS CONGÊNITA	41
3.10	SEGUIMENTO DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA.....	47
3.10.1	Atendimento ambulatorial em pediatria e crianças com SC	49
3.10.1.2.	Crescimento físico	50
3.10.1.3	Avaliação Nutricional	53
3.10.1.4	Avaliação do Desenvolvimento Neuropsicomotor	54
4	MÉTODOS	57
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	57
4.2	POPULAÇÃO	57
4.3	VARIÁVEIS	58
4.4	DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO.....	58
4.5	PROCEDIMENTOS	59
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	60
4.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	61
5	RESULTADOS	62
6	DISCUSSÃO	75
7	CONSIDERAÇÕES GERAIS	81
8	CONCLUSÃO	82
	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICE A - Artigo 1 publicado na Revista Interfaces B1	102

APÊNDICE B - Artigo 2 publicado na Revista Concilium A2.....	103
APÊNDICE C - Artigo 3 aceito para publicação na Revista Temas em Saúde, B2.....	104
APÊNDICE D - Artigo 4 submetido a Revista de ciências da saúde Nova Esperança- B2.....	105
APÊNDICE E- Artigo 5 submetido a Revista Saúde e Sociedade, A3.....	106
APÊNDICE F - Instrumento de Coleta de Dados.....	107
APÊNDICE G - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	109
APÊNDICE H - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).....	112
APENDICE I - Passo a Passo da Dieta Complementar.....	115
ANEXO A – Aprovação do CEP.....	117
ANEXO B – Definição dos casos de Sífilis Congênita, 2017.....	118
ANEXO C- Centers for Disease Control and Prevention, 2022.....	119
ANEXO D- Curva de Crescimento.....	120
ANEXO E - Teste de Denver II.....	123

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Valores de normalidade de AST em crianças.....	32
Quadro 2	Valores de normalidade de ALT em crianças.....	32
Quadro 3	Valores de referência da gamaglutamiltranspeptidase.....	35
Quadro 4	Variáveis dos genitores e neonatos com sífilis congênita atendidos em ambulatório na maternidade do estado de Sergipe de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	58
Quadro 5	Critérios para definição dos tipos de dieta em ambulatório na maternidade do estudo segundo protocolo do Ministério da Saúde, 2019.....	59
Quadro 6	Valores de normalidade dos exames solicitados em ambulatório na maternidade do estado de Sergipe de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	60
Tabela 1	APGAR, idade da primeira consulta e gestacional, realização da ultrassonografia das crianças com sífilis congênita que seguiram por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	63
Tabela 2	Exames laboratoriais das crianças com Sífilis Congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	63
Tabela 3	Resultados da ultrassonografia abdominal das crianças com Sífilis Congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	65
Tabela 4	Critérios de definição de sífilis congênita e envolvimento hepático no seguimento ambulatorial por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	66
Tabela 5	Análise inferencial bivariada comparando as crianças que tiveram mais de uma enzima alterada com as que tiveram uma enzima alterada no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo, novembro de 2021 a agosto de 2023.....	67
Tabela 6	Análise inferencial bivariada da fosfatase alcalina no primeiro e segundo exame das crianças com Sífilis Congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	67
Tabela 7	Análise inferencial bivariada da gama glutamil transferase no primeiro e segundo exame das crianças com Sífilis Congênita no seguimento por 18	

	meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	68
Tabela 8	Análise inferencial bivariada comparando alterações do baço e fígado no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	68
Tabela 9	Características socioeconômicas dos genitores na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023	69
Tabela 10	Características do pré-natal dos genitores na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	70
Tabela 11	Características do tratamento dos genitores e da criança na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	71
Tabela 12	Características do neurodesenvolvimento das crianças com Sífilis Congênita durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023	71
Tabela 13	Características do crescimento físico das crianças com Sífilis Congênita durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023	72
Tabela 14	Características da dieta das crianças com SC durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	73
Tabela 15	Análise inferencial bivariada comparando o DNPM, peso, escolaridade, consulta pré-natal, com o status de tratamento parental em ambulatório na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	74
Tabela 16	Análise longitudinal da dieta das crianças com sífilis seguidas em ambulatório da Maternidade Santa Isabel de Aracaju Se no período de novembro de 2021 a agosto de 2023.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	<i>T. pallidum</i> em microscopia de campo escuro	05
Figura 2	Genoma <i>T. pallidum</i>	06
Figura 3	Fases clínicas da sífilis e os testes sorológicos	08
Figura 4	Estimativa da OMS de sífilis adquirida, 2012.....	10
Figura 5	Incidência de sífilis congênita por regiões no mundo, 2022.....	11
Figura 6	Localização do fígado	24
Figura 7	Hepatócito.....	25
Figura 8	Localização do baço.....	29
Figura 9	Referência dos níveis de fosfatase alcalina em crianças e adolescentes.....	33
Figura 10	Metabolismo da bilirrubina	36
Figura 11	Etapas responsáveis pela elevação da Bilirrubina Direta	37
Figura 12	Notificação a partir da classificação do RN ao nascer baseado na história materna	48
Figura 13	Fatores que influenciam o crescimento físico	50
Figura 14	Ações para alcançar uma ótima nutrição e desenvolvimento fetal e infantil	53
Figura 15	Categorização da amostra.....	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

Acetil-CoA	Acetilcoenzima A
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubina total
BI	Bilirrubina Indireta
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Quimioluminescente
CMV	Citomegalovírus
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DALY	<i>Disability Adjusted life Years</i>
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
EIA	Imunoensaio Enzimático
FA	Fosfatase alcalina
FTA-ABS	Testes de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente
GGT	Gamaglutamiltransferase
HNI	Hepatite Neonatal Idiopática
HSV	<i>Herpes Vírus Simplex</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INR	Índice Internacional Normalizado
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NV	Nascidos Vivos
MHA-TP	Ensaio de microhemaglutinação para anticorpos contra <i>T. pallidum</i>
MS	Ministério da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial
RN	Recém-nascido
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>

SC	Sífilis congênita
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TGO	Transaminase glutâmico-oxaloacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum</i>
TP	Tempo de protrombina
TPPA	Teste de aglutinação passiva de partículas <i>de T. pallidum</i>
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
US	Ultrassonografia
VDRL	Laboratório de pesquisa de doenças venéreas

RESUMO

A gestante com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada pode transmitir a doença para o feto, provocando complicações graves como parto prematuro, baixo peso, infecções nos recém-nascidos e morte fetal e neonatal. *Treponema pallidum* provoca uma resposta inflamatória sistêmica na circulação fetal, com disseminação das espiroquetas para quase todos os órgãos, sendo as alterações hepáticas subdiagnosticadas e subnotificadas. Objetivou-se avaliar o envolvimento hepático de crianças com sífilis congênita (SC) em Maternidade no Estado de Sergipe. Foi realizado um estudo longitudinal, prospectivo de novembro de 2021 a agosto de 2023. Foram 201 binômios: genitores/bebês com dados dos cartões das gestantes, resumo da alta hospital e das consultas aos 3, 6, 12 e 18 meses. Foram solicitados os seguintes exames: Laboratório de pesquisa de doenças venéreas (VDRL), bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, sódio, potássio, albumina e a ultrassonografia abdominal com doppler realizada pelo mesmo profissional. Realizou-se avaliação antropométrica e do desenvolvimento neuropsicomotor, orientação dietética, fatores socioeconômicos, adesão ao seguimento e características do pré-natal. Incluiu-se crianças que contemplavam os protocolos de SC do Ministério da Saúde, do Centro de Controle e Prevenção de doenças e os critérios de definição de envolvimento hepático. Foram 78 crianças elegíveis, 7,6% tiveram alterações hepáticas, a fosfatase alcalina (FA) e a gamaglutamiltransferase (GGT) foram as enzimas mais frequentemente aumentadas, normalizando no seguimento e houve aumento isolado dessas enzimas em 15 crianças. O pai ser inadequadamente tratado teve correlação estatística com as crianças que apresentaram alterações hepáticas. O aumento da FA foi estatisticamente significativo nos bebês com baixo peso ao nascer, menor idade gestacional e maior idade materna e a GGT após tratamento da criança com penicilina procaína, gestante com menor quantidade de consultas e o VDRL do bebê ao nascer >1:8. Em relação as alterações ultrassonográficas hepáticas, o início do pré-natal no primeiro ou segundo trimestre teve associação com fígado normal. Todas as crianças apresentaram doppler normal nos dois exames realizados. Houve um aumento progressivo das alterações do desenvolvimento neuropsicomotor de 10,9% para 32,7% e as inadequações da dieta passou de 21,5% para 69,9%. O índice de Massa Corpórea mostrou evidências de excesso de peso em 22,7% e magreza em 4,5% das crianças. Comparação da dieta inadequada esteve associada ao maior número de filhos, menor quantidade de consultas no pré-natal e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor. Concluiu-se que houve baixa frequência do envolvimento hepático, com significância estatística relacionada ao comportamento do pré-natal. Ocorreu uma baixa adesão ao tratamento sífilítico dos genitores e do seguimento das crianças com SC em uma população de baixa renda. Nenhuma criança apresentou fibrose hepática, ou evoluiu para hepatite crônica.

Palavras-chaves: Adesão ao tratamento; Crescimento; Hepatite; Neurodesenvolvimento; Cuidado pré-natal; Sífilis congênita; Testes de função hepática; *Treponema pallidum*; Ultrassonografia.

ABSTRACT

Pregnant women with untreated or inadequately treated syphilis can transmit the disease to the fetus, causing serious complications such as premature birth, low birth weight, infections in newborns and fetal and neonatal death. *Treponema pallidum* causes a systemic inflammatory response in the fetal circulation, with dissemination of spirochetes to almost all organs, including the liver. Hepatic abnormalities are underdiagnosed and underreported. The objective of this study was to evaluate the hepatic involvement of children with congenital syphilis (CS) in a maternity hospital in the state of Sergipe, Brazil. A longitudinal, prospective study was conducted in a cohort of children with CS from November 2021 to August 2023. There were 201 mother/baby binomials with data from the pregnant women's cards, summary of hospital discharge and consultations at 3, 6, 12 and 18 months. In addition to anthropometric assessment, neuropsychomotor diet, socioeconomic factors, adherence to follow-up, and characteristics of prenatal care. The Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), total bilirubin and fractions, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, sodium, potassium, albumin, and abdominal Doppler ultrasonography were requested. Children who met the CS protocols of the Ministry of Health (MH) and Centers for Disease Control and Prevention were included, as well as the criteria for defining of hepatic involvement. There were 78 eligible children, 7.6% had hepatic alterations, alkaline phosphatase (AP) and gamma-glutamyltransferase (GGT) were the most frequently increased enzymes, normalizing in the follow-up, and there was an isolated increase of these enzymes in 15 children. The increase in AF was statistically significant in infants with low birth weight, lower gestational age and higher maternal age, and GGT treatment with procaine penicillin, pregnant women with fewer number of consultations and the baby's VDRL >1:8. Regarding hepatic ultrasound alterations, the beginning of prenatal care in the first or second trimester was associated with the liver being normal. All of them had normal Doppler in both examinations performed by the same professional. There was a progressive increase in alterations in neuropsychomotor development from 10.9% to 32.7% and dietary inadequacies increased from 21.5% to 69.9%. Body mass index (BMI) showed evidence of overweight in 22.7% and thinness in 4.5%. Comparison of inadequate diet was associated with a higher number of children, fewer prenatal visits, and changes in neuropsychomotor development. It was concluded that there was a low frequency of hepatic involvement, with statistical significance related to the behavior of prenatal care. None of them had hepatic fibrosis or developed chronic hepatitis. There was low adherence to treatment by parents and follow-up of children with CS in a low-income population.

Keywords: Adherence to treatment; Growth; Hepatitis; Neurodevelopment; Prenatal care; Congenital syphilis; Liver function tests; *Treponema pallidum*; Ultrasound.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis congênita (SC) é uma doença que a gestante infectada por *Treponema pallidum* transmite para o feto através da corrente sanguínea quando a gestante não foi tratada. Além de ter sido inadequadamente tratada, falha terapêutica, reinfecção, reativação ou resposta imunológica mais lenta. Essa transmissão para o conceito acontece por via transplacentária ou, mais raramente, através do contato direto com a lesão ao nascer e ocorre em qualquer período da gestação ou estágio da doença materna (BRASIL, 2022). Se a gestante apresentar a doença sintomática, na fase primária ou secundária, o risco de transmissão para o feto varia de 90 a 100% pela maior quantidade de treponema circulante. Na fase terciária ou latente tardia reduz o risco de transmissão para 10 a 30% e quando a gestante é adequadamente tratada alcança 1 a 2% (CDC, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que de 5,6 a 11 milhões de casos novos de sífilis ocorrem no mundo a cada ano e a prevalência global varia entre 18 e 36 milhões. Determinou-se como um dos quatro objetivos para 2030, a eliminação da SC, considerada um grave problema de saúde pública. Colocou-se como meta, em 80% dos países com alta taxa de incidência, a redução para $\leq 0,5$ casos por 1.000 Nascidos Vivos (NV) (WHO, 2016). Romeis *et al.* (2021) relataram que, globalmente, a SC é a segunda causa evitável de natimortos, superada apenas pela malária.

Ocorrem anualmente no mundo cerca de 661.000 casos de SC, com mais de 200.000 natimortos e mortes neonatais e 355.000 resultados adversos (WHO, 2019). A SC provoca aborto espontâneo, partos prematuros e infecção congênita. Quando a SC é não tratada, ocasiona graves sequelas como a cegueira, surdez, deformidades ósseas, alterações do neurodesenvolvimento e óbito (TUDOR *et al.*, 2023). Segundo o Boletim epidemiológico do Brasil, no ano de 2022, foram notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) 26.468 casos de SC. Quando comparado os anos de 2021 e 2022, observou-se redução de 2,2% nos casos de SC no país. Entretanto, a taxa de incidência se manteve em cerca de dez casos por 1.000 NV (BRASIL, 2023).

Devido a transmissão da mãe infectada para o feto ocorrer por via hematogênica, pode comprometer qualquer órgão, sendo os mais atingidos: ossos; fígado; pâncreas; intestino e baço, através de uma reação inflamatória sistêmica (PEELING *et al.*, 2017). Segundo Ogawa *et al.* (2020), especula-se como causa das lesões hepáticas as reações tóxicas aos produtos da morte bacteriana ou a resposta imune do feto ao *T. pallidum*. Wicher V. e Wicher K. (2001) realizaram estudos experimentais em que a resposta imunológica materna e características genéticas do conceito são fundamentais em tal processo.

Os sinais de sintomas da SC se sobrepõem aos do comprometimento hepático sendo importante para o diagnóstico realizar história detalhada, exame clínico minucioso, sorológico

e de imagem (OGAWA, 2020). Nos anatomopatológicos realizados em fetos ou relatos de casos descreve-se uma doença abaixo dos sinusóides hepáticos (ROBBINS, 2023). As enzimas fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), avaliam a atividade bioquímica do fígado relacionada ao dano na membrana do hepatócito que provoca extravasamento dessas enzimas para o soro poucas horas após a agressão (NEWSOME *et al.*, 2018). São encontradas em outros tecidos, portanto, o aumento isolado pode não corresponder a uma lesão hepática, exceto a ALT que é encontrada praticamente, apenas, no fígado (PORTA; KODA, 2011). A ultrassonografia (US) com doppler hepático avalia o fluxo sanguíneo e a permeabilidade de vasos sanguíneos hepáticos. É a primeira escolha para analisar as doenças hepáticas vasculares, com avaliação da forma de onda, direção e volume do fluxo, velocidade e pressão na veia porta (DI SERAFINO *et al.*, 2020).

Devido ao aumento do número de caso de SC no mundo, torna-se cada vez mais relevante o conhecimento dos efeitos a longo prazo dessa doença associada ao envolvimento hepático. Os estudos sobre as características de crianças com SC associada a hepatite sifilítica e suas consequências a longo prazo são limitados (OGAWA *et al.*, 2020). Portanto, objetivou-se avaliar o envolvimento hepático de crianças sifilíticas tratadas ao nascer mediante avaliação clínica, laboratorial e de imagem.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o envolvimento hepático de crianças com sífilis congênita em uma Maternidade no estado de Sergipe.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Analisar os fatores socioeconômicos dos genitores das crianças com sífilis;
- ✓ Analisar o pré-natal dos genitores das crianças com sífilis;
- ✓ Avaliar as condições de nascimento dessas crianças;
- ✓ Analisar a adesão ao seguimento das crianças durante os 18 meses;
- ✓ Avaliar a evolução antropométrica e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças tratadas para sífilis durante 18 meses.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA SÍFILIS

A sífilis, historicamente, surgiu como uma epidemia ocorrida na China, países europeus e Índia, no século XV. Em 1495, foram relatados os primeiros casos de sífilis, pelos médicos venezianos Marcellus Cumano e Alexandri Benedetto, em soldados na batalha de Fornovo, que foi chamada, de Guerra da fornicação, devido às orgias que aconteciam, fazendo com que os soldados deixassem focos de disseminação por onde passavam. A sífilis recebeu nomes como lues que significa epidemia além de lues venérea, doença gálica, bubas, mal venéreo, mal gálico, pudendragas, doença britânica, peste sexual, entre outros (CARRARA, 2000). Os países que diagnosticavam os casos de sífilis pareciam querer culpar outros países: os franceses chamavam de doença italiana, os italianos de doença espanhola ou francesa, os russos de doença polonesa, os espanhóis de doença americana (ORIEL, 1994).

O nome sífilis só começou a ser usado em 1530, retirado do poema *Sive morbus gallicus* (sífilis ou a doença gaulesa), escrito por um médico italiano de Verona chamado Girolamo Fracastro, em que foi descrita a evolução clínica da sífilis. O protagonista do poema era Syphilis, pastor que se tornou infiel ao Deus do Sol e, como castigo, teria adquirido o padecimento da doença. Em meados do século XVIII, a sífilis é diferenciada da gonorreia, quando foi classificada em três fases por Philipe Ricord. No ano de 1876 a sífilis cardiovascular foi documentada (CARRARA, 1996).

O agente etiológico foi descoberto em 1905 por Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffman, recebendo o nome de *Spirochaeta pallida*. Treponema é uma palavra grega que significa fio torcido e *Pallidum*, latina, que significa pálido pela dificuldade de corar. O *T. Pallidum* tem a forma de espiral, consegue dar de 10 a 20 voltas em torno do seu próprio eixo, mede cerca de 5-20µm de comprimento e 0,1 a 0,2µm de espessura (fig.1). Ele é protegido por um envelope externo que apresenta três camadas com grande quantidade de ácido N-acetil murâmico e N-acetil glucosamina. Seus flagelos começam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). As primeiras descrições de SC foram atribuídas a Lopez de Villalobos e Fracastoro Paracelsus (CARRARA, 2000).

A doença é exclusiva do ser humano, podendo provocar infecções experimentais em macacos, coelhos e ratos. Fora do seu ambiente, a bactéria vive média 26 horas, sendo destruída pelo calor e falta de umidade. Seu movimento é de rotação do corpo em volta desses filamentos e divide-se transversalmente a cada 30 horas. Devido a diferença pequena de

densidade entre o corpo e a parede do *T. pallidum*, sua visualização à luz direta no microscópio comum fica prejudicada, sendo visível, apenas, em microscopia de campo escuro (fig. 1) (BERMAN, 2004; AVELLEIRA; BOTTINO, 2006; SÁNCHEZ, 2018).



Figura 1 - *T. pallidum* em microscopia de campo escuro.

Fonte: https://es.wikipedia.org/wiki/Treponema_pallidum

Em 1998, foi descrito o genoma de *T. pallidum*, contribuindo para a compreensão parcial de sua patogenia. Entretanto, ainda não foi possível explicar totalmente a apresentação da doença de formas tão diversas nos indivíduos. *T. pallidum* é composto por um cromossomo circular de 1138006bp bases de pares e com 1041ORFs, fase de leitura aberta (FRASER, 1998) (fig. 2). Apresenta uma capacidade de biossíntese limitada, por isso eleger locais com baixo teor de oxigênio. Sua parede interna apresenta lipoproteínas imunogênicas, cardiolipina e proteínas de ligação à penicilina. Sua parede externa tem poucos componentes proteicos, o que permite escapar da resposta imunológica do hospedeiro. Isso não só dificulta a descoberta de uma vacina, como também possibilita que a doença permaneça silenciosa por anos, até décadas (OSIAS, 2020; BERMAN, 2004).

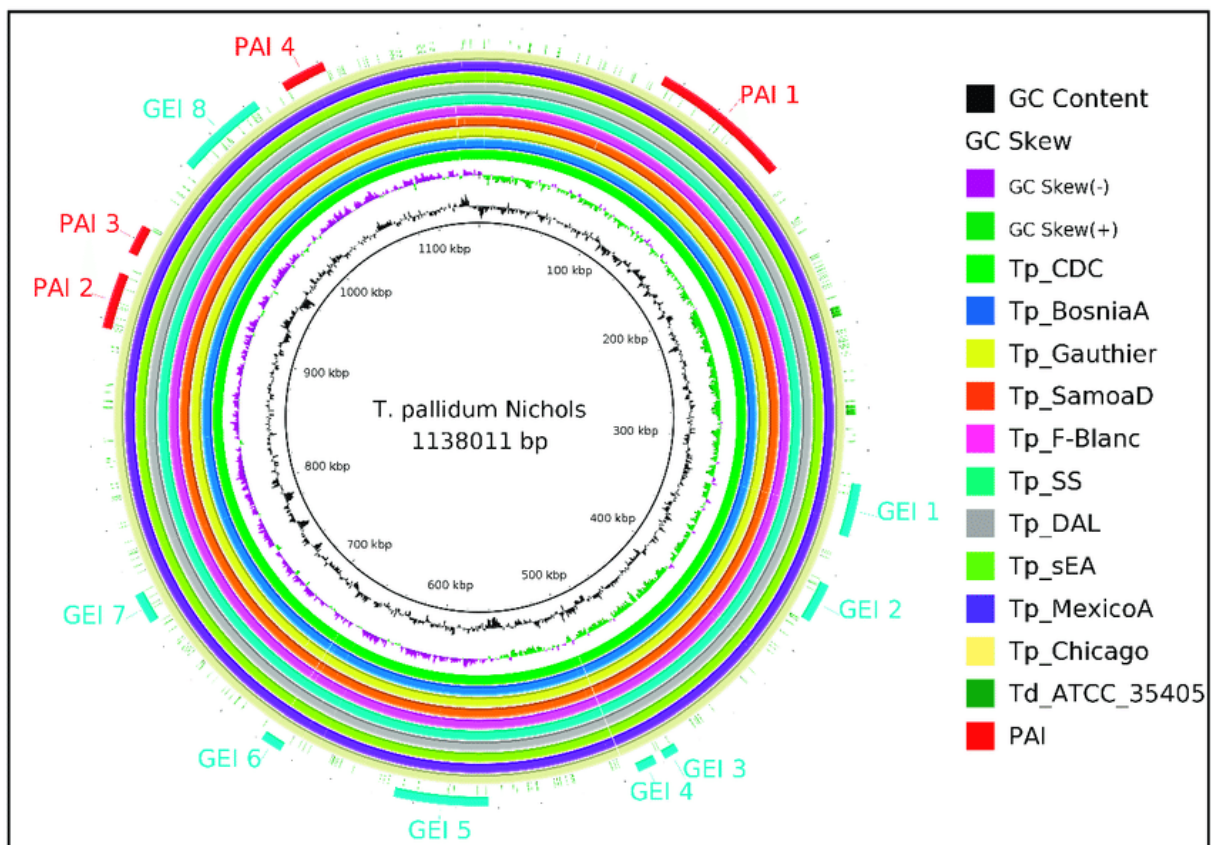


Figura 2 - Genoma do *T. pallidum*

Fonte:

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FGenomic-islands-GIs-of-T-pallidum-Nichols-strains-as-predicted-by-the-genomic->

T. pallidum, gênero *Treponema* e da família dos *Treponemataceae*, que inclui ainda dois outros gêneros: *Leptospira* e *Borrelia*. O gênero *treponema* possui quatro subespécies patogênicas: *Treponema pallidum subespécie pallidum* que causa a sífilis, o *Treponema carateum*, causador da pinta, e o *Treponema pertenue*, responsável pela *bouba* ou *framboesia*. *T. pallidum subespécie endemicum* provoca o *bejel* ou sífilis endêmica, diferentes em relação às manifestações clínicas, transmissão e genoma, e seis espécies não patogênicas (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Em 1565 surgiu a descrição de SC na primeira pesquisa pediátrica publicada em francês. Em 1849, Gluber, relatou pela primeira vez sobre o envolvimento do fígado na SC, citando a ocorrência de cirrose hepática. Em 1954, Nabarro realizou exame histopatológico pós morte de 41 crianças com SC, nove apresentavam evidência de fibrose hepática intracelular (GLUBER, 1849; NABARRO, 1954).

Os testes bioquímicos, utilizando a técnica de fixação de complemento, tornaram-se disponíveis em 1906 após o trabalho de Wasseman, Neves e Bruch. O antígeno para a reação à doença foi preparado a partir do extrato hepático de um natimorto de mãe com sífilis. Até a atualidade esses exames complementares, ainda são os principais, para a realização de

triagem no pré-natal, diagnosticar os pacientes assintomáticos e confirmar os que apresentam sintomas de sífilis. São classificados em testes não treponêmicos e treponêmicos. Os testes não treponêmicos identificam a sífilis ativa e avaliam as imunoglobulinas fabricadas por meio do material lipídico que a espiroqueta libera e/ou as células que o paciente libera devido a morte bacteriana. São eles: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Rapid Plasma Reagin (RPR) e Tolidine Red Unheated Serum (TRUST). Esses testes são de floculação que identificam anticorpos em uma suspensão de lecitina incluindo a fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, colesterol e cardiolipina (PEELING *et al.*, 2017). Na fase primária da doença materna, se tornam positivos entre 10 a 15 dias. As desvantagens são: a baixa especificidade, porque ele positiva de maneira mais prolongada em doenças crônicas, como as autoimunes, hepatite C, hanseníase, artrite reumatoide, lúpus entre outras, e de duração limitada em processos agudos como doença febril, imunização ou gravidez (THEEL *et al.*, 2020). Nos casos de sífilis secundária, pode ocorrer o falso-negativo com títulos muito elevados, conhecido como efeito Prozona, mais frequente na sífilis recente e na gravidez (JUNG; BECKER; RENNER, 2014). Esse problema é resolvido com a pré-diluição, pois restitui a concentração ideal para a interação anticorpo-antígeno (HENAO-MARTÍNEZ; JOHNSON, 2014).

Os testes treponêmicos identificam anticorpos contra proteínas de *T. pallidum* e são teoricamente bastante específicos: testes de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS), ensaio de microhemaglutinação para anticorpos contra *T. pallidum* (MHA-TP), teste de aglutinação passiva de partículas de *T. pallidum* (TPPA). Entretanto, a maioria dos pacientes com sífilis produzem anticorpos treponêmicos que se mantem por toda vida, por isso não podem diferenciar uma infecção ativa de uma antiga se o paciente foi previamente tratado e curado. Tais testes são indicados para confirmar a doença após um teste não treponêmico positivo (PEELING; YE, 2004).

Em 2019 outros testes treponêmicos foram desenvolvidos utilizando antígenos recombinantes de *T. pallidum* de imunoensaio enzimático (EIA) e quimioluminescente (CIA). Por serem semiautomáticos ou automatizados e lidos espectrofotometricamente, tornam-se mais objetivos (SHUKLA *et al.*, 2019). Entretanto, para Peeling *et al.* (2017), nenhum exame substitui uma anamnese minuciosa, exame físico completo, história prévia da doença e risco sexual recente.

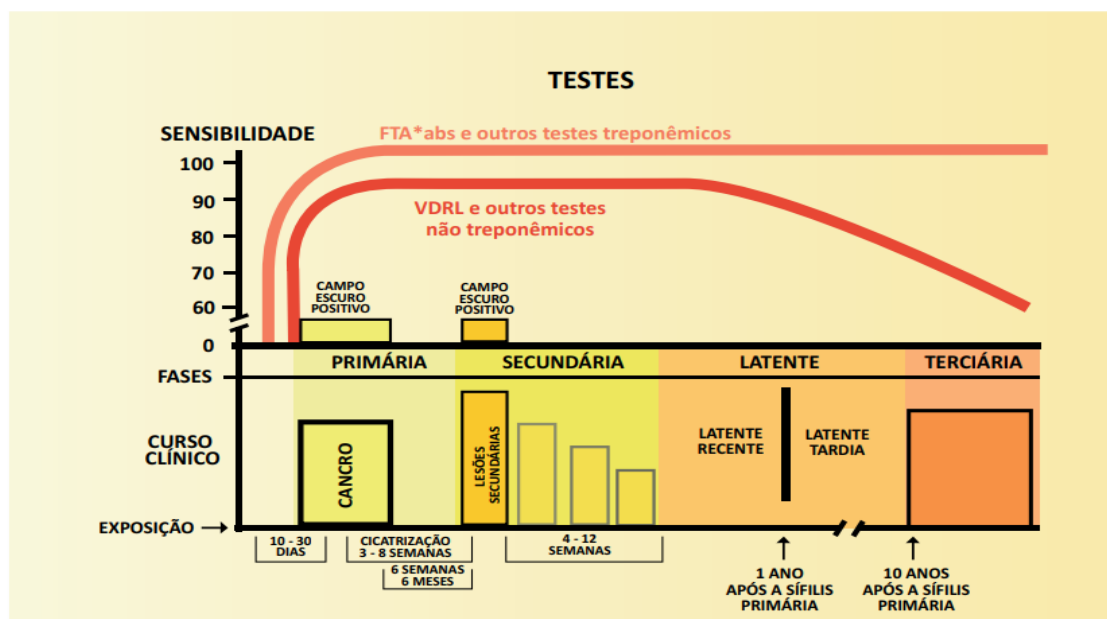


Figura 3 - Fases clínicas da sífilis e os testes sorológicos

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

O diagnóstico definitivo da sífilis ocorre por visualização direta de *T. pallidum* em pacientes que tenham úlceras sifilíticas primárias, lesões genitais de sífilis secundária ou lesões de SC. Utiliza-se a microscopia de campo escuro com diagnóstico microbiológico através da coloração de anticorpos fluorescentes, imuno-histoquímica e exame da reação em cadeia da polimerase (PCR). Este, porém, é um exame de alto custo e os testes diretos apresentam baixa sensibilidade, necessitando de lesões frescas e técnicos bastante experientes (PEELING *et al.*, 2017).

Os testes rápidos são ideais para locais que não disponham de microscópio, usados para triagem e tratamento no momento do diagnóstico. Baseados em tiras imunocromatográficas, podem ficar à temperatura ambiente e dão resultado em <20 minutos (LEE *et al.*, 2016). Têm a limitação de não conseguirem distinguir entre uma infecção de sífilis recente e uma tratada, necessitando de testes não treponêmicos para definição de tratamento. São importantes na sífilis gestacional, em que o atraso do diagnóstico e tratamento levam a riscos de transmissão da doença para o feto, superando os riscos de tratar excessivamente aquela gestante e parcerias sexuais (WALKER *et al.*, 2019).

Em relação à SC em bebês expostos e sem sintomas, existe uma necessidade urgente de melhoria dos testes sorológicos, pois os anticorpos de imunoglobulina G (IgG) maternos treponêmicos podem ser transferidos de mãe para filho, até os 18 meses de vida, por isso o teste treponêmico no bebê não é recomendado (CDC, 2015). Quando o RPR ou VDRL for ≥ 4 vezes que o da mãe muito sugestivo de SC, porém, se for uma titulação menor não exclui o diagnóstico. Para definir o tratamento do bebê realiza-se o VDRL do líquido cefalorraquidiano

(LCR), além do VDRL em sangue periférico, hemograma, testes bioquímicos hepáticos e radiografias dos ossos longos. Caso algum desses exames esteja alterado, em filhos de mães não tratadas ou inadequadamente tratada, confirma-se o diagnóstico de SC e realiza-se o tratamento. O uso de imunotransferência de imunoglobulina M (IgM) não é realizado de rotina por serem inconclusivos sobre a sensibilidade e raramente positivam nos Recém-nascidos (RN) (WHO, 2016).

Com a descoberta do fungo *Penicillium* pelo bacteriólogo britânico Alexandre Fleming, em 1928, e iniciado o tratamento da sífilis com a penicilina em 1943, por John Mahoney, o cenário da doença foi modificado e a SC ficou esquecida nos diagnósticos diferenciais. Atualmente, tem sido observado um aumento da doença nos países de baixa e média renda, e o surgimento em países de alta renda (GILMOUR; WALLS, 2023).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

3.2.1 Incidência mundial de sífilis

A sífilis, apesar de diagnosticada com testes de baixo custo e fácil execução, tratada com penicilina e sem reservatório animal conhecido, ainda continua a ser um grande desafio para a saúde pública mundial (RADOLF *et al.*, 2016). As taxas de prevalência e incidência de SC ao redor do mundo são espelhos das taxas de sífilis adquirida em mulheres na idade fértil (CDC, 2018). A SC é um fator de morbidade e mortalidade infantil, em cerca de um milhão de gestações anualmente ao redor do mundo. Quando acontece a transmissão vertical, a taxa de mortalidade perinatal é em torno de 20 a 40%, devido a aborto e feto morto, risco maior de parto prematuro e baixo peso, com 15% dos nascidos vivos sendo sintomáticos (WAN *et al.*, 2020). As taxas de SC e gestacional aumentam devido a mãe ter realizado um pré-natal com cuidados insuficientes no manejo e tratamento da doença inadequado ou mesmo não ter realizado o pré-natal (LAGO; VACCARI; FIORI, 2013; CDC, 2018).

As mais elevadas taxas de SC a nível mundial, encontram-se na África, regiões do Mediterrâneo oriental, onde também existem menos dados disponíveis, podendo essas taxas serem ainda mais elevada devido as subnotificações. Ocorrem também diferenças acentuadas nas taxas de casos de SC nas Américas, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental (GILMOUR; WALLS, 2023).

A OMS estima que em 2016 ocorreram, ao redor do mundo, 19,9 milhões de casos de sífilis em adolescentes e adultos com idades entre 15 e 49 anos e 6,3 milhões de casos novos. As regiões do mundo com mais alta prevalência foram: África com 1.843.000 casos; Pacífico

Ocidental (sul e sudeste da Ásia e Oceania), com 996.000 casos e Américas com 937.000, casos estimados (fig. 4).

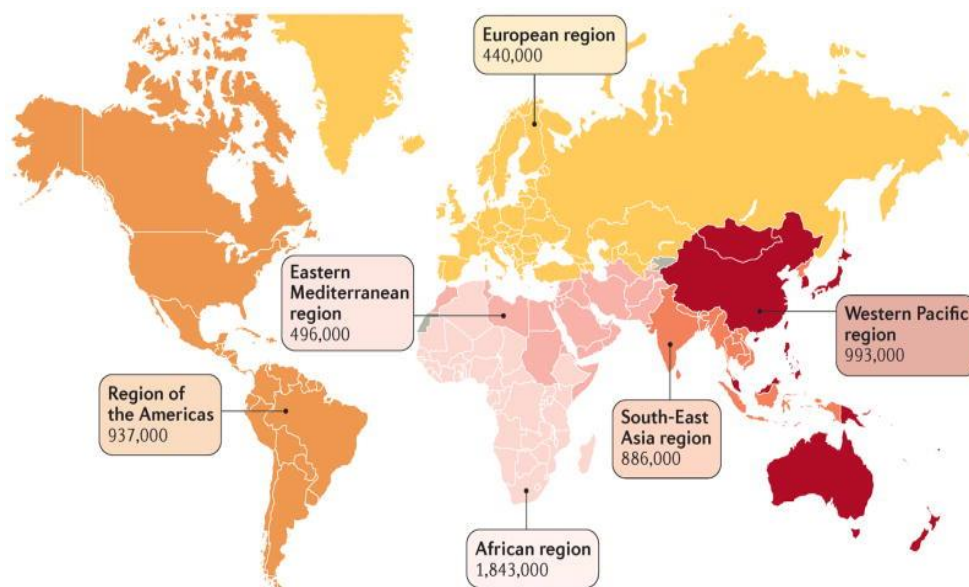


Figura 4 - estimativa da OMS de sífilis adquirida, 2012.

Fonte: WHO, 2016.

3.2.2 Incidência de sífilis congênita por regiões no mundo

De acordo com estimativa da OMS, no ano de 2016, 62% de todos os casos de SC no mundo estavam na região Africana, 1.119 casos para 100.000 NV, no ano de 2012 a taxa era de 1.377 casos para 100.000 NV. A realização de testes no pré-natal para diagnóstico de sífilis gestacional foi de 35 % em 2012, com aumento para 47% em 2016. Entretanto é considerada a pior do mundo (ROWLEY *et al.*, 2019) devido a a baixas taxas de tratamento de sífilis na gestação, falta de testes e de medicamento e profissionais qualificados, relatados como problemas frequentes nas rotinas do pré-natal (OLOYA *et al.*, 2020).

3.2.2.1 Continente americano

Oito países da América central - Cuba, Anguilla, Antígua e Barbuda, Bermudas, Ilhas Cayman, Montserrat, São Cristóvão e Nevis - receberam certificação de eliminação da SC (WHO, 2022). No México, houve um aumento de 62 casos de SC em 2010 e em 2019, foram registrados, 372 casos (GARCÍA-CISNEROS *et al.*, 2021).

No Canadá, houve um aumento de 1,9 casos de SC em 2014 com 4,6 em 2018 por 100.000 NV (PAHO, 2019). Nos Estados Unidos, em 2020, foram notificados 59 casos de SC

para 100.000 NV, sendo a maior incidência desde 1991, com 122 natimortos por sífilis, e 29 mortes de crianças até um ano (KIMBALL *et al.*, 2020). No período de 2010 a 2016, foram notificados no estado de Nova York 578 68 casos de SC, o que correspondeu a 8 casos para 100.000 NV (Slutsker; Hennessy; Schillinger, 2018). Nos estados da Flórida e Louisiana, nos anos de 2013 e 2014, foram diagnosticados 710 casos de sífilis e 155 foram associados a SC (MATTHIAS *et al.*, 2017).

O Brasil foi responsável por 85% dos casos de SC nas Américas no ano de 2017 (PAHO, 2019). Em 2022, a incidência de SC no país foi de 1030 casos para 100.000 NV (BRASIL, 2023). No Peru, em 2012 foram 605 casos para 100.000 NV, com redução para 95 casos em 2019. Isso se deve ao aumento tanto dos testes e tratamento para sífilis gestacional, quanto de preservativos (BENITES VILLAFANE *et al.*, 2020). No Paraguai, houve aumento dos casos de SC, para 100.000 NV, de 280, em 2018, para 541, em 2019, e redução para 445 em 2020 (HEATH *et al.*, 2022) (fig.5).



Figura 5 - Incidência de sífilis congênita por regiões no mundo, 2022.

Fonte: OMS, 2022.

3.2.2.2 Região do Mediterrâneo Oriental

As taxas de SC estimadas pela OMS foram de 597 casos em 2012, com aumento de 635 para 100.000 NV casos, em 2016. Essas taxas representam 17,1% da carga global

estimada de SC no mundo. Elas precisam ser analisadas com cautela porque reportam dados de apenas 5 dos 23 países dessa região (WHO, 2022).

3.2.2.3 Região da Europa

Essa região representa 0,3% da carga global de SC estimado pela OMS, com redução de 30, em 2012, para 19 casos em 2016, por 100.000NV (ROWLEY *et al.*, 2019; WHO, 2016). Em 23 dos estados membros, a taxa foi de 1,6 para 100.000NV. A cobertura de pré-natal de 14 dos 18 países é de 95% (CDC, 2020; WHO, 2022).

Em 2016, a Bielorrússia e a Moldávia receberam a certificação de eliminação de SC (WHO, 2022). Na Albânia, entre 2013 e 2019, foram notificados 2 casos de SC, entretanto, em 2019, apenas 5,7% das mulheres foram testadas para sífilis. Em Montenegro, de 2015 a 2019 nenhum caso foi registrado, mas sem dados relacionados a porcentagem de grávidas testadas. No Cazaquistão, 4,9 casos para 100.000 NV, com 96,4% de grávidas testadas e tratadas, no ano de 2019. O Quirguistão teve, entre 2013 e 2019, redução de 10,9 para 1,15 casos por 100.000NV, com 97,2% das gestantes testadas e todos os casos tratados. O Tajiquistão, em 2017, notificou 2,9 casos por 100.000 NV, com 0 em 2019 e com 79,7% das gestantes foram testadas em 2019. A Ucrânia apresentou 0,3 para 100.000 NV entre 2016 e 2018, com média de 93% das gestantes para sífilis, nesse período. A Rússia teve um declínio de 3,2 para 0,1 caso por 100.000NV em 2015 (CDC, 2020).

Na Inglaterra, houve 7.982 diagnósticos de sífilis durante 2019, um aumento de 200% desde 2010. Entre 2010 e 2017 foram notificados 21 casos de SC, graças ao aumento da realização dos testes no pré-natal para diagnosticar a sífilis e tratamento oportuno das gestantes. Em 2020, 1,2 casos, e em 2021, um caso para 100.000 NV (FIFER; HUGHES; LADHANI, 2021; NHS ENGLAND, 2022). Na Suécia, 2020, 474 casos de SC precoce foram notificados, com incidência de 4,6 casos/100.000 habitantes (TUNBÄCK, 2021).

3.2.2.4 Região Sudeste Asiático

Na região da Ásia, a estimativa da OMS é de 8% da carga global da SC em 2016, 231 casos para 100.000 NV, com 65% de grávidas testadas, e 70% delas tratadas (ROWLEY *et al.*, 2019). A OMS validou Tailândia, Maldivas e Sri Lanka como países que alcançaram a meta de 50 casos de SC ou menos para 100.000NV. Na Índia, 65 casos de SC em 2017. No Nepal e na Indonésia, foram diagnosticados dois casos para 100.000 NV em 2016, entretanto não houve relato de testes de sífilis realizado durante o pré-natal no Nepal, e na Indonésia apenas 8,1% (UNAIDS, 2021).

3.2.2.5 Região do Pacífico Ocidental

A Malásia foi validada para eliminação da SC em 2018 (UNAIDS, 2021). Segundo a OMS, na região do pacífico Ocidental, em 2016, houve 156 casos de SC para 100.000 NV, com testagem para sífilis em grávidas em 84% e tratadas em 72% (ROWLEY *et al.*, 2019). Na Nova Zelândia foram registrados 9,4 casos para 100.000 NV no período de 2018 a 2020, na Austrália, 24 casos entre 2013 e 2017 (UNSW KIRBY INSTITUTE, 2020).

Em 2018, no Japão a taxa de incidência de SC foi de 1,8 casos para 100.000 NV, em 2019 foi apenas 1,1 caso (NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES, 2020). Na China houve uma redução de 91,6 para 18,4 casos por 100.000NV de 2011 a 2018 (QIAO *et al.*, 2020). A sífilis na China foi classificada como a terceira doença mais prevalente dentre aquelas que são de notificação compulsória, obtendo >0,4 milhões de novas infecções por ano, em 2015 (XIAO *et al.*, 2016). A Coreia do Sul, entre 2014 a 2018, registrou 0,28 casos de SC por 100.000 NV (LIM *et al.*, 2021). No Camboja, aconteceram 3 casos para 100.000 NV em 2017, com percentual de 73,6% de gestantes com testes positivos para sífilis (UNAIDS, 2021).

A Mongólia apresentou 834 casos por 100.000 NV em 2016 (Enkhbat, 2018). Em Papua Nova Guiné, 3359 casos por 100.000 NV, em 2017, sendo que 47% das gestantes fizeram testes para sífilis na gestação e 80% foram tratadas adequadamente. Nos Estados Federados da Micronésia, 130 casos por 100.000 NV em 2017, dos quais 94,5% foram testados e 70% tratados na gestação (UNAIDS, 2021). Fiji catalogou 22 casos por 100.000 NV em 2017, deles, 100% testados e 98,3% tratados. Nauru, Tonga e Tuvalu, em 2016, não apresentaram nenhum caso, e Samoa apresentou apenas 1 caso em 2019 (UNAIDS, 2021).

3.2.3 Oportunidades perdidas para eliminação de SC

Uma iniciativa global de eliminação de SC foi lançada, no ano de 2017, pela OMS, para que pelo menos 80% dos países com altas taxas da doença, para reduzirem a 50 ou menos casos para 100.000 NV, até o ano de 2030. As ações associadas são: realizar pelo menos uma consulta de pré-natal em 95% das mulheres grávidas; 95% daquelas que realizaram pré-natal sejam testadas e 95% das gestantes com teste positivo para sífilis sejam tratadas adequadamente (WHO, 2021). Apesar dos esforços, a SC permanece endêmica em países de baixa e média renda e em ascensão em países de alta renda (GILMOUR; WALLS, 2023).

O tratamento adequado reduz o risco de transmissão vertical para 1 a 2%. Se a gestante for não tratada ou inadequadamente tratada, nas fases primária e secundária da

doença materna, quase 100% dos bebês podem nascer com SC sendo 80% na fase latente recente e 10 a 20% na fase latente tardia e terciária (STOLTEY; COHEN, 2015). Detectar e tratar mães grávidas com sífilis até 21 semanas de gestação poderia evitar 70% de toda a mortalidade por SC. Caso as crianças não sejam tratadas, podem ocorrer alterações irreversíveis como surdez neurosensorial, destruição da cartilagem nasal, ceratite intersticial, fronte olímpica, tibia em lâmina de sabre, palato duro em ogiva ou perfurado, dentes de Hutchinson, molares em amora e alterações do neurodesenvolvimento (TUDOR *et al.*, 2023).

A OMS gerou um processo de avaliação para que os países recebam o título de eliminação da SC, sendo necessário que formem um grupo de trabalho nacional de validação e criem um relatório oficial, o qual será revisado pelos comitês internacionais (WHO, 2021).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) preconiza como oportunidades perdidas para eliminação dos casos de SC quatro categorias: ausência de pré-natal oportuno sem exames oportunos realizados (≥ 45 dias antes do parto); ausência de exames apesar do pré-natal oportuno; ausência de tratamento apesar do pré-natal oportuno; diagnóstico tardio de positividade dos exames identificado com menos de 30 dias do parto. Quando os casos não se encaixam nessas categorias, são preconizados como: exibindo sinais e sintomas de SC a despeito da mãe ter sido tratada ou sem condições de serem classificados devido a dados insuficientes (CDC, 2018).

A oportunidade perdida mais prevalente para prevenir a SC é a ausência de tratamento materno adequado, a despeito de um diagnóstico oportuno sendo responsável por 30 a 40% dos diagnósticos da doença. Outras oportunidades perdidas são a ausência de assistência pré-natal, que ocorre em 20 a 30% dos casos, não realização de exames em tempo oportuno para o tratamento da sífilis gestacional, em 10 a 15% dos casos, e diagnosticar tardiamente a positividade dos exames, em 10% dos casos (KIMBALL *et al.*, 2020). O CDC relata que de 458 casos de SC, quase $\frac{1}{4}$, ocorreram em mães que não receberam cuidados pré-natais e que de 314 que receberam assistência pré-natal, 43% não receberam tratamento e 30% receberam tratamento inadequado (CDC, 2018).

Revisão realizada na Índia encontrou como principais barreiras para o diagnóstico e tratamento oportuno da sífilis gestacional a vulnerabilidade social, incluindo falta de moradia, abuso de substâncias e encarceramento (DIORIO; KROEGER; ROSS, 2018). Pesquisa nos Estados Unidos identificou que o pré-natal precoce é primordial para prevenção da SC, mas que existem vários fatores envolvidos como baixo poder econômico, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, pouca compreensão da gravidade da doença que leva a não adesão ao tratamento (BISWAS *et al.*, 2018).

No estado de Nova York, as oportunidades perdidas encontradas foram: não realização de pré-natal oportuno, com 45 dias ou mais antes do parto; não fazer um

teste inicial de sífilis mais de 45 dias antes do parto e adquirir sífilis após teste inicialmente não reagente (SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018). Na Flórida e Louisiana, observaram que gestantes com testes negativos ou sem os resultados 30 dias ou mais antes do parto estiveram relacionadas a casos de SC. Provavelmente, para prevenir os casos de SC seria necessário a prevenção de sífilis nas mulheres em idade fértil (MATTHIAS *et al.*, 2017). Em 22 países da África subsaariana, apenas cerca de um terço das gestantes que frequentam o pré-natal são testadas para sífilis e 17 destes países possuem recomendações políticas obrigando esta triagem (WHO, 2016).

No Brasil, no ano de 2022, o percentual de casos de SC em que as mães realizaram pré-natal foi de 82,5% e o diagnóstico da sífilis gestacional foi realizado no pré-natal em 59,9% daquelas que foram testadas para a doença (BRASIL, 2023). Entretanto, segundo recomendações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Organização Mundial da Saúde (OMS) é primordial que as taxas de mães com tratamento adequado durante a gestação atinjam 95% ou mais (CDC, 2018). No nordeste do Brasil, um estudo identificou que 23,9% dos cartões das gestantes não tinham nenhuma informação relacionada ao VDRL (MACÊDO *et al.*, 2020).

Para reduzir as oportunidades perdidas de transmissão vertical da sífilis é necessário gerar políticas públicas consistentes que permitam o acesso das gestantes à saúde, que elas sejam testadas para sífilis o mais precocemente possível, que tanto elas, quanto suas parcerias sexuais sejam tratadas adequadamente, além de capacitar profissionais da saúde. Ademais, analisar individualmente cada caso, estratificando ações para aquele contexto familiar específico, entender toda cadeia de transmissão daquela população, identificar os bolsões da doença e intensificar as ações nos locais com maior prevalência. Além de, explicar à família como prevenir e o que pode acontecer com a gestante, seus parceiros e seus filhos quando contaminados com sífilis (GILMOUR; WALLS, 2023).

Existe, também, uma necessidade de adotar critérios universais de definição dos casos de SC, já que cada país utiliza diferentes critérios, levando a uma dificuldade de comparar a prevalência e incidência da doença ao redor do mundo. Faz-se necessário, ainda, instituir sistemas de vigilância com notificação obrigatória da doença nos locais que a infraestrutura permite, incentivar os países para cumprirem as metas da OMS a fim de serem validados para eliminação da SC (WHO, 2022).

3.3 MECANISMOS E FISIOPATOLOGIA DA SÍFILIS

Admite-se que o *T. pallidum* provoca uma resposta inflamatória local, causando todas as manifestações clínicas da doença (RADOLF *et al.*, 2016). A compreensão dos mecanismos

fisiopatológicos que provocam lesões nos tecidos e como o hospedeiro se defende dessas agressões, ainda não é bem delineado. Ademais, a falta de capacidade de crescimento da espiroqueta em meio de cultura leva a dificuldade de aplicar técnicas genéticas, para descrever quais são os determinantes de virulência, permanecendo como principal empecilho ao esclarecimento da patogênese (NORRIS; COX; WEINSTOCK, 2001). Além disso, o baixo teor de proteínas da membrana externa e sua fragilidade dificultam a compreensão das moléculas expostas à superfície da membrana de *T. pallidum* (PENN; COCKAYNE; BAILEY, 1985).

Estudos experimentais têm revelado que a resposta imunológica materna e características genéticas do conceito, possivelmente, determinam a gravidade da doença no feto com maior impacto que as características de *T. pallidum* (Wicher V.; Wicher K., 2001). O coelho é o animal escolhido para isolamento das cepas do *T. pallidum* porque é altamente suscetível a infecção por esse patógeno, entretanto esse modelo reproduz mal os aspectos clínicos e imunológicos da doença humana. Por isso, mesmo depois da descoberta do genoma, a compreensão dos mecanismos patogênicos está muito aquém de outras bactérias (RADOLF *et al.*, 2016).

Morfologicamente, a membrana de *T. pallidum* é dupla, por isso é classificada equivocadamente como gram-negativa. Entretanto, sua membrana externa não tem lipopolissacarídeo e apresenta uma composição fosfolipídica diferente das membranas externas das bactérias Gram-negativas típicas. Essas moléculas lipoprotéicas se localizam abaixo da superfície, impedindo o desencadeamento de mecanismos de vigilância próprios do hospedeiro e facilitando a replicação local e a disseminação precoce do patógeno. Portanto, essa antigenicidade de superfície limitada leva a não formação de anticorpos pelo hospedeiro (respostas imunes adaptativas), facilitando a permanência de *T. pallidum*, que por essas características é chamado de patógeno furtivo (RADOLF *et al.*, 2016; BEALE *et al.*, 2021). Entender o que acontece na interface hospedeiro-patógeno é primordial para saber detalhes do *T. pallidum* e das proteínas expostas à superfície (LEE *et al.*, 2016).

As características proteicas da membrana externa foram e ainda são assustadoras. Foi especulada que a função da TprK (TP0897) está relacionada a evasão imunológica pela espiroqueta (ROMEIS *et al.*, 2023). As proteínas Tpr, TprC e TprI, foram classificadas como proteínas raras da membrana externa. Elas provavelmente envolvem as necessidades nutricionais de *T. pallidum* para o espaço periplasmático do sangue e fluidos corporais. Além disso, apresentam um modelo topológico difícil de entender como as respostas dos anticorpos aos Tprs promovem a eliminação da bactéria (RADOLF *et al.*, 2016).

T. pallidum conseguiu evoluir para dispensar uma enorme quantidade de maquinaria biossintética encontrada em outras bactérias (NORRIS; COX; WEINSTOCK, 2001). Com a finalidade de compensar a sua pouca competência biossintética, ele mantém uma variedade

complexa de transportadores e realiza a absorção de metais de transição através da membrana com apenas dois transportadores ABC (Tro, que importa zinco, manganês e ferro, e Znu, que é específico do zinco). A espiroqueta tem um pequeno, mas potente, arsenal de enzimas que neutraliza superóxidos e peróxidos a fim de afastar as respostas do hospedeiro à infecção. Finalmente, apresenta mecanismos novos e magnificamente interrelacionados, talvez para desviar a transcrição e combinar o metabolismo em resposta a estímulos ambientais e a entrada de nutrientes (RADOLF *et al.*, 2016).

3.4 TRANSMISSÃO

3.4.1 Sífilis adquirida

A transmissão acontece durante o contato sexual se um dos envolvidos estiver ativamente infectado. As espiroquetas penetram através do rompimento da pele, em áreas menos queratinizada perigenitais e perianais, ou diretamente nas membranas mucosas. O cancro da doença primária aparece em torno de cinco semanas após a infecção e os testes treponêmicos positivam de 6 a 14 dias depois do cancro. Para ocorrer a infecção, *T. pallidum* precisa aderir às células epiteliais e aos componentes da matriz extracelular. Ao chegar abaixo do epitélio, as espiroquetas se multiplicam no local da penetração, que pode ser nos lábios, na cavidade oral, nos seios ou nos órgãos genitais, e dar início a disseminação por meio dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea (GRANGE *et al.*, 2016; RADOLF *et al.*, 2016; ROMEIS *et al.*, 2023).

As espiroquetas conseguem penetrar na matriz extracelular e nas junções intercelulares por meio de movimentos de avançar e parar, que coordenam a adesão a mobilidade (HOUSTON *et al.*, 2015). Elas são absorvidas pelas células dendríticas onde circulam os gânglios linfáticos de drenagem, com a finalidade de apresentar antígenos treponêmicos semelhantes às células B e T virgens. Ocorre também a produção de anticorpos unidos ao antígeno, aumentando bastante a absorção e degradação de espiroquetas pelos fagócitos com liberação de lipopeptídeos (GRANGE *et al.*, 2016). A penetração perivascular de histiócitos, que são células fagocíticas nos tecidos conjuntivos, de linfócitos e de células plasmáticas com edema e proliferação de células endoteliais, são encontrados nos exames histopatológicos em todos os estágios da sífilis e podem evoluir para endarterite obliterante franca, com achados clínicos graves, como as síndromes de acidente vascular cerebral da sífilis meningovascular (RADOLF *et al.*, 2016).

T. pallidum é oposto aos agentes patogênicos extracelulares “clássicos”. Ele não consegue ser extinto rapidamente, como também pode se reproduzir e circular no meio de

uma resposta abundante de anticorpos, sendo que poucos se ligam a anticorpos, e o fazem com cinética atrasada (SALAZAR; HAZLETT; RADOLF, 2002). Assim, pode-se imaginar que as espiroquetas que não se ligam aos anticorpos reabastecem as que se ligam (RADOLF *et al.*, 2016). Entender as diferenças antigênicas de superfície de *T. pallidum* é básico para descobrir as várias estratégias para evitar anticorpos. Com o avanço da infecção, a quantidade de anticorpos possivelmente aumenta até o momento em que a superfície com pouco antígeno treponêmico fica sobrecarregada e a capacidade de variação antigênica acaba, começando o período de latência (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

O organismo pode sobreviver anos em indivíduos não tratados, nos períodos de latência, formando compartimentos de inflamação na pele, nos ossos, na aorta torácica, no trato uveal posterior e no sistema nervoso central, referida como sífilis terciária. A penetração da barreira hematoencefálica, que ocorre em até 40% dos indivíduos com sífilis precoce não tratada, pode causar complicações neurológicas (GHANEM; RAM; RICE, 2020).

A sífilis cardiovascular, tipicamente envolvendo o arco aórtico e levando à dilatação aneurismática, geralmente ocorre 10 a 30 anos após a infecção inicial. Ela está presente na sífilis terciária sendo uma das principais causas de mortalidade nessa fase da doença (RADOLF *et al.*, 2016).

3.4.2 Sífilis Congênita

Embora a transmissão vertical da sífilis possa ocorrer no momento do parto, a maioria dos casos é causada por transmissão intrauterina. Na SC, *T. pallidum* por meio da corrente sanguínea de uma gestante infectada e não tratada, ou inadequadamente tratada, até a circulação do feto, dispersando-se para quase todos os órgãos, dos quais, os mais envolvidos são ossos, fígado, pâncreas, intestino, rins e baço (YALLEY *et al.*, 2022).

A transmissão não ocorre pelo leite materno, entretanto, se a mãe tiver uma lesão sífilítica no complexo aréolo mamilar, o bebê pode ser infectado (KOLLMANN; DOBSON, 2016). A probabilidade de o feto ser contaminado é maior nas primeiras gestações, embasada na lei de Kassowitz: quanto maior a quantidade de gestações na grávida infectada menor vai se tornando o risco do conceito ser infectado (AMORIM, *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas dependem da reação inflamatória nos órgãos que foram afetados. Sua gravidade pode variar desde alterações laboratoriais ou radiográficas, isoladamente, até manifestações fulminantes de múltiplos órgãos. Quando o tratamento não é realizado de forma adequada e oportuna, a doença pode se manifestar com repercussões mais graves (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999).

A mortalidade fetal está diretamente relacionada à resposta inflamatória, intensidade da infecção e diminuição do fluxo sanguíneo placentário. Aproximadamente 60 a 90% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, portanto o diagnóstico depende da história materna, critérios clínicos, sorológicos, radiográficos e da microscopia direta (BRASIL, 2022). A Figura 6 reporta a transmissão sexual e vertical da sífilis.

3.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.5.1 Sífilis Adquirida

A sífilis precoce caracteriza a sífilis ativa, que pode ser transmitida sexualmente, apresentando as fases primárias, secundárias e latentes precoces. Ela é chamada de “grande simuladora” por apresentar formas e intensidades variadas de pessoa para pessoa (PEELING; HOOK, 2006).

A fase primária da doença caracteriza-se por apresentar uma única úlcera (cancro) ou várias lesões nos órgãos genitais, ou em outras partes do corpo que sejam envolvidas no ato sexual, associada a linfadenopatia regional indolor, que surge três semanas após a infecção. As lesões e os gânglios desaparecem mesmo sem tratamento. As manifestações secundárias surgem 6 a 8 semanas após a fase primária, podendo ser: febre; dor de cabeça; erupção maculopapular no flanco, ombros, braço, tórax ou costas e geralmente envolve as palmas das mãos e solas dos pés. Os sinais e sintomas vão regredindo e os pacientes entram na fase de latência precoce, até um ano de evolução da doença, e tardia, após um ano (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Pesquisa observou que de 15 a 40% dos indivíduos não tratados terão a sífilis terciária, que pode apresentar alterações cardíacas ou neurológicas destrutivas, lesões cutâneas ou viscerais graves, ou envolvimento ósseo. A neurosífilis é descrita como uma manifestação tardia, mas pode acontecer na infecção inicial, podendo ser assintomática, meningite crônica ou síndromes meningovasculares que simulam o acidente vascular cerebral. Ademais, as manifestações neurológicas da sífilis terciária chamada de *tabes dorsalis* e *paresia geral*, se caracterizam por uma demência progressiva que simulam uma variedade de síndromes psicóticas (RADOLF *et al.*, 2016).

3.5.2 Sífilis congênita precoce

A sífilis congênita precoce é definida como manifestações clínicas que aparecem antes dos dois anos de idade (BRASIL, 2005). Nos bebês que não são tratados ao nascer, geralmente os sintomas surgem entre cinco semanas a três meses de idade. Entre 60 a 90%

dos recém-nascidos vivos com SC não apresentam sintomas ao nascer (BOWEN *et al.*, 2015; GUERRA; VALDÉS, 2020). A presença de sinais e sintomas da doença ao nascer depende do momento da infecção intrauterina e do tratamento (ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018). Os sintomas mais prevalentes nos bebês sintomáticos são: hepatomegalia, icterícia, secreção ou fungor nasal, lesões de pele, adenopatia generalizada, alterações ósseas (RAWSTRON; HAWKES, 2012; BOWEN *et al.*, 2015).

A placenta de bebês com SC geralmente é grande, espessa e pálida. O cordão umbilical pode apresentar funisite necrosante, em que o cordão fica edemaciado com listas espirais de cor vermelha e azul clara, alternando com listas branca calcária, os quais são locais de necrose parecidos com abscessos na geleia de Wharton, centrados ao redor dos vasos umbilicais (SEONG *et al.*, 2021).

A hepatomegalia acontece em quase todos os bebês com SC (LAGO; VACCARI; FIORI, 2013; KOLLMANN; DOBSON, 2016). Ela pode não estar associada a esplenomegalia e, se presente na ultrassonografia fetal, pode indicar que houve falha terapêutica no tratamento da mãe para prevenção da infecção no feto. A hepatomegalia pode estar relacionada à icterícia e colestase e se for realizada a biópsia hepática as espiroquetas podem ser observadas (HOLLIER *et al.*, 2001).

A rinite geralmente surge na primeira semana depois do nascimento, pode ser a primeira manifestação da doença sendo pouco comum após o terceiro mês. A secreção nasal é branca ou sanguinolenta, devido à erosão da mucosa. Se for purulenta existe associação com infecção bacteriana secundária. Essa secreção nasal é muito contagiosa por conter espiroquetas que podem transmitir a infecção por contato direto (KOLLMANN; DOBSON, 2016).

As lesões de pele aparecem de uma a duas semanas após a rinite e desaparecem em uma a três semanas, acompanhadas de descamação e formação de crostas. Quando começam a desaparecer, tornam-se vermelhas escuras ou acobreadas, podendo a pigmentação persistir. Tem característica maculopapular que consiste em pequenas manchas inicialmente vermelhas ou rosadas. Elas podem surgir em qualquer lugar, mas são mais frequentes nas costas, nádegas, parte posterior das coxas, palmas das mãos e plantas dos pés. Quando estão presentes ao nascer, a erupção cutânea pode ser amplamente disseminada e bolhosa, chamada de pênfigo sífilítico (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Outras lesões cutâneas menos frequentes são: fissuras que surgem ao redor dos lábios, narinas e ânus, sangram com facilidade e cicatrizam; manchas mucosas, em qualquer membrana mucosa, geralmente na boca e na genitália; e condiloma lata, lesões planas, idênticas a verrugas, em volta da boca, narinas, ânus e outras áreas da pele onde tem umidade ou fricção. Todas as lesões de pele são contagiosas e podem transmitir infecção por contato direto (LIN; EDER; BEAN, 2018; ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018). A adenopatia

generalizada é indolor e, se epitroclear, é muito sugestiva de SC (KOLLMANN; DOBSON, 2016).

Ainda, pode manifestar-se de outras formas por meio de uma hidropisia fetal não imune e febre, podendo ser mais comum em bebês de mães com VDRL negativo no parto, contaminadas no final da gravidez (THEAN; MOORE; NOURSE, 2022). Ademais, podem estar associadas a miocardite, pneumonia e sepse a qual pode acompanhar infecção por outras bactérias, como *Escherichia coli*, *Yersinia* e estreptococos do grupo B. Perda de sobrancelhas, coriorretinite, uveíte, catarata, glaucoma e cancro da pálpebra (KOLLMANN; DOBSON, 2016). Sangramento retal devido a ileíte, enterocolite necrosante ou má absorção (LIN; EDER; BEAN, 2018). Síndrome nefrótica mediada por complexo imunológico, responsiva à penicilina (QI; Fiset; PILOZZI-EDMONDS, 2021). Alterações pulmonares atualmente se apresentam, mais frequentes, como infiltrado difuso em ambos os pulmões. A pneumonia alba, opacificação completa de ambos os pulmões, era comum antes da penicilina (KOLLMANN; DOBSON, 2016).

As alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) podem ser assintomáticas ou sintomáticas. As assintomáticas ocorrem em 40% dos bebês que apresentam sintomas da doença associados ou não a alterações laboratoriais e radiográficas. A ocorrência é rara em bebês que não apresentam essas alterações sendo o diagnóstico realizado por meio de alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) (WALKER *et al.*, 2019; PATEL, 2021). O envolvimento sintomático do SNC é pouco comum desde que iniciada a terapia com penicilina, mas pode ocorrer em bebês não tratados ao nascer (ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018).

A sífilis sintomática do SNC pode ser a leptomeningite sífilítica aguda que ocorre no primeiro ano de vida, mais frequente entre três e seis meses. As manifestações clínicas são vômitos, abaulamento da fontanela, aumento do perímetro cefálico e afastamento das suturas cranianas, sugerindo uma meningite de qualquer etiologia. Entretanto, as alterações do LCR sugerem uma meningite asséptica com predominância de células mononucleares, aumento modesto de proteínas e glicose normal. O tratamento com penicilina é bastante eficaz e caso o bebê tenha febre deve ser considerada uma meningite asséptica inexplicável (KOLLMANN; DOBSON, 2016; ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018).

Também pode acontecer a sífilis meningovascular crônica, no final do primeiro ano. As manifestações clínicas são sinais de hidrocefalia progressiva, edema de papila, atrofia óptica, paralisia de nervos cranianos, regressão do desenvolvimento neurológico e convulsões (ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018). Ademais, pode ocorrer a endarterite sífilítica com infarto cerebral no segundo ano de vida e, devido alterações na glândula pituitária, eles podem evoluir com hipoglicemia persistente ou *diabetes insipidus* (KIM *et al.*, 2017; MEHTA; BRAR, 2019).

As alterações radiológicas são manifestações comuns da SC precoce, acontecendo em 60 a 80% dos casos e podendo ser a única alteração em bebê (MOYER *et al.*, 1998; KIM; KIM, 2017). Geralmente estão presentes ao nascimento, mas podem aparecer nas primeiras semanas de vida, associadas a pseudoparalisia de Parrot secundária a periostite dolorosa. As lesões ósseas são bilaterais, simétricas e polioestóticas. Os ossos mais envolvidos são o fêmur, o úmero e a tíbia. As alterações ósseas mais encontradas são: bandas metafisárias que podem ocorrer em outras doenças; desmineralização e destruição óssea da porção média da metáfise proximal da tíbia, chamado de sinal de Wimberger, que pode também estar presente no hiperparatireoidismo neonatal e na osteomielite; metáfise em dente de serra; periostite diafisária, pode ser encontrada no trauma não acidental e locais com aumento de densidade e rarefação com aparência comida por traças (PEREIRA *et al.*, 2017; HUSSEIN *et al.*, 2021).

Em relação às alterações laboratoriais, a anemia hemolítica no período neonatal com teste de coombs negativo é característica da SC e pode permanecer por semanas. A hemólise é acompanhada por crioglobulinemia, formação de complexos imunes e macroglobulinemia, trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose (LASCARI; DIAMOND; NOLAN, 1976; KOLLMANN; DOBSON, 2016). Dos testes de função hepática alterados, os mais frequentes são o aumento das aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina direta (HOLLIER *et al.*, 2001; LAGO; VACCARI; FIORI, 2013).

Sobre alterações líquóricas, o VDRL reativo pode ser falso positivo pela presença de anticorpos maternos não treponêmicos, que atravessam a placenta e passam para o LCR fetal, ou pela contaminação do LCR em punção lombar traumática, e falsos negativos podem acontecer (PATEL, 2021). Ainda, o aumento de células no LCR variando de acordo com a idade gestacional e pós-natal, até >25 nos leucócitos/microl RN e após >5 é considerado alterado (CDC, 2018; PATEL, 2021). Além disso, a proteína varia de >45 mg/dL até 150 mg/dL, ou 170 mg/dL, em bebês prematuros, após um mês de idade, é definida como ≥45 mg/dL. Entretanto, nenhum desses achados são sensíveis ou específicos (MICHELOW *et al.*, 2002; PATEL, 2021).

O exame da reação em cadeia da polimerase (PCR) específica para o DNA de *T. pallidum* não está disponível amplamente, mas é melhor para o diagnóstico definitivo de neurosífilis congênita (MICHELOW *et al.*, 2002).

3.5.3 Sífilis congênita tardia

A sífilis congênita tardia é definida como achados clínicos com início após os dois anos de idade e surgem em cerca de 40% dos RN nascidos de mães com sífilis não tratada na

gestação (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999). Esses achados estão relacionados a cicatrizes ou inflamação persistente da infecção precoce e são marcados pela presença de gomas em vários tecidos. Muitas alterações tardias são prevenidas tratando mães adequadamente na gestação ou o bebê nos primeiros três meses de vida. Entretanto, ceratite, tibia em lâmina de sabre podem acontecer ou evoluir a despeito da terapia apropriada (IOANNOU; HENNEBERG, R.; HENNEBERG, M., 2018; JAAN; RAJNIK, 2023).

Na face pode surgir a fronte olímpica, nariz em sela, maxilar curto, mandíbula protuberante. As alterações oftalmológicas são ceratite intersticial bilateral, glaucoma secundário, cicatrizes na córnea, atrofia óptica (ROWE; NEWBERRY; JNAH, 2018). A perda auditiva neurossensorial frequentemente se desenvolve de maneira súbita entre 8 e 10 anos de idade, geralmente associada a ceratite intersticial. Pode responder à terapia com uso de corticóide por tempo prolongado (BESEN *et al.*, 2021).

Na orofaringe os dentes de Hutchinson, ocorre mais frequentemente nos incisivos centrais, os tornam hipoplásicos, entalhados e amplamente espaçados, visíveis antes da erupção nas radiografias dentárias. Molares em amora pelo mau desenvolvimento das cúspides dos primeiros molares e perfuração do palato duro, são praticamente patognomônicos para SC. As ragádes são fissuras periorais ou aglomerados de cicatrizes ao redor da boca e as gomas representam uma resposta inflamatória granulomatosa às espiroquetas na pele ou mucosas (EDER; BEAN, 2018).

As alterações ósseas são a tibia em lâmina de sabre, arqueamento da parte média, sinal de Higoumenakis, alargamento da porção esternoclavicular da clavícula, articulações de Clutton, artrite indolor nas articulações dos joelhos pouco comum em outros locais e escápula escafoide (MOREIRA-SILVA *et al.*, 2009). Em relação ao SNC, pode ocorrer atraso no desenvolvimento, comprometimento intelectual, hidrocefalia, crises convulsivas, paralisia dos nervos, atrofia do nervo óptico, paresia juvenil (MICHELOW *et al.*, 2002).

3.6 FÍGADO

3.6.1 Anatomia e Histologia

O fígado é considerado o maior órgão do sistema digestório, pesando de 1200 a 1800g, e centraliza o metabolismo humano. Ele é intraperitoneal, ocupa a maior parte do quadrante superior direito do abdômen, dividido em dois grandes lobos e de tonalidade marrom (fig. 6) (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012; WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).

A margem superior direita do fígado se encontra no 5º espaço intercostal, se projeta no diafragma e acompanha as incursões respiratórias. O lobo esquerdo é um pouco mais profundo, encontra-se na 5ª costela e estende-se até o quadrante superior esquerdo do abdômen, aproximadamente até a linha medioclavicular esquerda, e posiciona-se em frente ao estômago. A margem inferior do fígado é envolvida pelo arco costal, até a linha medioclavicular direita (WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).



Figura 6 - Localização do fígado

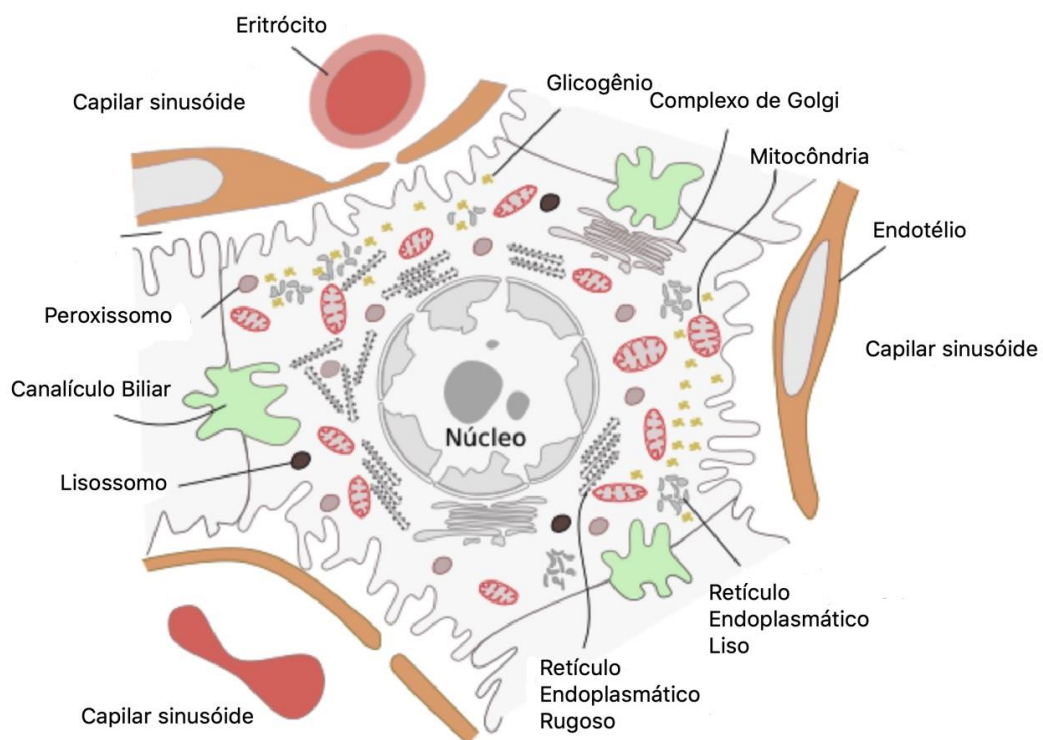
Fonte: <https://pt.dreamstime.com/ilustra%C3%A7%C3%A3o-d-da-anatomia-do-f%C3%ADgado-corpo-humano-image105867830>

A estrutura histológica do fígado apresenta em seus vértices os espaços porta, nos quais se localizam os ramos terminais da tríade portal (veia porta, ducto biliar e artéria hepática). Na parte central de cada lóbulo hepático clássico situa-se uma veia centrolobular, que recebe o sangue proveniente dos vasos sanguíneos das tríades portais situados nos espaços porta, depois de ter atravessado as células do fígado (hepatócitos), após, conduzido para as veias sublobulares e seguindo para as veias hepáticas (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012).

Os hepatócitos são células epiteliais ligadas por junções intercelulares que possuem domínios de membrana plasmática: o domínio voltado para os sinusóides com microvilos em

sua superfície e o domínio representado pelos canalículos biliares. Cada célula hepática tem o retículo endoplasmático liso e retículo endoplasmático granular em grande quantidade, refletindo suas funções biossintéticas, também com muitas mitocôndrias e os peroxissomas (fig. 7) (LOWE; JAMES, 2016).

O glicogênio é guardado no citosol. O espaço de Disse separa as células hepáticas de uma camada descontínua de células endoteliais que cobrem os sinusóides. As células de Kupffer também revestem os sinusóides (LOWE; JAMES, 2016; WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).



Point X like

Figura 7 - Hepatócito

Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unifal-mg.edu.br%2Fhistologiainterativa%2Festruturas-anexas-do-sistema-digestorio>

A artéria hepática própria nutre o fígado, é continuação da artéria hepática comum, tem origem na artéria gástrica direita, se abre no ligamento hepatoduodenal juntamente com a veia porta do fígado e o ducto colédoco, em direção à porta do órgão, onde a artéria hepática própria se divide em um ramo direito e um ramo esquerdo para nutrir as duas partes funcionais do fígado (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012).

O fígado apresenta um sistema venoso aferente e outro eferente. No aferente, a veia porta leva o sangue rico em nutrientes que vem dos órgãos abdominais como estômago,

intestinos, pâncreas e baço. No eferente, as três veias hepáticas levam o sangue para a veia cava inferior. Ressalta-se que o sangue corre no sentido do centro do lóbulo hepático clássico e, desse modo, no sentido oposto ao da bile, que é levada por entre as células hepáticas em direção ao contorno dos lóbulos, onde penetra nos ductos biliares intra-hepáticos, nos espaços porta (WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).

3.6.2 Fisiologia

O fígado é órgão central do metabolismo e armazena nutrientes como gordura, glicogênio, aminoácidos, metais, vitaminas, entre outros. Elimina e detoxifica substâncias tóxicas; produz bile, proteínas plasmáticas, como fatores hematopoiéticos de coagulação e albumina, e fatores de crescimento; age na defesa imunológica; degrada eritrócitos; e tem função hematopoiética no período fetal (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012).

O fígado recebe nutrientes que são absorvidos nos intestinos, levando, principalmente por meio da veia porta glicose, aminoácidos, ácidos graxos e vitaminas. Dentre esses nutrientes os lipídios são transportados pelo sistema linfático, como lipoproteínas, com o ciclo da ureia acontecendo exclusivamente no fígado. A glicose é convertida em glicogênio, como também a vitamina A, vitamina B12, ácido fólico, o ferro e o cobre, que ficam retidos em seu interior (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012; GUYTON; HALL, 2017).

Muitas proteínas plasmáticas são sintetizadas a partir dos aminoácidos, como a albumina, fatores de coagulação sanguínea, hormônios e seus precursores, além de, proteínas do sistema complemento que fazem parte da imunidade inata. As lipoproteínas absorvidas no intestino são transformadas no fígado para que elas sejam usadas pelos tecidos do corpo, além de ser o local central da produção de colesterol, que é formado dependendo do suprimento de alimentos. O colesterol é produzido no fígado e transformado em ácidos biliares, os quais têm muitas funções, sendo o principal elemento da bile. Depois da liberação nas vias biliares, a bile é guardada na vesícula biliar e no momento da alimentação ela é lançada no lúmen intestinal, permitindo que o colesterol seja disponibilizado para o corpo, como também ajudando na digestão das gorduras (GUYTON; HALL, 2017).

O fígado é o segundo grande órgão excretor, perdendo apenas para o rim. Substâncias endógenas, como a bilirrubina, ou exógenas, como medicamentos, são detoxificados e eliminados pela bile no lúmen intestinal, ou vão diretamente para o sangue e serão excretadas pelo rim. O fígado e o baço, em condições normais, são responsáveis pela formação de células sanguíneas no período do desenvolvimento fetal. Entretanto, em determinadas situações, ele pode assumir a formação e a degradação de células sanguíneas. Por exemplo, nos casos que necessite de uma renovação de hemácias, ele pode ajudar tanto na

degradação como também, se ocorrer uma deficiência da medula óssea, na hematopoiese (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012).

O fígado executa variadas funções as quais estão inter-relacionadas como a de armazenar, produzir e excretar. O fluxo sanguíneo é alto: da veia porta para o fígado é de quase 1050mL/min, 300mL/min penetra no fígado através da artéria hepática, que corresponde a 27% do débito cardíaco. Sua resistência ao fluxo sanguíneo é baixa, ocorrendo uma queda de pressão em uma média de 9mmHg para a veia porta e para a veia cava uma média de pressão de 0mm Hg. Na cirrose, desenvolvimento de tecido fibroso no fígado ou formação de coágulos de sangue na veia porta, esse fluxo sanguíneo através do fígado pode se tornar difícil. A resistência vascular aumentada no fígado pode levar a um aumento da pressão capilar na circulação esplênica, provocando perda significativa de líquido dos capilares do trato intestinal, ascite e possível morte do paciente (GUYTON; HALL, 2017).

O Fluxo Linfático do Fígado, como o sanguíneo, é muito elevado devido aos poros sinusoidais serem mais permeáveis que dos capilares, deixando que quantidades maiores de proteína e líquido passem para os espaços de Disse (espaços teciduais estreitos entre as células hepáticas e as células endoteliais). O responsável por drenar esses espaços é o sistema linfático. A concentração de proteína na linfa do fígado é de quase 6g/dl, pouco menor que a concentração da proteína plasmática. Quando acontece um aumento da pressão hepática devido a cirrose ou insuficiência cardíaca congestiva, provoca aumento correspondente no fluxo de linfa hepática. Quando ocorre o aumento de pressão na veia cava de 0 para 15 mmHg pode aumentar o fluxo linfático do fígado em até 20 vezes da taxa normal. Na cirrose, o aumento da linfa pode exsudar para a superfície externa do fígado, indo para a cavidade abdominal, provocando ascite (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012; GUYTON; HALL, 2017).

O fígado executa as seguintes funções no metabolismo dos carboidratos: guarda grandes quantidades de glicogênio, transforma a galactose e frutose em glicose, age como principal local da gliconeogênese e fabrica produtos intermediários do metabolismo de carboidratos. Conserva a concentração sanguínea de glicose normal, uma das principais funções do fígado, mas pode também retirar o excesso de glicose do sangue e armazenar como glicogênio. Se as taxas de glicose no sangue começam a diminuir, o fígado transforma o glicogênio em glicose. Quando os níveis de glicose sanguínea reduzem abaixo da normalidade, ele transforma aminoácidos e glicerol em glicose, por meio da gliconeogênese, para manter a concentração de glicose normal no sangue (SILVA; FERREIRA; CARVALHO, 2012; GUYTON; HALL, 2017).

Muitas células do organismo metabolizam os lipídios, entretanto alguns aspectos deste metabolismo acontecem principalmente no fígado. A betaoxidação de lipídios em acetilcoenzima A (acetil-CoA) acontece velozmente no fígado. O excesso de acetil-CoA é

transformado em ácido acetoacético, que pode ser levado para outros tecidos onde a acetil-CoA é reconvertida e usada como energia. O fígado também produz muito colesterol, fosfolipídios e a maioria das lipoproteínas. Quase 80% do colesterol produzido no fígado é transformado em sais biliares e os 20% restante são levados pelas lipoproteínas para os tecidos do organismo. Os fosfolipídios são também transportados no sangue pelas lipoproteínas. O colesterol e os fosfolipídios são utilizados por diversas células do organismo para formar membranas e estruturas intracelulares. Também quase toda produção de lipídeo a partir dos carboidratos e proteínas ocorre no fígado. Essa gordura sintetizada desse modo é levada pelas lipoproteínas para serem armazenadas no tecido adiposo (WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).

Outras funções metabólicas do fígado são o armazenamento de vitaminas e ferro. Ele armazena vitamina D para prevenir uma deficiência por quase 4 meses, vitamina A, por cerca de 10 meses, e vitamina B12, por 1 ano. Se o ferro estiver em excesso nos líquidos do organismo, ele se ajusta com a proteína apoferritina para desenvolver a ferritina, assim é guardado nos hepatócitos (WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).

O fígado também produz as seguintes substâncias necessárias para a coagulação: protrombina, fibrinogênio, globulina aceleradora e fator VII. Assim, as lesões do fígado podem levar a anormalidades na coagulação do sangue. Ele também desintoxica e elimina vários medicamentos e hormônios, como o estrogênio, o cortisol e a aldosterona. A disfunção hepática pode levar ao acúmulo de medicamentos e hormônios no organismo (GUYTON; HALL, 2017).

3.7 BAÇO

3.7.1 Anatomia

O baço localiza-se dentro da cavidade peritoneal, no quadrante superior esquerdo do abdome, abaixo do hemidiafragma esquerdo adjacente as costelas inferiores ao estômago, à flexura esplênica do colón e ao rim esquerdo, e seu hilo fica próximo a cauda pancreática. Sua localização próxima a essas estruturas e seus elementos vasculares ajudam na filtração do sangue (fig. 8) (GUYTON; HALL, 2017). É um órgão altamente vascular que participa da homeostase hematológica e imunológica.

A artéria esplênica é um ramo do tronco celíaco que fornece sangue arterial ao baço com pouco fluxo colateral. Ela passa pela parte superior do pâncreas em direção ao baço, ramificando para formar até seis artérias principais antes de penetrar no baço. A veia esplênica se junta à veia mesentérica superior formando a veia porta. Sua vascularização,

localização e funções tornam esse órgão suscetível a muitas condições, podendo dificultar a avaliação e tratamento (WASCHKE; BÖCKERS; PAULSEN, 2018).

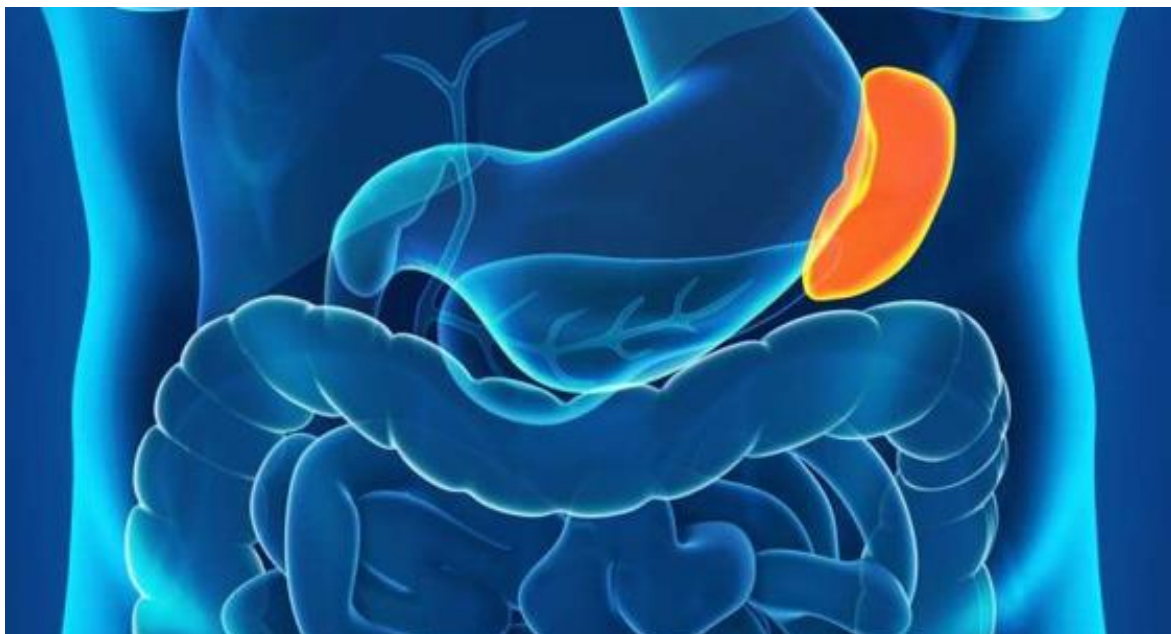


Figura 8 - Localização do baço

Fonte: <https://agora.resposta.net/baco-anatomia-funcao-e-doenca/>.

3.7.2 Funções

Órgão hematopoiético, como a medula óssea, gânglios linfáticos e fígado, produz os elementos do sangue. Na vida fetal e extrauterina, é capaz de produzir os elementos dos sistemas eritróide, mielóide, megacariocítico, linfóide e reticuloendotelial. Em determinadas doenças, como a talassemia beta maior, mielofibrose primária e fibroses hepáticas, pode se tornar o local de hematopoiese extramedular (GUYTON; HALL, 2017). A polpa branca corresponde a, até, 5% do tecido linfóide do corpo. Quando corpos estranhos estão na circulação, o baço é fundamental para fornecer ambiente apto a reposta imunológica. Portanto, na ausência do baço, a produção de anticorpos pode reduzir drasticamente (HOSEA *et al.*, 1981; LI; KABEER, 2020). A polpa vermelha é o maior componente do baço, formada por hemácias que circundam os cordões endoteliais de Billroth e os sinusóides esplênicos interdigitados, cobertos por macrófagos. Devido às características anatômicas dos vasos sanguíneos, as hemácias estão mais concentradas nas artérias esplênicas terminais, à medida que o plasma, quando tem material antigênico, é afastado para a polpa branca (GUYTON; HALL, 2017).

Os sinusóides são capilares sanguíneos de lúmen dilatado e irregular com paredes muito delgadas e apresentam interrupções, que auxiliam a passagem de líquido e células através

da parede. Nos sinusóides do baço, os macrófagos cobrem os espaços vasculares. Eles são componentes primordiais do sistema imunológico na apresentação de antígenos aos linfócitos na polpa branca, também na destruição de bactérias cobertas de anticorpos ou de células hematopoiéticas. Se glóbulos vermelhos são esmagados através desses sinusóides, os macrófagos ao redor retiram os glóbulos vermelhos envelhecidos, destruídos, ou reforma eritrócitos com membranas anormais (GUYTON; HALL, 2017). O baço é também um depósito de plaquetas. Em torno de 30% das plaquetas circulantes são transitoriamente sequestradas no baço normal (ÖZCAN; ŞAYLI; KOŞAN-ÇULHA, 2013).

3.8 MARCADORES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS E IMAGEM

Os marcadores bioquímicos hepáticos possuem a função de analisar o estado funcional dos hepatócitos, a permeabilidade biliar, o sistema reticuloendotelial e o leito vascular do fígado. Avaliam a lesão hepatocelular, necrose, colestase, síntese de proteínas, capacidade de captação, conjugação e excreção de ânions orgânicos, metabolização de drogas, regeneração hepática, respostas imunes às infecções, autoimunidade (PORTA; KODA, 2011).

Para uma melhor sensibilidade e especificidade, esses exames precisam ser avaliados em conjunto. Para interpretá-los é necessário utilizar dados clínicos, epidemiológicos, radiológicos, morfológicos e etiológicos. São divididos em seis categorias: a primeira são os testes de atividade bioquímica, enzimas que medem a lesão hepatocelular, alanina aminotransferase (TGP ou ALT), a aspartato aminotransferase (TGO ou AST), a desidrogenase láctica (DHL); testes que medem o fluxo biliar ou colestase como a gama-glutamil transferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA), a 5-nucleotidase (5-NT); bilirrubinas totais e frações, ácidos biliares; e análise de ácidos biliares na urina e bile (GREEM; FLAMM, 2002).

A segunda categoria são os testes que medem a capacidade de síntese do fígado, como: albumina sérica e outras proteínas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (PTT), fator V, fator VII, estudos de aminoácidos na urina e plasma, amônia sérica, colesterol, triglicérides e lipoproteínas. A terceira são os testes que medem o estado hemodinâmico do fígado, funções celulares como captação, conjugação, transporte e depósito; as funções metabólicas com o metabolismo de nutrientes, detoxificação de drogas e excreção de várias substâncias. A quarta, os testes genéticos para doenças com envolvimento hepático. A quinta, estudos sorológicos, PCR e DNA para diagnóstico de doenças virais. Por fim, a sexta, estudos de imagem para avaliar o estado anatômico do

fígado, que incluem: ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética (GREEM; FLAMM, 2002).

Esses marcadores bioquímicos hepáticos são chamados erroneamente de “testes de função hepática”, porque não refletem precisamente a função do fígado, podendo ser normais em pacientes com doença hepática avançada ou estarem alterados em doenças não relacionadas ao fígado (WAEELT *et al.*, 2021; REUTEMANN; GORDON, 2023).

Na suspeita de doença hepática e/ou hipertensão portal, busca-se sinais clínicos de icterícia, hepatomegalia, borda hepática firme, ascite e/ou angioma em aranha. Testes de função hepática alterados e imagens abdominais anormais auxiliam na identificação de doença hepática associada ou não a esplenomegalia. Em alguns casos é necessária a realização de biópsia hepática para identificar a causa específica da doença do fígado (NG *et al.*, 2016).

3.8.1 Marcadores de lesão hepática

As enzimas hepáticas avaliam a atividade bioquímica relacionada ao dano na membrana do hepatócito (hepatite) ou dos ductos hepáticos, que provoca o extravasamento dessas enzimas para o soro, ambos podem ocorrer na hepatite sífilítica. O aumento da concentração sérica acontece poucas horas após a lesão do fígado. Os testes enzimáticos podem ser classificados em dois grupos: enzimas cuja elevação reflete dano generalizado dos hepatócitos às aminotransferases e enzimas cuja elevação reflete principalmente as lesões caniculares e colestase que são a Fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase ou gamaglutamiltranspeptidase (GGT) (PORTA; KODA, 2011; NEWSOME *et al.*, 2018).

3.8.1.1 Aminotransferases (ALT e AST)

As aminotransferases são enzimas intracelulares e suas elevações são as anormalidades mais frequentemente encontradas nos exames de sangue do fígado, mas também estão presentes em outros tecidos. Alanina aminotransferase (ALT) era denominada anteriormente como transaminase glutâmico pirúvica (TGP), sendo a mais específica da hepatite. Está presente em baixas concentrações em tecidos não hepáticos, e o aumento não relacionado ao fígado é raro. Entretanto, a Aspartato aminotransferase (AST), denominada anteriormente como transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO), é encontrada, em ordem decrescente de concentração, no fígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões, leucócitos e eritrócitos (PORTA; KODA, 2011).

Quando ocorre uma relação AST/ALT maior que 5 e se a ALT é normal ou pouco aumentada sugere lesão em tecidos que não seja o fígado como hemólise, atividade física vigorosa, doença do músculo cardíaco. As aminotransferases maior que 1000 UI/L ocorre em

doenças com grande lesão hepatocelular como lesão isquêmica hepática, hepatites virais, induzida por toxinas ou drogas. Entretanto, podem estar normais em pacientes com cirrose hepática (PORTA; KODA, 2011).

Portanto, o aumento isolado da AST pode não caracterizar hepatite. Ademais, ALT e AST não conferem informação confiável sobre o prognóstico, porque apresentam uma relação limitada com a gravidade ou a extensão da lesão celular. Apesar da ALT ser considerada um indicador mais característico da hepatite, a concentração de AST pode ser mais sensível em alguns casos de hepatite autoimune (KIM *et al.*, 2017).

Em crianças, a medição da creatina quinase pode ajudar a determinar se um aumento isolado na ALT ou AST é devido a uma doença muscular esquelética subjacente, como a distrofia muscular (KIM *et al.*, 2017). As taxas de ALT são normalmente mais elevadas nas crianças do sexo masculino, e variam diretamente com o índice de massa corporal e em menor grau com os níveis de lipídios séricos e idade (fig. 14) (PORTA; KODA, 2011).

Essas enzimas catalisam a transferência dos grupos alfa-amino da alanina e do aspartato, respectivamente, para o grupo alfa-ceto do cetoglutarato, o que resulta na formação de piruvato e oxaloacetato (BUSSLER *et al.*, 2018; LAI *et al.*, 2020). Liu *et al.* (2014) demonstram que as taxas de ALT correlacionam-se com o grau de gordura abdominal. Bussler *et al.* (2018) sugeriram que os valores de corte devem ser ajustados para sexo e índice de massa corporal, não pela idade (quadro 1 e 2).

Quadro 1 - Valores de normalidade de AST em crianças

IDADE	MASC	FEM
1-7 dias	26-98	20-93
8-30 dias	16-67	20-69
1-6 meses	16-62	16-61
7-12 meses	16-52	16-60
1-3 anos	16-57	16-57
4-6 anos	10-47	10-47

Fonte: laboratório da maternidade Santa Isabel no estado de Sergipe. NIH. Disponível em: www.cc.nih.gov/cc/pedweb/pedsstaff/pedlab.html. Acesso em: 10 out. 2023.

Quadro 2 - Valores de normalidade de ALT em crianças

IDADE	MASC	FEM
1-30 dias	20-54	21-54
1-6 meses	26-55	26-61
7-12 meses	26-59	26-55
1-3 anos	19-59	24-59
4-11 anos	24-49	24-59

Fonte: laboratório da maternidade Santa Isabel no estado de Sergipe. NIH. Disponível em: www.cc.nih.gov/cc/pedweb/pedsstaff/pedlab.html. Acesso em: 10 out. 2023.

3.8.1.2 Fosfatase Alcalina (FA)

A FA é produzida principalmente no fígado, pelo epitélio biliar, apresenta 4 subtipos a depender de sua localização: intestinal, placentário, células germinativas e fígado/osso/rim. Portanto, o aumento isolado pode não corresponder a uma lesão hepática. A importância principal dessa enzima é o reconhecimento da doença colestática. Cerca de 75% dos pacientes com colestase prolongada terão níveis de FA 4 a 5 vezes o valor superior de normalidade (NEWSOME *et al.*, 2018).

A função exata da FA não é conhecida, correspondendo a um grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de uma grande quantidade de ésteres de fosfato orgânico a um pH ótimo, tendo como resultado fosfatos inorgânicos e radicais orgânicos. Os padrões de normalidade são muito diversificados devido ao crescimento na infância, originado do influxo da isoenzima óssea para o sangue. As taxas séricas na criança podem ser até três vezes maiores do que em adultos saudáveis, com níveis máximos na infância e adolescência, correspondendo aos períodos de velocidade máxima de crescimento ósseo (fig. 9) (GREEN; SAMBROOK, 2020).

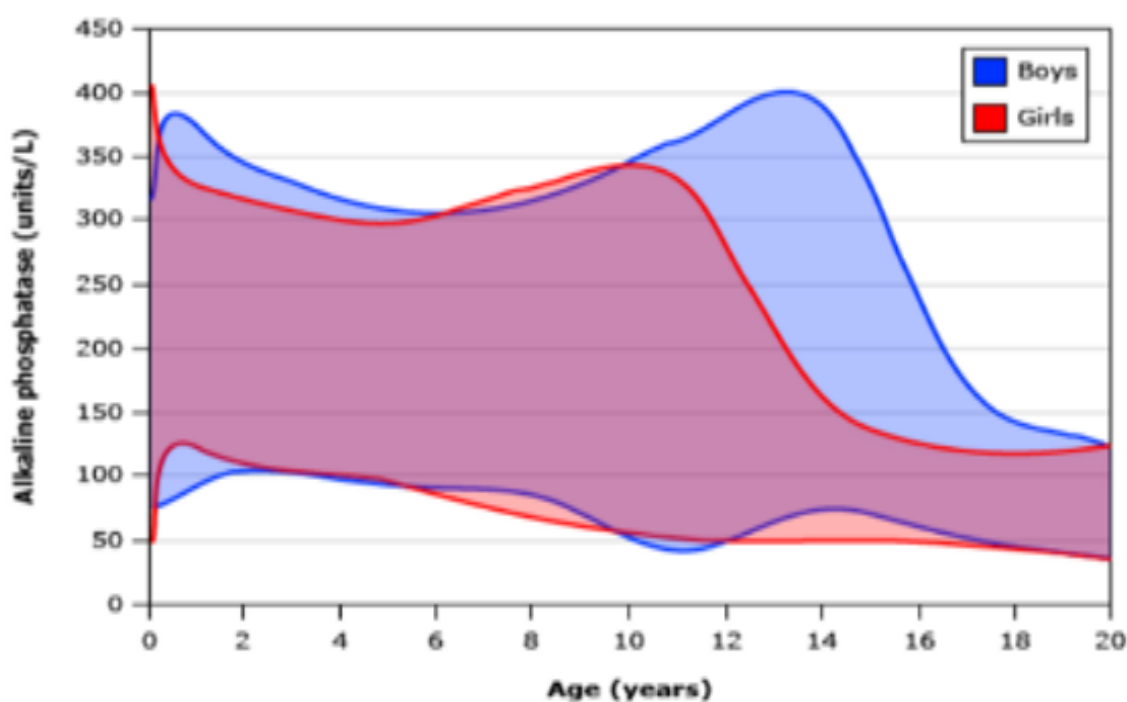


Figura 9 - Referência dos níveis de fosfatase alcalina em crianças e adolescentes.

Fonte: laboratório da maternidade Santa Isabel no estado de Sergipe/ NIH. Disponível em: www.cc.nih.gov/ccc/pedweb/pedsstaff/pedlab.html.

Quando a fosfatase alcalina estiver aumentada, pode-se realizar a eletroforese com os objetivos de separar as isoenzimas e saber se é proveniente do fígado ou de outros tecidos. Entretanto, na prática diária, uma fonte originária do fígado aumenta ao mesmo tempo que a GGT (POSEN; DOHERTY, 1981). Gestantes no terceiro trimestre apresentam taxas elevadas

de fosfatase alcalina devido a um influxo de fosfatase alcalina placentária no sangue. Pessoas do tipo sanguíneo O e B podem elevar a fosfatase alcalina após ingestão de gordura devido a um influxo de fosfatase alcalina intestinal. Alguns RN e crianças pequenas podem apresentar aumento transitório da fosfatase alcalina na ausência de doença óssea ou hepática diagnosticada (SUSSMAN, 1984).

Ademais, aumento da fosfatase alcalina foi observado em pacientes com diabetes mellitus. Elevação das taxas de FA acontecem em processos obstrutivos intra e/ou extra-hepáticos, também nas hepatites agudas e crônicas, nas doenças metabólicas, nos tumores sem comprometimento biliar e na insuficiência cardíaca congestiva (KOEHLER *et al.*, 2014). As causas mais frequentes de elevação isolada da FA numa população são sua relação com a deficiência de vitamina D e o aumento normal devido ao crescimento rápido que ocorre na infância. Em crianças prematuras ocorre alterações na relação cálcio/fósforo devido a osteopenia da prematuridade que também elevam as taxas de fosfatase alcalina isoladamente (NEWSOME *et al.*, 2018).

O padrão de lesão hepático pode ser caracterizado com base na proporção de ALT sérica/FA sérica. Quando o resultado desta relação for menor que 2 indica colestase e maior que 5 lesões hepatocelular e entre 2 e 5, lesão colestática mista (PORTA; KODA, 2011).

3.8.1.3 Gamaglutamiltranspeptidase (GGT)

A GGT é uma enzima ligada à membrana, encontrada em grande quantidade na superfície dos hepatócitos, células epiteliais biliares, rins, vesículas seminais, pâncreas, baço, coração e cérebro. Devido não estar presente nos ossos, pode ser útil para confirmar se a elevação da FA é de origem hepática e não óssea (POSEN; DOHERTY, 1981). A GGT está frequentemente aumentada na obesidade, doença pancreática, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e alcoolismo. Elevações da GGT também são encontradas em pacientes que usam fenitoína, barbitúricos, e em nutrição parenteral. As taxas de GGT também são utilizadas para auxiliar no diagnóstico de doença biliar em crianças, quando a FA não é um indicador confiável. Aumentos acentuados podem ser encontrados em atresia de vias biliares, cisto de colédoco, deficiência de alfa-1-antitripsina e colangite esclerosante (BUSSLER *et al.*, 2018).

Apesar da elevação da GGT apresentar baixa especificidade para doença hepática, é um dos melhores preditores de mortalidade por causa hepática (YEOMAN, 2021). Seus níveis variam de acordo com a idade e o sexo. Em RN e crianças de 6 a 9 meses de idade, as taxas são 5 a 8 vezes o limite normal de superioridade (Quadro 3). A GGT está aumentada em mais

de 90% dos casos de doença hepática primária, mas não tem grande valor no diagnóstico diferencial (PORTA; KODA, 2011).

Nas hepatites agudas por vírus, os valores de GGT raramente ultrapassam dez vezes o valor de normalidade, exceto nas formas colestáticas da doença. Nas hepatites crônicas, as elevações de GGT são discretas, enquanto, na cirrose hepática, os valores são muito variáveis e as elevações discretas podem ser a única informação para correlacionar com o diagnóstico. Quando a GTT está elevada e os demais testes bioquímicos hepáticos e FA normais não tem necessidade de investigar doença hepática (Quadro 3) (BUSSLER *et al.*, 2018; CABRERA-ABREU; GREEN, 2002).

Quadro 3 - Valores de referência da gamaglutamiltranspeptidase.

Idade	sexo	Percentil 2,6-97,5 % U/L
0-5 dias	M- F-	34-263
1-3 anos	M- F-	6-19
4- 6 anos	M- F-	10-22
7- 9 anos	M- F-	13-25
10-11 anos	M- F-	17-30 17-28

Fonte: laboratório da maternidade Santa Isabel no estado de Sergipe/ Adaptado de Lockitch *et al.*, 1988

M- Masculino
F- Feminino

3.8.2 Testes de metabolismo hepático

A bilirrubina é formada pela quebra da heme encontrada na hemoglobina, mioglobina e hemoproteínas (PORTA; KODA, 2011). Por meio da ação da biliverdina a bilirrubina é convertida em bilirrubina indireta (BI) que é não conjugada e lipossolúvel. A BI se liga à albumina, sendo transportada no plasma e rapidamente captada pelo hepatócito. Ela é transportada pelo retículo endoplasmático, onde é transformada por meio da ação da enzima uridina difosfatase glicuronosiltransferase (UGT) em compostos hidrossolúveis que 15% são monoglicuronatos e 85% diglicuronatos de bilirrubina direta (BD) (GUYTON; HALL, 2017).

Os monoglicuronatos e diglicuronatos de BD são transportados pela membrana canalicular para a bile, que necessita de muita energia, sendo uma das etapas mais suscetíveis de comprometimento quando existe lesão hepática. Quando a BD é excretada do hepatócito para o canalículo biliar, é transportada através da bile, pelas vias biliares, para o duodeno. Alterações em qualquer desses caminhos pode ocasionar icterícia, por aumento da BI devido a aumento da produção da bilirrubina, diminuição de sua captação, redução da conjugação pelos hepatócitos ou elevação da BD pela diminuição da sua excreção. A figura

10 mostra o metabolismo da bilirrubina e as principais etapas responsáveis pela elevação da bilirrubina (PORTA; KODA, 2011).

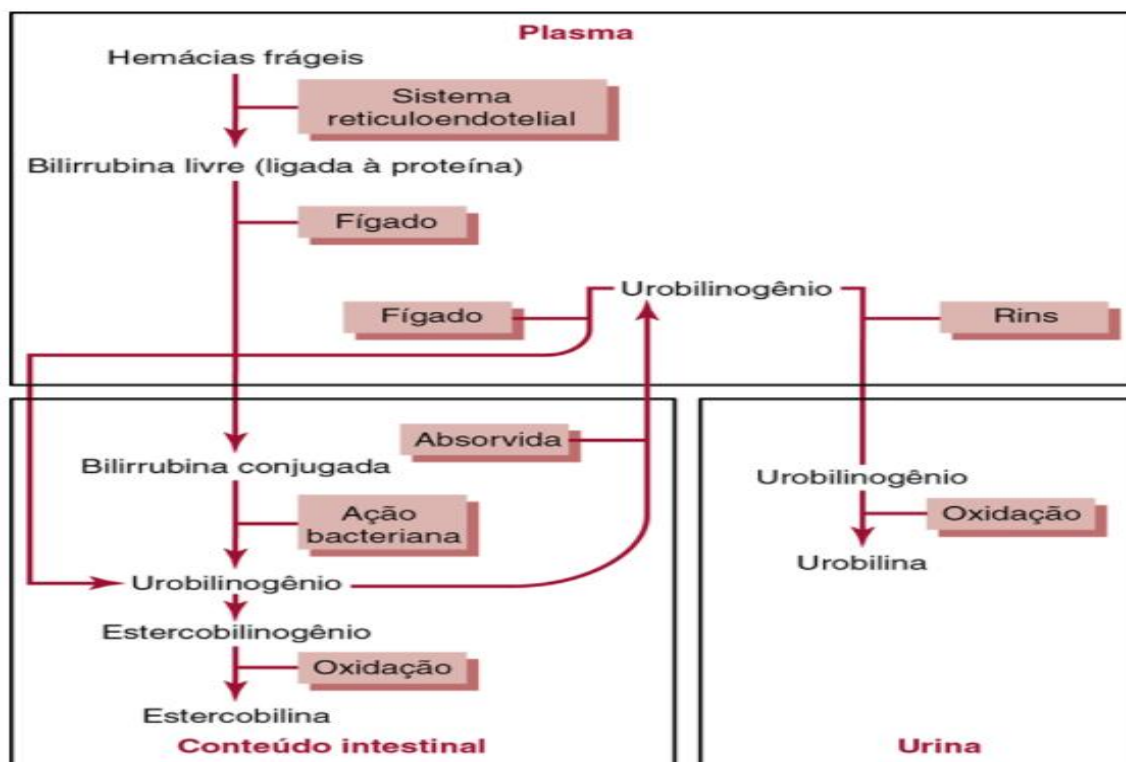


Figura 10 - Metabolismo da bilirrubina

Fonte: Guyton; Hall, 2017.

Aumentos da BI podem ser decorrentes de sua maior produção, diminuição da sua captação e/ou conjugação pelo hepatócito, e podem ser fisiológicos, no período neonatal. Entretanto, aumentos da BD correlacionam-se sempre com estados patológicos e traduzem doença parenquimatosa hepática ou obstrução do sistema biliar, ou seja, colestase que podem estar associados a sífilis. Recomenda-se dosar as bilirrubinas totais e frações em todas as crianças que permanecem icterícas após a segunda semana de vida. Todo recém-nascido ou lactente que apresente BD > 1,0mg/dL merece investigação diagnóstica (FAWAZ *et al.*, 2016).

Este aumento da BD representa urgência e deve ser identificado precocemente pelo pediatra. A concentração normal de bilirrubina sérica total é <1mg/dL. A fração direta corresponde a até 30% do total, ou 0,3mg/dL (FAWAZ *et al.*, 2016). O diagnóstico laboratorial de colestase é indicado pelo aumento da BD, das enzimas canaliculares gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), dos ácidos biliares e do colesterol. A histopatologia da colestase é sugerida pelo acúmulo de pigmento bilirrubínico nos hepatócitos e canalículos biliares, além de outros achados a depender da causa (fig.11) (PORTA; KODA, 2011; GUYTON; HALL, 2017).

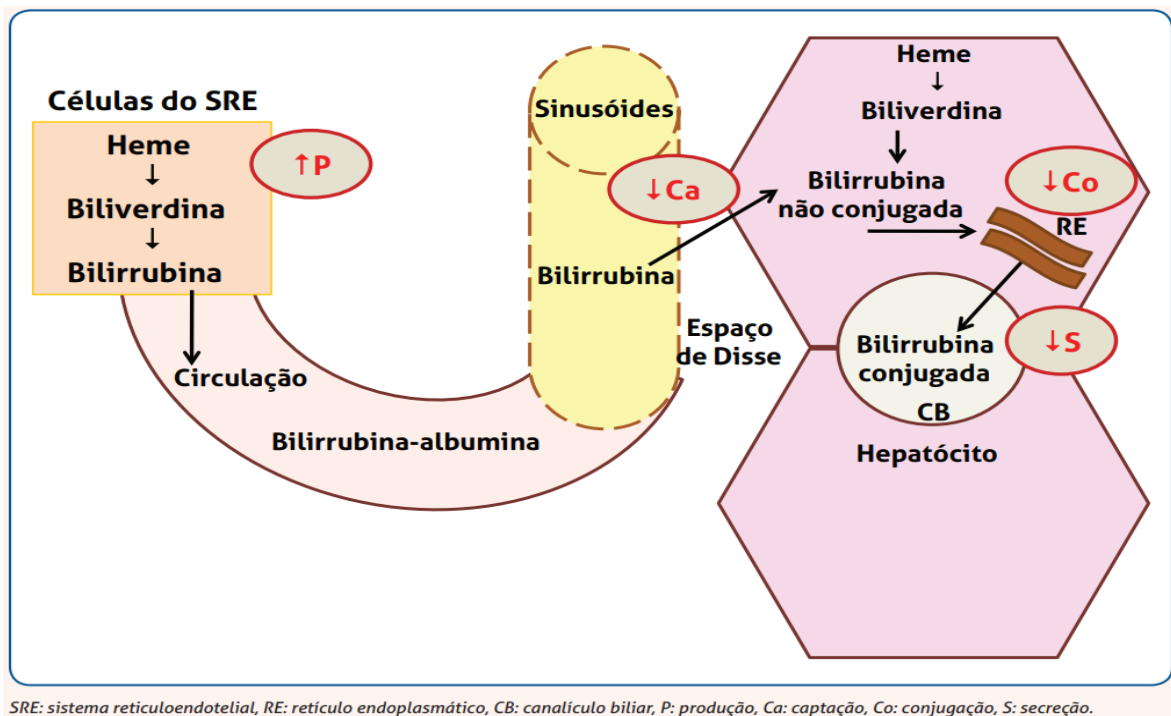


Figura 11 - Etapas responsáveis pela elevação da Bilirrubina direta

Fonte: Porta; Koda, 2011.

A SC é uma das causas de icterícia colestática no período neonatal além de infecção do trato urinário, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus, hepatites A, B e C. Bebês prematuros, baixo peso ao nascer, microcefalia, púrpura e coriorretinite, devem ser submetidos à pesquisa de infecções congênicas, dentre elas a SC. Os exames laboratoriais não substituem a anamnese detalhada e o exame físico detalhado (FELDMAN; SOKOL, 2021).

3.8.3 Testes de função sintética do fígado

3.8.3.1 Albumina

O fígado é o único órgão que produz a albumina com uma produção de 12 a 15 g/dia. A albumina é a mais abundante proteína plasmática e tem muitas funções de ação biológica, sendo responsável por 80% da atividade oncótica do plasma além de ligação de outras substâncias como ácidos graxos, bilirrubina, hormônio tireoidiano e medicamentos e metabolismo de compostos, incluindo lipídios, e ação antioxidante. A dosagem da albumina é um bom parâmetro para avaliar a função do fígado. Devido a sua meia-vida longa, de cerca de 21 dias, seus níveis podem não ser afetados nas doenças agudas hepáticas, como hepatite viral ou insuficiência hepática de qualquer etiologia (NEWSOME *et al.*, 2018).

As concentrações de albumina estão reduzidas em muitas situações clínicas, incluindo sepse, distúrbios inflamatórios sistêmicos, síndrome nefrótica, desnutrição e enteropatia perdedora de proteína. Portanto, a albumina sérica baixa não é específica para doença hepática. Na cirrose ou doença hepática crônica, a albumina sérica baixa pode ser um sinal de doença hepática avançada. As concentrações séricas normais de albumina encontram-se entre 3,5g/dL e 5,0g/dL (SINGAL; KAMATH, 2013).

3.8.3.2 Tempo de protrombina (TP) e *Internacional Normalized Ratio* (INR)

O fígado é responsável pela síntese de 11 dos 13 fatores de coagulação: fator I (fibrinogênio), fator II (protrombina), fator V, fator VII, fator IX, componentes tromboplásticos do plasma, fator XII (pré-calicreína ou fator Hageman) e fator XIII (fator estabilizador da fibrina). Somente o fator Vonwillebrand e as proteínas fibrinolíticas não são sintetizados no fígado. Alterações de coagulação surgem frequentemente nas doenças hepáticas graves ou avançadas devido a redução da produção do fígado dos fatores de coagulação V, VII, IX, X e XI, protrombina e fibrinogênio. Os testes de coagulação são úteis tanto para o seguimento das doenças hepáticas como também para estimar o risco de sangramento antes de procedimentos diagnósticos invasivos ou traumáticos (TROISI *et al.*, 2023).

A doença hepática apresenta uma grande variedade de alterações homeostáticas que resultam em hemostasia "reequilibrada", devido a função hepática reduzida, induz efeitos anticoagulantes e pró-coagulantes. Essas manifestações aumentam os riscos de sangramento e de trombose (NORTHUP *et al.*, 2021).

Todas as fases do processo hemostático podem estar alteradas: hemostasia primária que é a adesão e ativação plaquetária; geração e reticulação de fibrina (coagulação) e a dissolução do coágulo, fibrinólise. A doença hepática está ainda associada à redução da produção de fatores anticoagulantes. Portanto, TP prolongado não reflete o quadro hemostático geral. O TP mensura o tempo que o plasma leva para coagular se exposto ao fator tecidual, o qual avalia as vias extrínsecas e comuns de coagulação. O INR é calculado mediante relação TP do paciente e a média de uma faixa de referência normal determinada por cada laboratório (O'LEARY *et al.*, 2019).

Essa relação, lançada pela OMS, indica o INR unifica tratamento e avaliação, e o tratamento com anticoagulantes orais. O INR ainda não está totalmente padronizado para doença hepática terminal e insuficiência hepática aguda. O TP em porcentagem permanece sendo o mais usado, pois permite considerar a aptidão funcional de síntese dos hepatócitos e a tendência de sangramento antes de qualquer procedimento cirúrgico, importante na

avaliação e manejo da doença hepática crônica, assim como na indicação de transplante hepático em caso de insuficiência hepática aguda (NORTHUP *et al.*, 2021).

O TP apresenta-se prolongado nos distúrbios congênitos ou adquiridos que diminuem as atividades dos fatores I, II, V, VII e X. Se a atividade do TP estiver alterada, menor que 50%, realiza-se o teste da vitamina K, pois os fatores II, VII, IX, X dependem dessa vitamina para absorção (TRIPODI; MANNUCCI, 2011). O TP E INR medem a atividade dos fatores de coagulação I, II, V, VII e X, que são todos sintetizados no fígado e dependentes da vitamina K para sua síntese. Os fatores de coagulação têm meia-vida mais curta do que a albumina. Por isso, o TP/INR é a melhor medida da função sintética do fígado em quadros agudos. Prolongamento do TP de mais de 5 segundos acima do valor de controle (INR > 1,5) é sinal de mau prognóstico da doença hepática e um fator relevante para determinar prioridade do transplante hepático. Não é um indicador sensível nas doenças hepáticas crônicas, pois mesmo em casos de cirrose severa, os níveis podem ser normais ou discretamente alargados (VOLPE, 2014).

A deficiência de vitamina K pode provocar prolongamento no TP, devido a desnutrição, má absorção e colestase grave com incapacidade de absorver vitaminas lipossolúveis. Seus depósitos são limitados acontecendo redução rápida, se existe baixa absorção ocorrendo o alargamento TP. A administração de vitamina K pode auxiliar para diferenciar a deficiência de vitamina K, da disfunção dos hepatócitos, pois a reposição leva a correção do TP, no caso da deficiência de vitamina K, mas não nas doenças hepáticas (VOLPE, 2014; BRITT; BROWN, 2018).

3.8.3.3 Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa)

O tempo de tromboplastina parcial ativado avalia o sistema intrínseco da coagulação. As taxas de TTPa e TP mudam ao mesmo tempo, nas hepatites agudas e doenças hepáticas crônicas graves. Se a doença hepática for leve, somente o TP pode estar aumentado pelo efeito dominante do fator VII. Contudo, na doença hepática grave e/ou crônica, tanto o TP como o TTPa podem encontrar-se prolongados (WILKENS, 2011).

3.8.3.4 Plaquetas

A trombocitopenia é a contagem de plaquetas <150.000/microL. Na doença hepática pode ocorrer produção prejudicada de plaquetas, devido à diminuição da síntese hepática de trombopoetina, supressão da medula óssea, infecção dentre elas a sífilis e aumento do

sequestro de plaquetas no baço (DESAI; SUBRAMANIAN, 2021). A diminuição na contagem de plaquetas é a alteração hematológica mais frequente em pacientes com doença hepática crônica e preditor de doença avançada (ISRAELS, 2015).

A redução da produção acontece devido à supressão da medula óssea, provocada pelo álcool, sobrecarga de ferro, medicamentos e pela diminuição das taxas de trombopoietina na lesão hepática crônica. O sequestro esplênico ocorre pelo hiperesplenismo, que é consequência da hipertensão portal observada na fibrose hepática avançada. A destruição plaquetária aumenta de maneira inespecífica na cirrose hepática devido a fibrinólise e translocação bacteriana, e em causas específicas de doença hepática autoimune (ISRAELS, 2015). Doenças virais como COVID-19, dengue, chikungunya, zika, febre maculosa, rubéola, varicela, parvovírus, Epstein-Baar, citomegalovírus, malária, leishmaniose visceral, leptospirose, hepatites B e C, HIV e tuberculose, também provocam plaquetopenia em crianças (DESAI; SUBRAMANIAN, 2021).

3.8.3.5 Fibrinogênio

O fibrinogênio é produzido somente nos hepatócitos e sistema retículoendotelial do fígado. É uma glicoproteína que quando avaliada isoladamente não mede a capacidade funcional hepática. Nos locais que ocorre lesão vascular, ele é transformado pela trombina em fibrina para formar coágulos. A diminuição das taxas de fibrinogênio na doença hepática crônica pode diminuir a formação de coágulos e levar a sangramento. O fibrinogênio baixo pode sugerir doença hepática avançada com maior possibilidade de hemorragia ou trombose, como acontece na trombocitopenia (GIANNINI *et al.*, 2018).

3.8.4 Exames de imagem

A ultrassonografia (US) é um meio diagnóstico utilizado como primeira opção para diagnosticar hepatopatias na clínica pediatria diária. O diagnóstico por imagem tem papel importante para investigar as lesões no fígado porque podem apresentar quadro clínico e laboratorial inespecífico ou representar um achado mesmo antes dos sinais e sintomas surgirem. Ademais, as imagens de danos hepáticos também se sobrepõem necessitando, obrigatoriamente da associação com a anamnese, dados clínicos e laboratoriais do paciente (DE BRUYN, 2005).

Exame não invasivo, amplamente disponível, livre de radiação ionizante, facilmente transportável, faz avaliação em tempo real do fígado e permite a análise em vários planos anatômicos. Para avaliação, utiliza-se várias modalidades como imagem em escala de cinza,

Doppler, elastografia e contraste. O modo Doppler dar uma avaliação hemodinâmica em tempo real, e a US com contraste é mais frequentemente empregada para uma análise mais detalhada. Além disso, a tecnologia digital permite uma visualização da imagem tridimensional (3D) com alta resolução (DI SERAFINO *et al.*, 2020).

A US Doppler é a primeira escolha para analisar as doenças hepáticas vasculares com avaliação da forma de onda, direção e volume do fluxo, velocidade e pressão na veia porta (DI SERAFINO *et al.*, 2020). Pode ser usado o índice de amortecimento que é um parâmetro que emprega a forma de onda da veia hepática medida pela fórmula: velocidade mínima por velocidade máxima da forma de onda da veia hepática. Quando maior que 0,6, o paciente tem probabilidade maior de ter hipertensão portal grave. Ademais, a hemodinâmica portal é um importante marcador de desfechos na cirrose, quando o fluxo portal é reverso e na cirrose descompensada é um mau prognóstico (DEHGHANI *et al.*, 2020).

3.9 ENVOLVIMENTO HEPÁTICO NA SÍFILIS CONGÊNITA

O envolvimento hepático agudo infantil tem como etiologia as infecções, dentre elas a sífilis, hereditárias, imunológicas, metabólicas e as relacionadas às drogas e venenos. Quando a duração dos sintomas hepáticos permanece por 6 meses é chamado de hepatite aguda e, após esse tempo, crônica e focal ou difusa. Estudo, realizado com 108 crianças que apresentavam colestase neonatal prolongada, encontrou a SC presente em 21,1% (PRADO; ARAUJO; CAMPOS, 1999). Pesquisa realizada com 50 pacientes que apresentavam colestase neonatal demonstrou que a SC correspondia a 2% das hepatites agudas nas crianças (LEE *et al.*, 2017). Nota-se uma taxa de comprometimento hepático variando entre 2 a 20%.

Autopsia realizada em 14 crianças com hepatite aguda neonatal, sete foram causadas por infecções (quatro CMV, dois SC e um herpes neonatal), os demais foram Hepatite Neonatal Idiopática (HNI). Entretanto, aqueles com HNI tinham alta suspeita de infecção intrauterina ou adquirida devido a reação inflamatória mononuclear grave no pâncreas, gastrointestinal e pulmões e a maioria das crianças tinham baixo peso ao nascer e dois prematuros, revelando a agressão pré-natal. A morte desses bebês seria evitada com o pré-natal diagnosticando e tratando essas infecções precocemente (TRALONGO *et al.*, 2023).

O diagnóstico de SC associada a hepatite aguda sifilítica depende de uma história materna detalhada, exame físico minucioso, radiografia de ossos longos e realização de testes bioquímicos hepáticos (OGAWA *et al.*, 2020). Os sinais e sintomas da SC associada a complicações hepáticas se sobrepõem necessitando de exames complementares para dar o diagnóstico. Está relacionada a uma doença abaixo dos sinusóides hepáticos que são canais

entre os cordões de hepatócitos, por onde o sangue passa até atingir a veia hepática terminal, com proliferação difusa de fibroblastos e onde podem estar localizados os treponemas (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999).

As gomas, regiões de necrose focal aguda, inflamação e cirrose difusa, também podem estar presentes na hepatite aguda sifilítica. O grau de acúmulo do colóide no pulmão, na cintilografia, suspeita-se que seja devido ao aumento da atividade fagocitária intrínseca dos capilares do fígado ou liberação dos macrófagos originados no fígado, baço e medula óssea, que se acumulam nos capilares pulmonares e fagocitam o contraste. A patologia hepática da hepatite aguda sifilítica demonstra invasão de células inflamatórias, transformação de células gigantes, colestase hepatocelular e fibrose (ROBBINS, 1974).

A sífilis provoca uma resposta inflamatória sistêmica na circulação fetal com disseminação das espiroquetas para quase todos os órgãos, sendo mais atingidos os ossos, fígado, pâncreas, intestino e baço (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999). A compreensão da patogênese da sífilis e suas interações hospedeiro-patógeno que influenciam o fluxo da doença ficam afetadas devido ao *T. pallidum* não ser cultivado *in vitro* e, como um patógeno que infecta exclusivamente o ser humano, as pesquisas realizadas a partir de modelos animais têm aplicabilidade restrita (MAGNUSON *et al.*, 1956).

Oppenheimer e Hardy (1971) realizaram um estudo pós morte de 16 RN tratados ao nascer com penicilina. Na biopsia, um fígado estava normal e os demais apresentavam hematopoiese extramedular, alguns possuíam cicatriz focal e inflamação no parênquima confinada a tríade portal, outros tinham células gigantes multinucleadas. Em dois casos clínicos, a hepatite difusa estava presente com placa hepática separando bem áreas focais de destruição e outras de regeneração.

Wright e Berry (1974) estudaram histologicamente o fígado de 59 crianças que morreram de SC, não tratadas, abaixo de 1 ano de idade. O fígado foi encontrado em estado normal em 50 crianças. Nos demais, cinco tinham fibrose intracelular, dois degenerações gordurosas, uma estase biliar e uma com área de necrose. No fígado de 41 crianças havia bastante treponema, parecendo que existia mais treponema que fígado. Concluíram que os achados patológicos das crianças que tiveram hepatite sifilítica foram mínimos, que os mais comuns foram fibroses leves e que o fígado normal pode estar infiltrado de treponema.

Shah e Barton (1989) relataram, em um caso de dois bebês que nasceram prematuros e a mãe não realizou pré-natal, que um deles teve piora clínica e laboratorial, após tratamento, às sete semanas de vida, com colestase, aumento acentuado de FA, mais de cinco vezes o valor normal de superioridade, e ALT aumentada. Aos 60 dias, realizou a biopsia hepática que apresentou inflamação portal moderadamente grave, alterações degenerativas hepatocelular com células gigantes e hematopoiese proeminente. Existia mínima fibrose, principalmente confinada aos espaços portais, e uma área focal de reticulina pericelular aumentada. Havia

poucas mitocôndrias que estavam ao redor com uma matriz extracelular muito densa e cristais fibroblásticos anormais. Fibroblastos com colágeno extracelular foram vistos entre hepatócitos e dentro do espaço de Disse. As espiroquetas não foram visualizadas.

Anand *et al.* (1991) relataram um caso de SC que a biopsia hepática pós morte revelou células gigantes sem presença de *Treponema*. Mandell *et al.* (1983), a biopsia hepática estudada mostrou um processo parenquimatoso com vários focos de lesão celular e necrose com polimorfonucleares e linfócitos, além de fibrose intersticial com tríades portais e veias centrais normais. Long, Ulshen e Lawson (1984) e Munhoz *et al.* (2019) encontraram células hepáticas gigantes com expansão de área portal, fibrose hepática, reação inflamatória mononuclear e desordem lobular sem presença do treponema, entretanto na microscopia eletrônica foi visualizado o *T. pallidum*.

Ogawa *et al.* (2020), em relato de caso de um bebê prematuro os exames anatomopatológicos mostraram colestase intra-hepática com alguns tampões biliares dentro dos ductos biliares. Na biopsia hepática havia infiltração moderada de células inflamatórias, consistindo principalmente de macrófagos CD68-positivos e pequeno número de linfócitos B CD20-positivos. A coloração de Azan mostrou fibrose pericelular leve ao redor dos hepatócitos e fibrose discreta na área da veia porta. Não foi observada escassez de ductos biliares, e o *T. pallidum* não foi detectado no fígado. Remington *et al.* (2011) encontraram que na hepatite sífilítica neonatal podem ser visualizadas espiroquetas na placenta e fígado.

Yang *et al.* (2021) realizaram pesquisa com 51 crianças que apresentavam hepatite sífilítica congênita e a patologia hepática demonstrou invasão de células inflamatórias, transformação de células gigantes, colestase hepatocelular e fibrose. Costaguta *et al.* (2023) relataram sobre uma criança com 42 dias de vida, mãe diagnosticada com sífilis no terceiro trimestre de gestação e não foi tratada. O anatomopatológico do fígado mostrou alterações compatíveis com infarto no lobo esquerdo e hepatite neonatal no lobo direito devido a presença de células gigantes. É estimado que o fígado desse paciente foi lesado pela sífilis, por alterações hemodinâmicas ao nascer e cardiovasculares pela parada cardiorrespiratória. O fígado fica protegido da lesão isquêmica pela sua dupla irrigação, que é imatura no RN e pode levar a uma isquêmica do lobo esquerdo após clampeamento do cordão umbilical (HAUGEN *et al.*, 2004).

Na sífilis adquirida, as lesões endoteliais são comuns, mas isso geralmente não acontece na SC. Lomonosov e Zaborova (2020) relataram uma doença arterial periférica associada a necrose de extremidades. Entretanto, o infarto hepático é raro porque o fígado é protegido de lesões isquêmicas porque é irrigado pela veia porta e artérias hepáticas. A veia porta fornece 75% do sangue e o restante é fornecido pelas artérias hepáticas (GUYTON; HALL, 2017).

Essa capacidade de manter o fluxo sanguíneo em grandes alterações da circulação hepática não está totalmente formada no RN. Na vida intraútero o sangue oxigenado vem da placenta e entra no fígado pela veia umbilical e forma uma anastomose na veia porta para um sistema portal pouco desenvolvido (HAUGEN *et al.*, 2004; NOORI; SERI, 2019). Estudo relata que o sangue fetal chega ao sistema porta e na veia cava inferior pelo ramo esquerdo da veia porta, raramente ao nascer, com o fechamento do cordão umbilical a veia porta não consegue fornecer sangue suficiente para o lobo esquerdo do fígado (EMERY, 1952). Necropsia realizada em natimortos e crianças até 8 semanas, descrevendo a presença de alterações hepáticas frequentemente localizadas no lobo esquerdo e elas estavam presentes naqueles que morreram nas primeiras 48 horas e não em feto morto (CHO *et al.*, 2011).

Pedrosa *et al.* (2003) em relato de caso de uma criança com hepatite sifilítica que a biopsia hepática apresentava as seguintes alterações: presença de células gigantes nos hepatócitos, com dilatação fibrosa sem sinais inflamatórios nos espaços porta e com discreto infiltrado polimórfico próximo aos espaços portais, colestase acentuada, siderose discreta em hepatócitos, células de revestimento sinusoidal e presença de focos hematopoiéticos.

Long, Ulshen e Lawson (1984) realizaram uma pesquisa com 22 crianças expostas para SC, sete tinham SC e dessas, cinco hepatites sifilíticas e que pioraram as taxas das enzimas hepáticas após uso da penicilina. Foi estimado que a patogênese das alterações hepáticas na SC seria pela morte das bactérias, que suas endotoxinas liberadas para a corrente sanguínea provocaria a reação de Jarisch-Herxheimer. Essa reação é uma complicação benigna e autolimitada nas primeiras 24 horas da terapia com penicilina, principalmente nas fases primária e secundária da doença no adulto, entretanto não tem caso registrado em RN. Anand *et al.* (1991) relataram como hipótese da patogênese da hepatite uma reação autoimune, similar à que acontece na nefrite sifilítica.

Pedrosa *et al.* (2003) relataram um caso de RN tratado com 12 dias de vida para neurosífilis que apresentou piora da colestase quatro semanas após a conclusão do tratamento com penicilina. Shah e Barton (1989) relataram a possibilidade de danos diretos de agentes infecciosos desconhecidos associados ao *Treponema* ou a terapia com a penicilina poderiam provocar a hepatite sifilítica congênita. Venter *et al.* (1991) analisaram se o tratamento com penicilina provoca deterioração e se o uso de esteroides melhorava os indicadores hepáticos. A prednisona não modificou os parâmetros estudados e que ocorre melhora da função hepática no seguimento dessas crianças até os 3 meses de vida.

Duby *et al.* (2019) observaram que as taxas de bilirrubina direta, aminotransferase e INR aumentaram consideravelmente no início do tratamento com a penicilina em um prematuro com hepatite sifilítica. Esses exames iniciaram a queda com 48 horas de vida e com uma semana, momento que ocorreu a última coleta dos exames, ainda estavam alterados, em níveis bem mais baixos que os anteriores. Eles especularam que a patogênese

da disfunção hepática seria pela reação de Jarisch-Herxheimer. Outra opção mais remota seria a infiltração direta de *Treponema* no fígado, porque ele desaparece horas depois da aplicação da penicilina.

Yang *et al.* (2021) realizaram série de caso com 51 crianças que apresentaram hepatite sífilítica congênita, comparando os indicadores bioquímicos hepáticos antes e depois do tratamento. Especularam que talvez a piora dos indicadores hepáticos após o uso da penicilina seja por resposta autoimune mediada pelo *Treponema pallidum* ou imuno complexos, que leva a alterações do sistema da veia porta das células hepáticas e das vias biliares intra-hepáticas levando à hepatite sífilítica. Todas as crianças com SC e hepatite sífilítica foram tratadas com penicilina, glutatona e glicirrizina, substâncias usadas para proteção hepática.

A frequência da colestase neonatal é de 1:2.500 NV. No período neonatal, as principais causas são: infecção do trato urinário, sepse, doenças congênitas (Citomegalovírus, HIV, sífilis, hepatite B, C, toxoplasmose, herpes vírus). Outras causas de colestase nos RN são as alterações dos ductos biliares extra-hepáticos, doenças hepatocelulares (colestases familiares), doenças multissistêmicas e nos erros inatos do metabolismo (PORTA; KODA, 2011).

Long, Ulshen e Lawson (1984) encontraram colestase, ALT e FA aumentadas, e mesmo com o tratamento adequado, a hepatite sífilítica persistiu com aumento das aminotransferases e BD por 16 semanas, no relato de caso 1, e 3 semanas, no caso 2. Shah e Barton (1989) realizaram exames e aminotransferases, BD, FA, GGT e albumina estavam alteradas. Anand *et al.* (1991) encontraram as aminotransferases normais associada a bilirrubina direta aumentada. De acordo com Dalglish *et al.* (2004), as crianças com hepatite sífilítica apresentavam colestase, trombocitopenia, entretanto, as aminotransferases e FA estavam normais. Vallejo e Cifuentes (2016) demonstraram que as aminotransferases e bilirrubina direta estavam aumentadas.

Munhoz *et al.* (2019) relataram no seguimento de 4 crianças que apresentaram complicações relacionadas a SC, foram solicitadas avaliações da cirurgia, e uma delas tinha hepatite sífilítica. Esse bebê teve piora da colestase e disfunção hepática. Na avaliação foi necessária abordagem cirúrgica para afastar atresia de vias biliares e a biopsia hepática foi compatível com hepatite sífilítica.

Yang *et al.* (2021) encontraram as aminotransferase, bilirrubina e albumina, como indicadores de função hepática alterados. Costaguta *et al.* (2023) no relato de caso a criança tinha colestase, aumento das aminotransferases, e da GGT. Estima-se que as alterações bioquímicas hepáticas sejam devido a uma reação inflamatória pericolangiolar que aparecem com frequência nas biopsias hepáticas (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999).

Em relação às características clínicas dos pacientes com SC e hepatite sífilítica, a literatura diverge mostrando a variedade de sinais e sintomas da doença, caracterizando-a como a “grande simuladora”. Long, Ulshen e Lawson (1984) demonstraram como achados clínicos mais comuns: hepatoesplenomegalia, fungor nasal, rash cutâneo, pseudoparalisia de Parrot. Shah e Barton (1989) relataram que as manifestações clínicas foram secreção nasal e ocular, hepatoesplenomegalia. Venter *et al.* (1991) observaram baixo peso, prematuridade, hepatomegalia, esplenomegalia, alterações ósseas, anemia e descamação.

Hollier *et al.* (2001) verificaram que as alterações clínicas da sífilis fetal são semelhantes a neonatal e que a hepatomegalia fetal pode ser a manifestação inicial da hidropisia e sinal de infecção, e o fígado aumentava à medida que o estágio da doença materna progredia e esteve associada a placentomegalia. A detecção da IGM estava presente em 3 fetos e associada aos casos com ascite, alterações hematológicas e disfunção hepática. As anormalidades hematológicas mais frequentes da SC precoce foram anemia, trombocitopenia, leucocitose, leucopenia.

Greenall, Kumar e Abdelmagid (2011) relataram sobre um prematuro com hepatoesplenomegalia, petéquias, anemia, trombocitopenia, Síndrome do desconforto respiratório e icterícia. Dagleish *et al.* (2004) encontraram trombocitopenia, hemólise, bilirrubina direta aumentada, reticulocitose, hepatoesplenomegalia importante. Remington *et al.* (2011) observaram que a hepatomegalia está associada a esplenomegalia em 50% dos casos. Deall *et al.* (2019) encontraram a hepatomegalia como um dos sintomas mais prevalentes nos casos de hepatite sífilítica congênita. Duby *et al.* (2019) relataram edema, hepatomegalia e petéquias. Yang *et al.* (2021) verificaram, em 51 crianças com SC precoce e hepatite sífilítica, as seguintes manifestações clínicas: anemia (56,9%), erupção sífilítica (54,9%), descamação de pés, mãos e todo corpo (35,3%) e esplenomegalia (29,4%).

Filippi *et al.* (2004) avaliaram três prematuros com SC com quadro de colestase hepática grave, que tiveram isquemia cerebral hemorrágica ao nascer. Aleem *et al.* (2022) observaram oito prematuros em que um morreu na sala de parto com hidropisia fetal e os demais tiveram encefalopatia hipóxico isquêmica (EHI), hipertensão pulmonar (HPPN), coagulopatia intravascular disseminada. Lascari, Diamond e Nolan (1976) relataram um caso de gestante com exame negativo para sífilis no momento do parto e o bebê evoluiu com quadro de palidez. Costaguta *et al.* (2023) estudaram um caso com queixa de icterícia e massa abdominal em que as biópsias mostraram alterações compatíveis com infarto no lobo esquerdo e hepatite neonatal no lobo direito. Os sintomas relatados acima devem ser incluídos nos diagnósticos diferenciais de SC (LASCARI; DIAMOND; NOLAN, 1976; FILLIPI *et al.*, 2004; ALEEM *et al.*, 2022; COSTAGUTA *et al.*, 2023).

A ultrassonografia hepática com aumento moderado do fígado, textura heterogênea e sem visualização da vasculatura venosa portal periférica, foi observada em um relato de caso

de hepatite sífilítica (OGAWA *et al.*, 2020). Shah e Barton (1989) encontraram, em dois casos, discreta hepatoesplenomegalia. Munhoz *et al.* (2019) verificaram hipertensão portal, varizes de esôfago. Long, Ulshen e Lawson (1984), Pedrosa *et al.* (2003) e Vallejo e Cifuentes (2016), encontraram fígado normal nas crianças diagnosticadas com hepatite sífilítica congênita. Hollier *et al.* (2001) observaram que, de 22 fetos, 13 tinham hepatomegalia ao US, 3 hepatomegalia com ascite e 1 hidropisia fetal. A US é eficaz na demonstração de massas, tamanho, alteração de textura hepática, presença de malformações extra-hepáticas, entre outras. A US abdominal com doppler pode ser realizada na investigação e seguimento de pacientes com colestase por ser não invasiva e de baixo custo (FELDMAN; SOKOL, 2021).

Em relação ao seguimento das 5 crianças com hepatite sífilítica congênita, Long, Ulshen, Lawson (1984), relataram que duas das cinco crianças com hepatite sífilítica realizaram seguimento sendo uma até 2 anos e a outra até 6 anos e não tinham alterações hepáticas crônicas. Shah e Barton (1989) em relato de dois casos de hepatite sífilítica congênita, um, aos três anos, não tinha sequela aparente de SC e o outro, aos três meses, o exame físico era normal e perdeu o seguimento. Pedrosa *et al.* (2003), em relato de um caso de hepatite sífilítica congênita aos 6 meses, a criança era anictérica, entretanto, ainda permanecia com colestase (bilirrubina direta era 18,5). Fillipi *et al.* (2004) seguiram uma criança com hepatite sífilítica e com um ano ainda apresentava persistência da colestase. Vallejo e Cifuentes (2016) demonstraram que, aos 3 meses, o exame físico e padrão de crescimento e desenvolvimento foram normais. Ogawa *et al.* (2020), em seu relato de caso de hepatite sífilítica, aos 5 meses de vida, a bilirrubina direta estava normal, 9 meses as aminotransferases normalizaram e 10 meses não tinha sequelas aparentes.

Devido ao aumento do número de caso de SC no mundo, torna-se cada vez mais relevante o conhecimento dos efeitos da colestase e sua relação com a função hepática nessas crianças com sífilis. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer protocolos que identifiquem precocemente os casos graves e determinar tratamentos eficazes para esses pacientes. Ogawa *et al.* (2020) e Pedrosa *et al.* (2003) relataram também a necessidade de pesquisas com seguimento dessas crianças a longo prazo para avaliar a implicação da disfunção hepática no crescimento e desenvolvimento.

Importante relatar que em todos os casos e série de casos dessa revisão de literatura foram avaliados os exames do pré-natal e realizados exames nas mães para descartar outras causas doenças que podem ser transmitidas na gestação. Além disso foi realizado exames nas crianças para descartar outras doenças congênitas ou metabólicas que podem apresentar disfunção hepática e todos foram negativos.

3.10 SEGUIMENTO DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA

Crianças que são expostas a sífilis e infectadas ou aquelas que não foram infectadas (mães que foram adequadamente tratadas na gravidez¹) (fig. 12) devem ser seguidas na atenção básica de saúde e ambulatórios de referência levando em consideração a rede de serviços de saúde mais próximo a sua residência e que tenha equipe capacitada para seguimento. A periodicidade das consultas deve seguir a rotina da puericultura de 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 18 meses. Retorno para avaliar os exames de VDRL que devem ser solicitados com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade além de uma anamnese e exame físico detalhado em busca de sinais e sintomas alusivos à sífilis (BRASIL, 2017). Quando a radiografia de ossos longos está alterada, deve ser repetido uma vez por ano e o VDRL no líquido aos 6 meses naqueles pacientes positivos ao nascer (BRASIL, 2022).

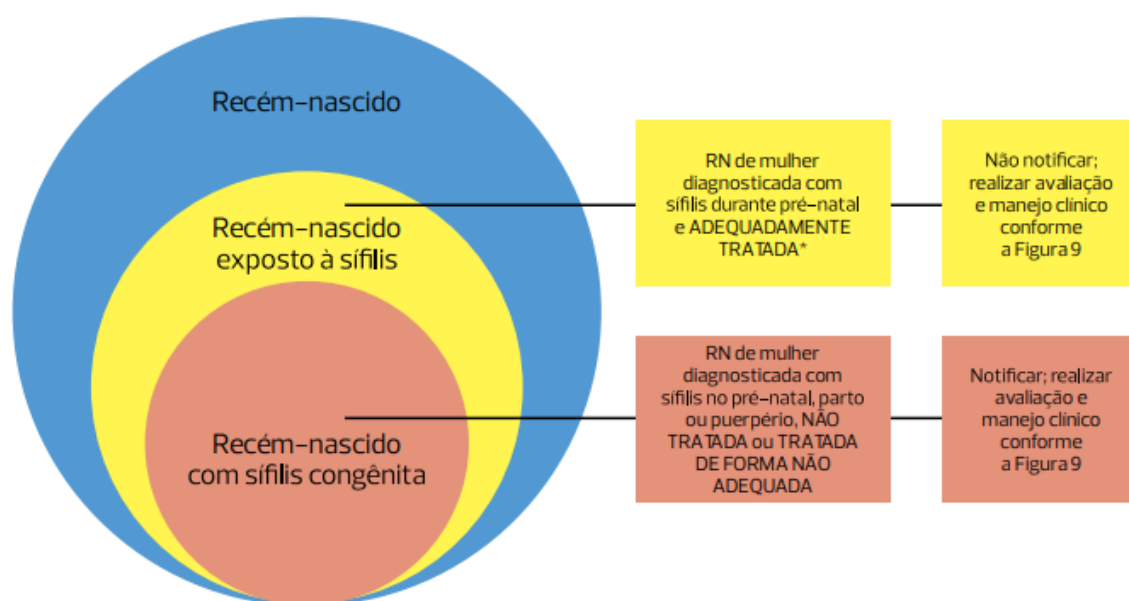


Figura 12 - Notificação a partir da classificação do RN ao nascer baseado na história materna

Fonte: Ministério da saúde, 2022.

A realização do VDRL no primeiro mês de vida e o seguimento clínico são de extrema relevância. Considera-se falha terapêutica com necessidade de outro tratamento se VDRL aumentar duas diluições em relação ao do nascimento, não negativar aos 6 meses, apresentar alterações clínicas sugestivas da doença. Contudo, aquelas com títulos altos que estejam em seguimento ou que trataram após um mês de idade a negatificação do VDRL pode

¹ Tratamento adequado: tratamento completo de acordo com a fase clínica da sífilis, na dose e intervalo correto, realizado com Benzilpenicilina benzatina, iniciado até 30 dias antes do parto e terminado antes do parto. Comprovação do tratamento, VDRL solicitado mensalmente com queda na fase primária, secundária ou latente recente de duas diluições com 3 meses e 6 diluições com 6. Na fase terciária, latente tardia ou indeterminada ocorre queda de duas diluições em 6 meses e 4 diluições em 12 meses.

ocorrer mais tardiamente. Quando precisa realizar outro tratamento é igual ao primeiro com penicilina cristalina, intravenosa, se VDRL positivo no líquido, na dose de 50.000UI/Kg/dose, de 12/12 horas até 7 dias de vida, de 8/8 horas até 28 dias e a partir de 29 dias de vida de 6/6 horas, durante 10 dias. Quando o VDRL no líquido for negativo pode realizar o tratamento com penicilina procaína, intramuscular, na dose de 50.000UI/Kg/dose, de 24/24 horas até 28 dias de vida e após essa idade de 12/12 horas (BRASIL, 2005). A partir dos 18 meses de idade, quando não tiver achados clínicos, laboratoriais e de imagem considera-se curada (BRASIL, 2017). Importante ressaltar que sinal ou sintomas alusivos à sífilis também ocorrem em outras doenças congênitas como toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes vírus simplex (HSV), hepatite neonatal, entre outros (BRASIL, 2022).

A criança até os 18 meses de vida tem anticorpos IgG maternos em sua circulação sanguínea e a IgM pode não estar presente em crianças infectadas mesmo essa imunoglobulina podendo atravessar a barreira placentária, portanto os testes treponemicos não são solicitados para diagnóstico de SC. Um FTA-Abs positivo na criança após os 18 meses de vida confirma a SC, entretanto sua negatificação não exclui a doença naquelas tratadas precocemente. Entretanto, aquelas crianças sem tratamento anterior devem ser investigadas, tratadas e notificadas para SC (CDC, 2015).

No momento da consulta de seguimento com a criança deve perguntar a genitora sobre práticas sexuais, oferecer exames para a mãe e parceiro(s) para sífilis e outras IST e tratamento adequado, quando indicado (BRASIL, 2017). As crianças em seguimento por SC devem ter consultas oftalmológicas para avaliar presença de ceratite intersticial (faixa etária mais prevalente entre 2 e 20 anos), coriorretinite, glaucoma secundário, cicatriz córnea e atrofia óptica. Consulta audiológica em busca de alterações auditivas sensoriais podendo ocorrer entre 10 e 40 anos devido lesão do 8º par do nervo craniano e consultas neurológicas para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor e as crianças com neurosífilis repete a coleta de líquido a cada 6 meses, até normalização do VDRL, proteína e/ou celularidade. Qualquer alteração no líquido a criança precisa ser investigada e tratada e realizar exames de imagem. As avaliações com os especialistas citados devem ser feitas a cada 6 meses até dois anos de vida (BRASIL, 2022).

3.10.1 Atendimento ambulatorial em pediatria de crianças com SC

O atendimento ambulatorial é iniciado após diagnóstico e tratamento das crianças infectadas, preferencialmente no primeiro mês de vida, seguindo os mesmos padrões de outras crianças sem doenças. As consultas necessitam de uma avaliação do nível socioeconômico, dados gestacionais, antecedentes pessoais e familiares, dieta da família, prática de atividade física, horas de sono, consumo de álcool e outras drogas, condições de

habitação e saneamento. Em relação a criança deve ser realizada uma anamnese clínica geral e específica de SC e nutricional minuciosa, exame físico detalhado, acompanhamento das medidas antropométricas, da velocidade de crescimento, avaliação neuropsicomotora e solicitação de exames complementares (CDC, 2015).

3.10.1.2 Crescimento físico

O crescimento físico corresponde a uma hipertrofia e hiperplasia celular através de acúmulo de material extracelular, os quais repercutem com aumento das extensões corporais sendo avaliado mediante a aferição do peso, estatura, perímetros, circunferências, pregas e segmentos. Processo multifatorial e se manifesta de maneira complexa e progressiva, sendo influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos diretamente e por doenças que podem afetar o crescimento (fig. 13) (BRASIL, 2012; SBP, 2021).

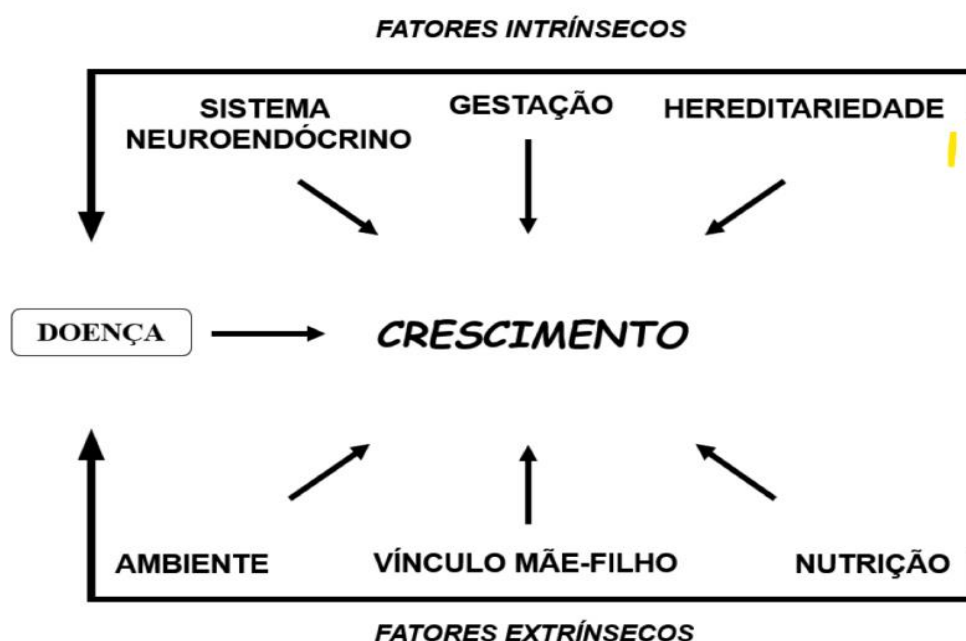


Figura 13 - Fatores que influenciam o crescimento físico

Fonte: manual de nutrologia da SBP, 2021.

A avaliação das curvas de crescimento utilizadas são as da OMS (2006-2007) recomendadas pelo MS. As curvas de crescimento foram elaboradas dentro de um projeto testado em 6 cidades de 6 países: Brasil (Pelotas), Gana (Accra), Índia (Nova Déli), Noruega (Oslo), Omã (Muscat) e Estados Unidos (Davis). Os gráficos das curvas descrevem dados coletados de crianças e adolescentes saudáveis com nutrição adequada e sem fatores de

risco no período gestacional e neonatal. As curvas são importantes para observar a normalidade do crescimento, desvios, os distúrbios nutricionais e as doenças crônicas as quais reportam, para cada idade e sexo, as diversas medidas corpóreas consideradas normais. Quanto mais próximo aos extremos das curvas, maior será o risco de encontrar uma anormalidade. A velocidade de crescimento é um índice mais sensível do que uma única medida isolada (BRASIL, 2006).

As medidas são comparadas através do Escore Z nas curvas do cartão de saúde da criança do MS. O escore Z é um valor que mede a distância em desvio padrão em relação a medida ou peso de um paciente que está na média da população da mesma idade e sexo. O valor de escore Z 0 (zero) representa a média. Quando o escore Z é positivo a criança está acima da média da população, negativo abaixo da média. Os índices de peso/idade(P/I) altura/idade(A/I) e definiu o crescimento das crianças. São consideradas eutróficas aquelas com z escore entre +2 e -2, baixo peso e baixa estatura para idade entre -2 e -3, muito baixo peso e muito baixa estatura para a idade < -3 (fig. 15) (ANEXO D) (BRASIL, 2005; 2020).

As alterações de crescimento provocadas pela SC ainda não são bem esclarecidas porque *T. pallidum* não cresce em meio de cultura (Magnuson *et al.*, 1956). Sabe-se que ele provoca uma resposta inflamatória sistêmica na circulação fetal com disseminação das espiroquetas para quase todos os órgãos, sendo mais atingidos os ossos, fígado, pâncreas, intestino e baço (CHRISTIAN; LAVELLE; BELL, 1999). A patogênese tem como hipóteses as reações tóxicas aos produtos da morte dos treponemas ou a resposta imune do feto (LONG; ULSHEN; LAWSON, 1984; BRASIL, 2022). Pesquisas evidenciaram a importância das respostas celulares imunológicas adaptativas e inatas (RADOLF *et al.*, 2016). Há outras evidências em pesquisas experimentais revelando que características genéticas do conceito parecem ter maior impacto do que as características do *T. pallidum* (WICHER V.; WICHER K., 2001).

A revista The Lancet, em 2008, mostrou a importância de fatores com alto impacto na mortalidade e morbidade infantil abrangendo danos ao crescimento ponderoestatural e neurodesenvolvimento no período de 280 dias que corresponde à gestação a termo mais os 730 dias dos primeiros 2 anos de idade, surgindo o conceito dos mil dias. A desnutrição materno-infantil esteve relacionada a 2,2 milhões de mortes em crianças menores de 5 anos e 21% de *Disability Adjusted Life Years* (DALY). Esse índice corresponde a um ajuste por ano relacionado à incapacidade da criança em atingir marcos normais de crescimento e desenvolvimento. Um DALY corresponde a 1 ano perdido de vida com saúde (BHUTTA *et al.*, 2013).

Países de baixa e média renda conviviam com dupla carga de problemas nutricionais: desnutrição materna e infantil associada ao sobrepeso e obesidade em mulheres e crianças e suas consequências. Evidências científicas revelaram que ações benéficas na pré-

concepção, concepção e nos primeiros dois anos de vida apresentaram resultados positivos que repercutem na redução de doenças a curto, médio e longo prazo e que transmite para as próximas gerações (THE LANCET, 2013).

Os meios para se alcançar um ótimo crescimento e desenvolvimento fetal e infantil têm como base principal a nutrição saudável que traria benefícios durante todo o ciclo de vida do ser humano. Entre os meios deve ser enfatizada a atuação do pediatra com uma consulta na vigésima oitava semana de gestação, contato pele a pele imediato ao nascer, mamar na primeira hora de vida, manter o aleitamento materno exclusivo por seis meses e complementado com dieta saudável, mantendo o aleitamento por 2 anos ou mais. Além de outros meios como o acesso aos serviços de saúde, saúde mental, cuidados de higiene, saneamento básico, planejamento familiar, entre outras ações (fig. 14) (THE LANCET, 2013; WHO, 2021).

A estimulação da criança também apresenta papel primordial na formação do cérebro e conseqüentemente no neurodesenvolvimento (BELFORT *et al.*, 2016). Mesmo crianças com boa nutrição quando não são estimuladas apresentam atrasos no desenvolvimento e quando ocorrem antes dos seis anos são de difíceis correções. Estudos na área da neurociência tem mostrado que as sinapses se desenvolvem rapidamente nos primeiros anos de vida e formam a base do funcionamento cognitivo e emocional para o resto da vida (VICTORA *et al.*, 2015).

Ademais, existem evidências científicas mostrando que os programas de acompanhamento de neurodesenvolvimento infantil, com equipe multidisciplinar realizando terapias específicas para o atraso daquela criança e ações voltadas para a nutrição, apresentam resultados satisfatórios na recuperação das habilidades motoras, psicossocial e de linguagem. Quando diagnosticadas as alterações de riscos e atrasos do desenvolvimento devem ser encaminhadas precocemente para alcançar resultados satisfatórios relacionados à saúde e desenvolvimento global da criança (WHO, 2013).

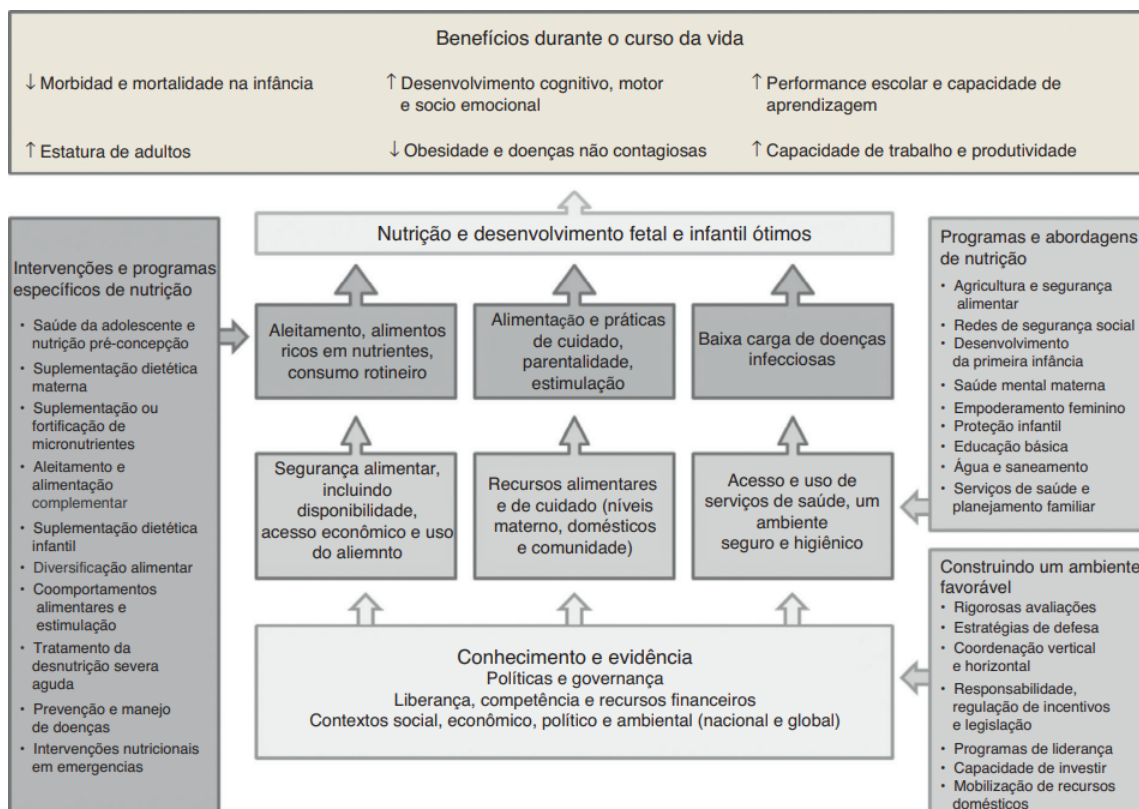


Figura 14 - Ações para alcançar uma ótima nutrição e desenvolvimento fetal e infantil

Fonte: figura modificada de The Lancet, 2013.

A definição dos primeiros mil dias evidenciou que muitos fatores ambientais e nutricionais, antes da concepção, podem também ter impacto na saúde. Esses fatores podem afetar os óvulos e espermatozoides e terem impacto no desenvolvimento do embrião e do feto. Portanto, existe uma proposta mundial para ampliar o conceito de mil para 1100 dias como os mais relevantes da vida humana para a implantação de ações com impacto global para melhoria das condições de saúde antes da concepção, no período gestacional e nos dois primeiros anos de vida (HULTMAN *et al.*, 2011).

A partir dessas evidências surge uma nova área da pesquisa científica chamada de epigenética que mostra como as influências ambientais afetam a forma de expressão dos genes que podem trazer repercussões na infância e vida adulta. Esses mecanismos envolvem modificações hereditárias que alteram a expressão gênica, sem alterar a sequência do DNA através de influências como nutrição, infecções congênitas, dentre elas a sífilis, fármacos, agentes tóxicos, poluentes, metabólitos, hormônios entre outros. A expressão genética modificada pelas influências intrínsecas ou extrínsecas são potencialmente reversíveis, porque não acontece mudança na sequência dos nucleotídeos do DNA, surgindo uma janela de oportunidade para intervenções positivas (MOLLE *et al.*, 2016; HORSTHEMKE, 2018).

3.10.1.3 Avaliação Nutricional

A avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) [peso(kg)/estatura(m²)] comparando aos padrões para idade e gênero é eficaz para definir o estado nutricional da criança. As curvas de IMC padronizadas pela OMS são utilizadas para essas comparações (BRASIL, 2006). As principais condições clínicas que devem ser avaliadas na anamnese minuciosa, detalhando a dieta oferecida a criança, exame físico detalhado têm a finalidade de identificar distúrbios nutricionais como magreza e excesso de peso. São classificados como eutróficos quando o IMC se situa no Z score entre +1 e -2. Nas crianças de até 5 anos incompletos, esses valores de percentil correspondem, respectivamente, a risco de sobrepeso (> P85), sobrepeso ou risco para obesidade (> P97) e obesidade (> P99,9). A partir dos 5 anos de idade, as crianças são classificadas como sobrepeso quando apresentam IMC acima do percentil 85 ou escore Z +1, obesas acima do percentil 97 ou escore Z +2 e com obesidade grave acima do percentil 99,9 ou escore Z +3. Magreza entre -2 e -3 e magreza acentuada abaixo de -3 (ANEXO D) (SBP, 2022).

A Magreza acentuada tem duas apresentações clínicas o Kwashiorkor e marasmo. O Marasmo ocorre mais em lactentes, pequena para a idade, apresenta atividade reduzida, atrofia muscular e subcutânea, com desaparecimento da bola de Bichat, localizada na região malar que é o último depósito de gordura a ser consumido. Isso leva a fácies senil ou simiesca, costelas visíveis e nádegas atróficas, cabelos são finos e escassos e o comportamento apático. O Kwashiorkor é mais frequente em crianças acima de 2 anos, pode apresentar apatia e/ou irritabilidade. Alterações de pele caracterizam essa desnutrição com lesões hipocrômicas ao lado de hiperocrômicas, descamação. Cabelos com textura, coloração e facilidade de se soltar do couro cabeludo, abdômen globoso devido a hepatomegalia decorrente de esteatose hepática, ascite, edema facial e de membros inferiores e/ou anasarca (SBP, 2021).

A classificação da gravidade da obesidade é caracterizada pelo aumento dos riscos de complicações, igual ao proposto pela OMS para adultos. Avaliando o percentil 95 de IMC para a idade e sexo como ponto de referência, o grau 1 corresponde a 100-120% do percentil 95, o grau 2 a 120-140% e o grau 3 a mais de 140% (SBP, 2022).

Se os valores da avaliação de crescimento e nutricional das crianças estiverem mais próximo aos extremos das curvas, maior será a probabilidade de diagnosticar uma anormalidade. Existem casos raros de encontrar crianças normais em pontos mais afastados da mediana (Z score 0 ou percentil 50). Ao afastar mais das medianas deve sempre relacionar aos outros dados da avaliação clínica para ter um diagnóstico mais preciso, para evitar condutas inadequadas (ANEXO D) (BRASIL, 2020).

3.10.1.4 Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor

O desenvolvimento infantil é um processo que começa na vida intrauterina e abrange muitos aspectos, como o crescimento físico, a maturação neurológica e compreende a aquisição de habilidades cada vez mais complexas avaliadas por funções interligadas. Vários fatores exercem influência no desenvolvimento infantil como já citados no capítulo sobre crescimento. A triagem é feita mediante monitoramento periódico para avaliar como o sistema nervoso central (SNC) está amadurecendo diante da exposição ambiental, experiências de vida e estimulação da criança. A avaliação pode ser realizada através de testes e/ou escalas como o teste de Gesell, o teste de triagem Denver II, a escala de desenvolvimento infantil de Bayley, o Albert Infant Motor Scale, entre vários outros (SBP, 2021; SANTOS *et al.*, 2022).

No Brasil, a Caderneta de Saúde da Criança é utilizada para o registro dos atendimentos nos serviços de saúde e utiliza o teste de triagem de Denver II (ANEXO E) (BRASIL, 2020). Na utilização do Teste de Denver II as crianças são avaliadas quanto à aquisição dos principais marcos do desenvolvimento baseada na presença ou ausência de alguns fatores de risco e de alterações fenotípicas, orientando as decisões a serem tomadas. Vigiar em cada consulta o desenvolvimento infantil de toda criança, com atenção maior, aquelas com fatores de risco, como as que nascem com SC é parte essencial do acompanhamento médico, e o pediatra deve ser apto a diagnosticar os atrasos e encaminhar para os centros de reabilitação (SBP, 2021).

Denver II é um teste de triagem e tem como objetivo detectar riscos e atrasos e acompanhar o desenvolvimento de crianças entre 0 e 6 anos de idade. Criado em 1967 por Frankenburg e revisado na década de 1990, com uma amostra de 2.096 crianças norte-americanas, e passou a ser chamado de *The Denver Developmental Screening* (Teste de Denver II). Nessa revisão foi alterada a maneira de interpretar a aplicação das tarefas e do teste como um todo (FRANKENBURG, 1992). Pesquisas que avaliam as propriedades psicométricas do Teste de Denver II determinaram uma alta taxa de sensibilidade (83%) e excelente confiabilidade (0.80 – 0.90). A Academia Americana de Pediatria avalia como instrumentos de triagem de alta qualidade os que apresentam sensibilidade acima de 70% e especificidade acima de 80% (SABATÉS, 2017; SANTOS *et al.*, 2022).

O Teste de Denver II é composto por 125 itens apresentados em forma de gráfico com um marco dos limites para cada idade. São avaliadas quatro áreas/categorias: motor-grosso, motor fino adaptativo, linguagem e pessoal-social. A avaliação motora está associada à mielinização do sistema nervoso e está relacionada ao controle das aquisições motoras. A linguagem compreende as percepções de sons, imagens e suas respostas adaptativas abrangem a reação da criança relacionada a objetos e situações. Por fim a pessoal-social está relacionada ao comportamento diante de estímulos culturais (FRANKENBURG, 1992). O teste sofreu adaptação para ser usado nas crianças brasileiras,

necessitando de um treinamento adequado com materiais e kit de aplicação específico para o teste de Denver II (BARROS *et al.*, 2020).

O crescimento cerebral é avaliado pelo perímetro craniano (PC) considerando macrocefalia as crianças com PC apresentando z escore $> +2$ e microcefalia < -2 . Associado às alterações fenotípicas e marcos do desenvolvimento infantil são as ferramentas utilizadas para triagem do neurodesenvolvimento infantil e tomadas de decisões. A avaliação nos primeiros anos de vida é de extrema relevância porque é o momento de maior desenvolvimento do SNC, mais susceptível aos agravos. Por outro lado, devido à plasticidade cerebral é o momento de melhor resposta aos estímulos que recebe do meio ambiente e às intervenções, se necessárias. Portanto o diagnóstico e encaminhamento precoce possibilitará o acesso à atenção adequada com os estímulos necessários, promovendo uma melhor qualidade de vida. Proporcionar oportunidades para que tenha um desenvolvimento adequado, provavelmente, é o mais relevante que possa ser oferecido à criança (fig. 24) (BRASIL, 2020).

A avaliação é realizada através de cada marco do desenvolvimento de acordo com a idade e gênero. Os marcos são sinalizados na caderneta da criança com a letra P- quando presente, A- ausente e NV-não verificado. Quando ocorre falha em alcançar algum marco, orienta-se a família para estimular a criança, antecipa-se a consulta seguinte para 30 dias, mas deixando o retorno livre, caso a criança não esteja evoluindo positivamente ou perca algum marco já atingido. É necessário que faça uma investigação minuciosa quanto à situação ambiental e à relação da criança com os pais ou cuidadores. Se a criança, em duas consultas, não atinge o marco para a faixa etária dela, ou tenha mais de dois marcos para a faixa etária anterior deve ser encaminhada para reabilitação, com a finalidade de iniciar a estimulação precoce com equipe multidisciplinar especializada (BRASIL, 2020).

As crianças que atingem todos os marcos de desenvolvimento consistentes com sua faixa etária são classificadas como tendo desenvolvimento adequado, aquelas que não atingem um ou mais marcos para sua faixa etária atual são classificadas como riscos de atraso e as que não atingem um ou mais marcos da faixa etária anterior são classificadas como provavelmente atrasadas (ANEXO E) (BRASIL, 2020).

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo analítico, longitudinal e prospectivo de crianças com SC.

4.2 POPULAÇÃO

A amostra, de conveniência, foi composta por todas as crianças nascidas na Maternidade Santa Isabel em Aracaju Se, que tiveram diagnóstico confirmado de SC precoce ao nascer, com tratamento conduzido nos primeiros dias de vida e encaminhadas para acompanhamento no ambulatório de SC de novembro de 2021 a agosto de 2023. Essa maternidade é credenciada ao Sistema Único de Saúde (SUS) na qual nasce 1/3 da população do estado de Sergipe e 70% das internações de RN são por SC. No desenho da Rede de Saúde, a unidade é integrante do Hospital Horizontal de Aracaju/SE, com diversas estratégias e programas do Ministério da Saúde, a saber: Rede Cegonha, Rede de Urgência e Emergência, Ápice On, Qualineo e Amigo da Criança e da Mulher, desde 2014. Sua infraestrutura conta com ambulatórios de especialidades médicas, dentre eles, o de seguimento de SC.

Foram incluídas crianças com diagnóstico de SC precoce mediante os protocolos do Ministério da Saúde do Brasil (ANEXO A) e *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) (ANEXO B) que seguiram por 18 meses. Para avaliar o envolvimento hepático foram utilizados os critérios de Mullick *et al.* (2004) que são níveis anormais de enzimas hepáticas, evidência sorológica para sífilis, exclusão de outras causas de doenças do fígado, enzimas hepáticas retornando ao normal após terapia antimicrobiana apropriada. Não foram incluídas as crianças com teste do pezinho alterado, as que não completaram o seguimento e/ou os exames preconizados e aquelas cujas mães apresentaram IgM positiva com risco de transmissão de outras doenças congênitas que cursam com alterações de enzimas hepáticas.

4.3 VARIÁVEIS

O quadro 4 mostra as variáveis elegidas para a pesquisa com a finalidade de responder ao objetivo geral e os específicos da pesquisa.

Quadro 4 - Variáveis dos genitores e neonatos com sífilis congênita atendidos em ambulatório na maternidade do estado de Sergipe de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Demográficas e socioeconômicas dos genitores	Idade, raça, ocupação, nível de escolaridade, renda familiar
História e antecedentes obstétricos	Realização do pré-natal, número de consultas pré-natais, idade gestacional na primeira consulta pré-natal, perdas fetais em gestações anteriores, tratamento realizado e o VDRL na gestação, parto e consultas de seguimento.
Dados perinatais da criança	Peso de nascimento, índice de APGAR, idade gestacional ao nascimento, classificação peso/idade gestacional.
Dados clínicos da alta hospitalar da criança	Líquor, radiografia de ossos longos, hemograma, VDRL, tratamento
Dados do seguimento ambulatorial da criança	Peso, estatura, desenvolvimento, dieta, VDRL, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e frações, sódio, potássio, albumina sérica, tempo de protrombina, índice Internacional Normalizado, ultrassonografia abdominal com doppler.

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

4.4 DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO

Tratamento materno adequado foi definido como realizado de acordo com a fase clínica da doença, na dose e intervalos corretos, iniciado até 30 dias e terminado antes do parto, comprovado através de receita, cartão da gestante ou relatório médico e declínio do VDRL em relação à doença materna recente, redução de 2 diluições em três meses e de quatro diluições em 6 meses; na doença materna tardia, redução de duas diluições aos 6 meses e quatro diluições aos 12 meses.

O quadro 5 mostra os tipos de dieta de acordo com a faixa etária da criança e avaliados mediante protocolo do Ministério da Saúde, 2019.

Quadro 5 - Critérios para definição dos tipos de dieta em ambulatório na maternidade do estudo segundo protocolo do Ministério da Saúde, 2019.

Consultas	Dieta adequada	Dieta inadequada	Dieta inadequada com farináceo
Primeira consulta (1 e 3 meses)	Aleitamento materno exclusivo ou complementado com fórmula infantil e diluição correta ou fórmula correta.	Aleitamento materno com fórmula infantil incorreta ou sem aleitamento.	Aleitamento materno com fórmula infantil e diluição incorreta mais farináceo ou sem o aleitamento.
Segunda consulta (6 a 12 meses)	Aleitamento materno e dieta complementar saudável ou aleitamento e fórmula infantil e diluição correta e dieta complementar saudável ou sem aleitamento.	Aleitamento materno com fórmula infantil e diluição incorreta complementada com pouca hortaliça, muito carboidrato simples ou sem aleitamento.	Aleitamento materno com fórmula infantil e diluição incorreta mais farináceo complementada com pouca hortaliça, muito carboidrato simples ou sem aleitamento.
Terceira consulta (12 a 18 meses)	Aleitamento materno e dieta da família saudável ou aleitamento materno com fórmula infantil e diluição correta ou dieta da família saudável com ou sem aleitamento.	Aleitamento materno com fórmula infantil e diluição incorreta e dieta da família com pouca hortaliça, muito carboidrato simples ou sem aleitamento.	Aleitamento materno com fórmula infantil e diluição incorreta mais farináceo e dieta da família com pouca hortaliça, muito carboidrato simples ou sem aleitamento.

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

4.5 PROCEDIMENTOS

Na primeira consulta de SC, a mãe era convidada a participar da pesquisa, quando então era solicitada a assinatura do consentimento livre e esclarecido ou termo de assentimento. Após a concordância iniciava-se a coleta dos dados no cartão de pré-natal da gestante, na caderneta de saúde da criança e no resumo da alta hospital. Novas consultas eram programadas entre 3 e 6 meses, 6 e 12 meses e 12 e 18 meses, períodos preconizados para realização do VDRL.

A cada consulta eram avaliados os dados antropométricos e anotados nas curvas de crescimento da OMS (ANEXO D), realizada uma evolução geral do paciente e do desenvolvimento neuropsicomotor pelo Teste de Denver II (ANEXO E). Os dados eram anotados em formulário próprio do ambulatório de seguimento de SC do departamento de neonatologia da maternidade do estudo (APÊNDICE E). Os exames solicitados eram registrados sinalizando, normal, aumentado ou diminuído, segundo valores de normalidade descritos no quadro 6.

Quadro 6 - Valores de normalidade dos exames solicitados em ambulatório na maternidade do estado de Sergipe de novembro de 2021 a agosto de 2023

Valores de normalidade	FA	GGT	AST	ALT	BD	ALBUMINA	INR	SÓDIO	POTÁSSIO	TP
Idade: 1-7 dias F M	50-400 55-380	15-132 12-122	20-93 26-98	21-54 20-54	30% da BT	2,8-4,3	0,8-1,2	135- 145	3,5-5,5	10-40 segundos
Idade: 8-30 dias F M	50-400 55-380	15-132 12-122	20-69 16-67	21-54 20-54	30% da BT	2,8-4,3	0,8-1,2	135- 145	3,5-5,5	10-40 segundos
Idade: 1-6 meses F M	100-300 55-290	15-132 12-122	16-61 16-62	26-61 26-55	30% da BT	2,8-4,8	0,8-1,2	135- 145	3,5-5,5	10-40 segundos
Idade: 7-12 meses F M	100-300 55-290	1-39 1-39	16-60 16-52	26-55 26-59	30% da BT	2,9-4,7	0,8-1,2	135- 145	3,5-5,5	10-40 segundos
Idade: 1-3 anos F M	100-300 55-290	4-22 3-22	16-57 16-57	24-59 19-59	30% da BT	2,9-4,7	0,8-1,2	135- 145	3,5-5,5	10-40 segundos

Fonte: laboratório da maternidade Santa Isabel no estado de Sergipe/ NIH. Disponível em: www.cc.nih.gov/cc/pedweb/pedsstaff/pedlab.html Acesso em: 10 out. 2023.

Os exames complementares solicitados fazem parte da assistência e seguimento de crianças com SC recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil que são VDRL no liquor e em sangue periférico, hemograma, radiografia dos ossos longos, FA, GGT, BTF, ALT, AST, TP, INR, plaquetas, albumina, sódio e potássio (BRASIL, 2022). Foi acrescentada a ultrassonografia abdominal com doppler, realizada pela mesma médica, em dois momentos um na primeira consulta entre 1 e 3 meses e o segundo entre 12 e 18 meses.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise exploratória de dados foi feita com o cálculo de frequência simples e percentual para as variáveis qualitativas (raça, ocupação, escolaridade, renda familiar, ocupação, tratamento realizado dos genitores e criança, classificação peso/idade gestacional, radiografia dos ossos longos, neurodesenvolvimento ultrassonografia com doppler as variáveis quantitativas (idade, número de consultas e quando iniciou o pré-natal, peso, perímetro craniano, comprimento, IMC, APGAR, idade gestacional, VDRL no liquor e em sangue periférico, hemograma, FA, GGT, BTF, ALT, AST, TP, INR, plaquetas, albumina, sódio e potássio) foram representadas por meio de medidas de tendência central (média ou mediana), medidas de variabilidade (desvio-padrão ou intervalo interquartil), máximo e mínimo. Na categorização da amostra, foi utilizado o teste de Qui-quadrado e o teste Exato de Fisher, no cruzamento com variáveis qualitativas.

Utilizou-se o teste de Qui-Quadrado (SIEGEL; CASTELLAN JR, 2006), para realizar a associação entre os resultados dos exames com demais variáveis semiquantitativas, e o teste de Mann e Witney (1947), no cruzamento com variáveis quantitativas. O teste de Stuart-Maxwell para a comparação entre dois tempos distintos. A aderência à distribuição Normal foi

avaliada através do teste de Shapiro e Wilk (1965). Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel, e todas as análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 4.2.3 (THE R CORE TEAM, 2023). O nível de significância adotado em todo o trabalho é de 5%.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Tiradentes, em novembro de 2021 (ANEXO A), órgão independente e vinculado à Diretoria de Pesquisa (DPE). Segue as diretrizes e normas estabelecidas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) para pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução CNS 466/12).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE F) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE H), para menores de 18 anos, foi assinado em duas vias pelas genitoras ou responsáveis pelos lactentes que se voluntariaram a participar da pesquisa, sendo que uma das vias fica com o voluntário e a outra com o pesquisador. Os termos de consentimento e prontuários serão armazenados durante o período mínimo de cinco anos junto aos demais instrumentos. Nos termos de consentimentos há resumo do estudo desenvolvido, informações explicando a pesquisa, objetivos, procedimentos, riscos, confiabilidade e contato dos pesquisadores.

5 RESULTADOS

Realizaram a primeira consulta e assinaram o consentimento para realização da pesquisa, mães de 201 crianças, excluídas 123, ficando a amostra constituída por 78 sujeitos. As razões para a exclusão estão demonstradas na figura 15.

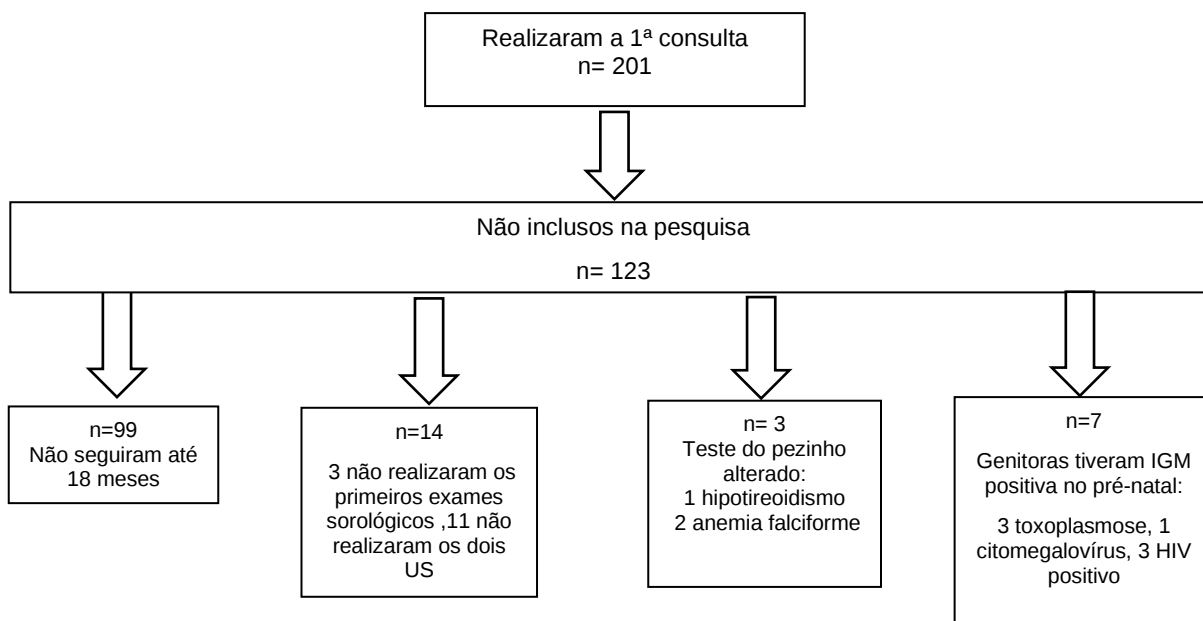


Figura 15 - Categorização da amostra
Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Dos 78 neonatos, 51,2 % eram do gênero masculino, nasceram prematuros 2,6%, pequeno para idade gestacional 10,3%.

Dos critérios de definição de SC os mais prevalentes foram positividade do VDRL em sangue periférico (74,2%) e metafésite (75,7%).

A idade média da primeira consulta das crianças que foram incluídas foi de 53 dias. O VDRL da criança foi negativo no primeiro exame em 61,5% e no segundo 93,1% e o APGAR no 5' entre 8 e 10 (Tabela 1).

Tabela 1 - APGAR, idade da primeira consulta e gestacional, realização da ultrassonografia das crianças com sífilis congênita que seguiram por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/Categoria	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
Idade 1ª consulta em dias	77	5	268	53,18	51,58
APGAR 1	75	4	9	8	1,02
APGAR 5	75	8	10	9	0,52
Idade gestacional	73	32	41	38	1,55
idade da realização 1º US em meses	78	1	12	6	3,22
idade realização 2º US em meses	78	9	24	14	4,45

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

A FA estava aumentada em 15 crianças na primeira avaliação e em 9 na segunda e a GGT em 11, no segundo exame, em 5 crianças. Uma criança apresentou aumento da bilirrubina direta, que normalizou no segundo exame, cinco ALT e AST, no primeiro exame e três no segundo. O VDRL nos bebês foi positivo ao nascer em 74,2% e apenas em 6,9% no segundo exame (Tabela 2).

Tabela 2 - Exames laboratoriais das crianças com sífilis congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/Categoria	n	Primeiro exame	n	Segundo exame
Exames	78		58	
Alterado		50 (64,1%)		31 (53,4%)
Normal		28 (35%)		27 (46,6%)
Exames Específicos para Fígado	78		58	
Alterado		25 (32%)		16 (27,6%)
Normal		50 (64,1%)		42 (72,4%)
Hemoglobina	78		58	
Baixo		29 (37,1%)		15 (25,9%)
Normal		59 (75%)		43 (74,1%)
VDRL bebê	78			
<1:8		29 (37,1%)	58	4 (6,9%)
≥1:8		1 (1,2%)		0 (0%)
NR		48 (61,5%)		53 (93,1%)
Hematócrito	78		58	
Baixo		19 (24,3%)		6 (10,3%)
Normal		59 (75%)		52 (89,7%)
Leucograma	78		58	
Baixo		0 (0,0%)		2 (3,4%)
Normal		77 (98,7%)		55 (94,8%)
Aumentado		1 (1,2%)		1 (1,7%)
Plaquetas	78		58	
Baixa		1 (1,2%)		1 (1,7%)
Normal		71 (91%)		54 (93,1%)
Aumentada		6 (7,6%)		3 (5,2%)
Bilirrubina total	63		51	
Aumentada		4 (6,3%)		1 (2,0%)
Normal		59 (93,7%)		50 (98,0%)
Bilirrubina direta	63		51	
Aumentada		1 (1,5)		0 (0%)
Normal		62 (98,4%)		51 (100%)

Continua

Tabela 2 - Exames laboratoriais das crianças com sífilis congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Continuação

Variável/Categoria	n	Primeiro exame	n	Segundo exame
Bilirrubina indireta	63			
Aumentada		4 (6,3%)	51	0 (0%)
Fosfatase alcalina	78			
Aumentada		15 (19,2%)	50	9 (18%)
Normal		63 (74,3%)		41 (82%)
Gamaglutamiltransferase	78			
Aumentada		11 (14,1%)	53	5 (9,4%)
Normal		67 (85,9%)		48 (90,6%)
AST	71			
Aumentado		3 (4,2%)	58	2 (3,4%)
Normal		68 (95,8%)		56 (96,6%)
Potássio	65			
Normal		65 (100%)	47	47 (100%)
Sódio	64			
Normal		64 (100%)		47 (100%)
Albumina	50		39	
Baixa		1 (2,0%)		0 (0%)
Normal		48 (96,0%)		39 (100%)
Aumentada		1 (2,0%)		0 (0%)
ALT	71		58	
Aumentada		2 (2,8%)		1 (1,7%)
Normal		69 (97,2%)		57 (98,3%)
TP	18		12	
Aumentado		0 (0%)		0 (0%)
Normal		18 (100%)		12 (100%)

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Na US, o fígado estava aumentado em 6,4 %, textura heterogênea em 3,8% e todos com tamanho e textura normal no segundo exame. Esplenomegalia II foi observada em 43,5% no primeiro exame e 19,2% no segundo exame, com textura normal e hilo anatômico. O doppler da veia porta e as velocidades sistólicas e diastólicas foram normais nos dois exames ultrassonográficos em todas as crianças (Tabela 3).

Tabela 3 – Resultados da ultrassonografia abdominal das crianças com sífilis congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/Categoria	n	Primeiro exame	n	Segundo exame
US fígado tamanho	78		78	
Aumentado		5 (6,4%)		0 (0%)
Normal		73 (93,6)		78 (100%)
Textura	78		78	
Heterogêneo		3 (3,8%)		0 (0%)
Normal		75 (96,1%)		78 (100%)
US Baço	78		78	
Aumentado II		34 (43,5%)		15 (19,2%)
Normal		44 (56,4%)		63 (80,7%)
Doppler veia porta	78		78	
Normal		78 (100%)		78 (100%)
Velocidade sistólica	78		78	
Normal		78 (100%)		78 (100%)
Velocidade diastólica	78		78	
Normal		78 (100%)		78 (100%)
Textura baço	78		78	
Normal		78 (100%)		78 (100%)

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Em seis crianças mais de uma enzima hepática estava alterada no primeiro exame e normalizaram no segundo. Todas tinham alterações radiológicas, cinco positividade do VDRL ao nascer. No US o baço estava aumentado nos dois exames e o doppler e fígado normais em ambos. As seis mães dessas crianças realizaram seis ou mais consultas no pré-natal, cinco iniciaram no primeiro trimestre, o VDRL de cinco no momento do parto foi $\geq 1:8$, uma não tratada na gestação e as demais inadequadamente tratadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Critérios de definição de sífilis congênita e envolvimento hepático no seguimento ambulatorial por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Gênero	Critérios definição SC	Peso Nasc/ *IG	FA 1 ^a /2 ^a	GGT 1 ^a /2 ^a	AST 1 ^a /2 ^a	ALT 1 ^a /2 ^a	VDRL/parto Mãe/ Consultas/ início pré-natal	Motivo inadequação Tratamento/ Trimestre Mãe	Tratamento bebê	US Fígado/ Doppler 1 ^a /2 ^a	US baço 1 ^a /2 ^a
1-M	hepatomegalia- 4cm/metáfisite VDRL 1:4	2770/ 39	551/ 298	148/ 30	30/34	15/21	≥ 1:8/ 9 consultas-início 1º trimestre	Início tardio/ 3º trimestre	Penicilina cristalina	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a
2-M	hepatomegalia- 4 cm/metáfisite VDRL NR	3720/ 40	410/ 258	141/ 22	50/28	18/22	≥ 1:8/ 6 consultas-início 1º trimestre	Intervalo incorreto/ 3º trimestre	Penicilina cristalina	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a
3-M	metáfisite VDRL 1:4	3385/ 38	192/ 190	106/ 25	111/ 47	121/ 29	≥ 1:8/ 11 consultas-Início 1º trimestre	Intervalo incorreto/ aumento duas diluições/ 3º trimestre	Penicilina cristalina	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a
4-M	metáfisite VDRL 1:16	2410/ 36	937/ 275	178/ 18	58/ 31	36/ 25	≥ 1:8/ 10 consultas/início 1º trimestre	sem comprovação 3º trimestre	Penicilina Procaína	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a
5-F	hepatomegalia- 6,5 cm/ metáfisite VDRL 1:8	2490/ 39	670/ 341	149/ 26	37/42	32/35	≥ 1:8/ 7 consultas-início 1º trimestre	VDRL NR 1º/3º trimestre/ parto	Penicilina procaína	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a
6-F	hepatomegalia- 3,5cm metáfisite VDRL 1:2	2330/ 39	589/ 252	168/ 26	27/38	10/21	< 1:8/ 11 consultas Início 2º trimestre	Dose incorreta/ 2º trimestre	Penicilina procaína	Normal 1 ^a /2 ^a	Aumentado II 1 ^a /2 ^a

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

*IG: idade gestacional

A Tabela 5 compara crianças que tiveram mais de uma enzima hepática alterada com as crianças que tiveram alteração de apenas uma enzima. O tratamento inadequado do pai e a criança ter realizado o tratamento com penicilina procaína foi estatisticamente significativo nas crianças com mais de uma enzima alterada. A análise foi realizada com todas as variáveis da pesquisa.

Tabela 5 - Análise inferencial bivariada comparando as crianças que tiveram mais de uma enzima alterada com as que tiveram uma enzima alterada no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo, novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/Categoria	Mais de uma enzima alterada	Uma enzima aumentada	p-valor
APGAR1	8.3 ± 1.6	8.5 ± 0.9	0,835
APGAR 5	9.7 ± 0.5	9.5 ± 0.5	0,445
Quantidade de consultas pré-natal	9 ± 2.1	7.5 ± 3.3	0,254
Idade Materna	26.7 ± 5.3	26.9 ± 5.5	1,000
Idade paterna	31 ± 8.4	33.2 ± 12.7	0,925
Número de filho	2.3 ± 1.2	2.1 ± 1.6	0,513
Abortos e natimortos	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0,233
Idade gestacional	38.7 ± 1	38.5 ± 1.3	0,886
Tratamento Pai			
Adequado	1 (16.7)	5 (83.3)	0,021
Inadequado	3 (100)	0 (0)	
Não tratado	2 (18.2)	9 (81.8)	
Tratamento mãe			
Inadequado	3 (42.9)	4 (57.1)	0,707
Não tratada	1 (16.7)	5 (83.3)	
Sem comprovação	2 (25)	6 (75)	
Tratamento Bebê			
Penicilina cristalina	2 (13.3)	13 (86.7)	0,031
Penicilina procaína	4 (66.7)	2 (33.3)	

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

*testes usados na análise bivariada: Mann e Whitney (1947) e Exato de Fisher

Os bebês com baixo peso ao nascer, menor idade gestacional e mães com maior idade tiveram associação estatisticamente significativa com aumento da FA (Tabela 6)

Tabela 6 - Análise inferencial bivariada da fosfatase alcalina no primeiro e segundo exame das crianças com sífilis congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	1º exame FA aumentada	1º exame FA normal	p-valor	2º exame FA aumentada	2º exame FA normal	p-valor
Peso bebê nascimento						
Baixo peso	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,002	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,466
Adequado	12 (26,1%)	34 (73,9%)		10 (25%)	30 (75%)	
Peso elevado	1 (12,5%)	7 (87,5%)		0 (100%)	3 (100%)	
Idade materna						
Média de idade	27,1 ± 5	24,3 ± 7,3	0,048	26,1 ± 6,5	24,4 ± 7	0,288
Idade gestacional						
Média de idade gestacional	38 ± 2	39,4 ± 0,9	0,001	38,2 ± 2,3	39,3 ± 1,1	0,078

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Em relação ao aumento da GGT a associação estatisticamente significativa foi o tratamento com penicilina procaína, menor quantidade de consultas no pré-natal e o VDRL do bebê ao nascer ter sido > 1:8 (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise inferencial bivariada da gama glutamiltransferase no primeiro e segundo exame das crianças com sífilis congênita no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	1º exame GGT aumentada	1º exame GGT normal	p-valor	2º exame GGT aumentada	2º exame GGT normal	p-valor
Quantidade de consultas						
Média de consultas	9,4 ± 2,1	7,7 ± 3,2	0,051	11,2 ± 3	7,4 ± 3	0,022
Tratamento do bebê						
Penicilina cristalina	6 (10 %)	54 (90%)	0,002	4 (83%)	44 (91,7%)	0,403
Penicilina procaína	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)		1 (20%)	4 (80%)	
VDRL bebê ao nascer						
>1:8	0 (0 %)	3 (100 %)	1,00	2 (50%)	2 (50%)	0,04
Não reagente	8 (17%)	39 (83%)		3 (6,1%)	46 (93,9%)	

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

*Testes usados na análise bivariada: Mann-Whitney (1947) e Exato de Fisher

A mãe não ser imune a toxoplasmose e residir em zona rural foi estatisticamente significativa para o baço da criança ser normal. Em relação as alterações ultrassonográficas hepáticas, o início do pré-natal no primeiro ou segundo trimestre teve associação com o fígado da criança ser normal (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise inferencial bivariada comparando alterações do baço e fígado no seguimento por 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	1º US Baço alterado	1º US Baço normal	P-valor	2º US Baço alterado	2º US Baço normal	p-valor
Zona						
Rural	1 (12,5 %)	7 (87,5%)	0,002	0 (0%)	3 (100%)	0,506
Urbana	38 (55,1 %)	31 (44,9 %)		14 (42,4%)	19 (57,6%)	
Toxoplasmose materna						
Imune	9 (64,3 %)	5 (35,7 %)	0,449	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,041
Não imune	6 (42,9%)	8 (57,1%)		1 (12,51%)	7 (87,5%)	
Variável/categoria						
	1º US fígado alterado	1º US fígado normal	p-valor	2º US fígado alterado	2º US fígado normal	
Início consulta pré-natal						
Primeiro	3 (5,5%)	52 (94,5%)	0,006	0 (0%)	38 (100%)	
Segundo	5 (22,7%)	17 (77,3%)				
Terceiro	1 (100%)	0				

Fonte: elaborada pela autora, 2023

*Testes usados na análise bivariada: Mann-Whitney (1947), teste de Shapiro; Wilk (1965); Siegel; Castellan Jr. (2006).

As mães tinham em média 25 anos, 85,7% se reconheciam como pardas e negras e 61,8% não trabalhavam. A média de idade dos pais era de 29 anos, 91,9% tinham atividade

remunerada. Entretanto 66,2% a renda mensal da família era de meio a um salário-mínimo e 53,3% recebiam auxílio governamental (Tabela 9).

Tabela 9 - Características socioeconômicas dos genitores na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/numérica	Média	n	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
Idade da Mãe	25	76	17	41	6,79	
Idade do pai	29	70	17	61	10,05	
Número de filhos	2	78	1	7	1,0	
Aborto/feto morto	0,5	77	0	4	0,69	
Quantidade de consultas	7	77	1	16	3,04	
Variável/categóricas				n	Frequência	Percentual
Escolaridade materna				73		
Analfabeta					0	0%
Fundamental					27	36,9%
Médio					41	56,1%
Superior					5	6,8%
Escolaridade Paterna				47		
Analfabeto					1	2,1%
Fundamental					17	36,1%
Médio					28	59,5%
Superior					1	2,1%
Atividade remunerada materna				77		
Não					53	68,8%
Sim					24	31,7%
Atividade remunerada paterna				62		
Não					5	8%
Sim					57	91,9%
Auxílio governamental				75		
Não					35	46,6%
Sim					40	53,3%
Raça/cor				70		
Branca					10	14,2%
Parda/negra					60	85,7%
Cidade				76		
Grande Aracaju					55	72,3%
Interiores					21	27,6%
Zona				77		
Rural					8	10,3%
Urbana					69	89,6%
Renda				77		
0,5 a 1 salário					51	66,2%
>1 salário					26	33,7%

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Todas as mães realizaram o pré-natal, 70,5% iniciaram no primeiro trimestre e tiveram média de 7 consultas. Em 7,7% o VDRL não foi realizado no primeiro e em 43,5% no terceiro trimestre. Os pais que realizaram o VDRL 70% foram não reagente (Tabela 10).

Tabela 10 - Características do pré-natal dos genitores na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável categórica	n	Frequência	Percentual
Início do pré-natal	78		
1º trimestre		55	70,5%
2º trimestre		22	28,2%
3º trimestre		1	1,2%
Sintomas sífilis mãe	40		
Não		38	95%
Sim		2	5%
Sintomas sífilis pai	40		
Não		33	82,5%
Sim		7	17,5%
Via de parto	78		
Cesariano		23	30,2%
Normal		53	69,7%
Teste rápido 1º/2º trimestre	60		
Negativo		11	18,3%
Positivo		49	81,6%
VDRL mãe 1º/2º trimestre	72		
<1:8		18	23%
≥1:8		42	53,8%
NR		12	15,3
Não realizou		6	7,7%
VDRL mãe 3º trimestre	44		
<1:8		12	15,3%
≥1:8		25	32%
NR		7	8,9%
Não realizou		34	43,5%
VDRL mãe consulta seguimento	72		
<1:8		40	55,6%
≥1:8		29	40,3%
NR		3	4,2%
VDRL mãe parto	77		
<1:8		32	41,5%
≥1:8		45	58,4%
VDRL pai	30		
<1:8		8	26,6%
≥1:8		1	3,3%
NR	75	21	70%
HIV 1º trimestre			
NR		75	100%
HIV 3º trimestre	52		
NR		52	100%
Hepatite B 1º trimestre	71		
NR		71	100%
Hepatite C 1º trimestre	65		
NR		65	100%
Rubéola 1º trimestre	39		
Imune (IgG +, IgM -)		35	89,7%
Não imune (IgG -, IgM -)		4	10,2%
Toxoplasmose 1º trimestre	60		
Imune(IgG +, IgM -)		30	50%
Não imune (IgG -, IgM -)		30	50%
Citomegalovírus 1º trimestre	10		
Imune (IgG +, IgM -)		6	60%
Não imune (IgG -, IgM -)		4	40%

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

A inadequação ou não tratamento materno estiveram presentes em 61,5% das gestantes e seus parceiros metade deles foram adequadamente tratados segundo relato de suas genitoras, sem comprovação do tratamento (Tabela 11).

Tabela 11 - Características do tratamento dos genitores e da criança na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Tratamento materno	78		
Inadequado		32	41%
Não tratado		16	20,5%
Sem comprovação		30	38,4%
Tratamento paterno	76		
Inadequado		28	36,8%
Não tratado		10	13,1%
Sem comprovação		38	50%
Tratamento bebê	78		
Penicilina cristalina		69	88,4%
Penicilina procaína		9	11,5%

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

O neurodesenvolvimento estava em risco de atraso em 10,9% dos bebês na primeira consulta e 9% na segunda. Entretanto na terceira consulta 22,4% estavam em risco de atraso e 10,3% estavam com atraso para o neurodesenvolvimento (Tabela 12).

Tabela 12 - Características do neurodesenvolvimento das crianças com sífilis congênita durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	N	Frequência	Percentual (%)
DNPM 1ª consulta	58		
Adequado		51	89
Alerta		7	10,9
DNPM 2ª consulta	66		
Adequado		56	84,8
Risco de atraso		6	9
Provável atraso		4	6
DNPM 3ª consulta	58		
Adequado		39	67,2
Risco de atraso		13	22,4
Provável atraso		6	10,3

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

O baixo peso no nascer estava presente em 9% das crianças. O IMC mostrou evidências de magreza em 3%, 1,4% e 4,5% das crianças na primeira, segunda e terceira consulta, respectivamente. O excesso de peso aumentou ao longo do tempo em torno de 15% na primeira e segunda consulta e 22,7% na terceira (Tabela 13).

Tabela 13 - Características do crescimento físico das crianças com sífilis congênita durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	n	Frequência	percentual
Peso ao nascer	66		
Adequado		58	87,8
Baixo peso		6	9
Peso elevado		2	3
Peso 1ª consulta	65		
Adequado		61	93,8
Baixo peso		2	3
Peso elevado		2	3
Peso 2ª consulta	66		
Adequado		63	95,4
Baixo peso		1	1,5
Peso elevado		2	3
Peso 3ª consulta	66		
Adequado		61	92,4
Baixo peso		4	6
Peso elevado		1	1,5
Comprimento ao nascer	65		
Adequado		60	92,9
Baixo comprimento		4	6,1
Comprimento elevado		1	1,5
Comprimento 1ª consulta	66		
Adequado		60	90,9
Baixo comprimento		5	7,5
Comprimento elevado		1	1,5
Comprimento 2ª consulta	66		
Adequado		65	98,4
Comprimento elevado		1	1,5
Comprimento 3ª consulta	66		
Adequado		65	98,4
Baixo comprimento		1	1,5
PC ao nascer	65		
Adequado		60	92,3
Z escore > +2		2	3
Z escore < -2		3	4,6
PC 1ª consulta	66		
Adequado		63	95,4
Elevado		1	1,5
Baixo		2	3
PC 2ª consulta	66		
Adequado		65	98,4
Baixo		1	1,5
PC 3ª consulta	66		
Adequado		63	95,4
Baixo		3	4,5
IMC1ª consulta	66		
Adequado		54	81,8
Magreza		2	3
Excesso de peso		10	15,1
IMC 2ª consulta	66		
Adequado		54	81,8
Magreza		1	1,5
Excesso de peso		11	16,6
IMC 3ª consulta	66		
Adequado		48	72,7
Magreza		3	4,5
Excesso de peso		15	22,7

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Na primeira consulta 21,5% tinham dieta inadequada e com farináceos, na segunda 49,9% e na terceira consulta 69,6% (Tabela 14).

Tabela 14 - Características da dieta das crianças com SC durante 18 meses na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	n	Frequência	percentual
Dieta 1ª consulta	66		
Adequada		51	78,4
Inadequada		8	12,3
Inadequada (Farináceos)		6	9,2
Dieta 2ª consulta	66		
Adequada		33	50,0
Inadequada		8	12,1
Inadequada (Farináceos)		25	37,8
Dieta 3ª consulta	66		
Adequada		20	30,3
Inadequada		17	25,7
Inadequada (Farináceos)		29	43,9

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Das mães não tratadas para sífilis na gestação, metade dos filhos estavam em alerta para o DNPM e quando inadequadamente tratadas 33,4% dos bebês apresentavam risco de atraso ou atrasos do DNPM.

A dieta inadequada e com farináceo relacionou-se a alterações do neurodesenvolvimento nas famílias que recebiam auxílio governamental.

O baixo peso ao nascer estava presente em metade dos bebês cujas mães não foram tratadas e em 21,1% dos pais não tratados.

A menor quantidade de consultas no pré-natal foi estatisticamente significativa para o não tratamento materno ou ser inadequado (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise inferencial bivariada comparando o DNPM, peso, escolaridade, consulta pré-natal, com o status de tratamento parental em ambulatório na maternidade do estudo de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/ categoria	Mãe Não tratada	Mãe tratada sem comprovação	Mãe inadequada	p-valor	Pai Não tratado	Pai adequado	Pai Inadequado	p-valor
DNPM 2ª consulta								
Adequado	2 (50%)	45 (91,8%)	8 (66,7%)	0,014	16 (84,2%)	31 (88,6%)	6 (75%)	0,117
Alerta	2 (50%)	2 (4,1%)	2 (16,7%)		3 (15,8%)	2 (5,7%)	0 (0%)	
Provável atraso	0 (0%)	2 (4,1%)	2 (16,7%)		0 (0%)	2 (5,7%)	2 (25%)	
DNPM 3ª consulta								
Adequado	2 (66,7%)	33 (75%)	4 (40%)	0,049	10 (58,8%)	25 (78,1%)	4 (66,7%)	0,498
Alerta	0 (0%)	9 (20,5%)	4 (40%)		5 (15,6%)	5 (15,6%)	2 (33,6%)	
Provável atraso	1 (33,3%)	2 (4,5%)	1 (10%)		2 (6,2%)	2 (6,2%)	0 (0%)	
Peso bebê nascimento								
Baixo peso	2 (50%)	2 (4,1%)	2 (16,7%)	0,036	4 (21,1%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0,029
Adequado	2 (50%)	45 (91,8%)	10 (83,3%)		15 (78,9%)	33 (94,3%)	7 (87,5%)	
Peso elevado	0 (0%)	2 (4,1%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (5,7%)	0 (0%)	
Peso bebê 3ª consulta								
Baixo peso	0 (0%)	3 (6,1%)	1 (8,3%)	1,000	0 (0%)	2 (5,7%)	2 (25%)	0,017
Adequado	4 (100%)	45 (91,8%)	11 (91,8%)		19 (100%)	33 (94,3%)	5 (62,5%)	
elevado	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
Consulta pré-natal								
Número de consulta	5,25±2,78	7,56±2,78	8±3,26	0,031	6,89±2,47	7,97±2,69	8±3,83	0,371
Quantidade de filho	1 ± 0	2±1	2±1	0,001				

Fonte: elaborada pela autora, 2023

Na análise inferencial bivariada utilizaram-se os testes: Exato de Fisher e Kruskal-Wallis.

A dieta adequada passou para inadequada em 41,2% das crianças na segunda consulta e 51,3% na terceira consulta (Tabela 16).

Tabela 16 - Análise longitudinal da dieta das crianças com sífilis seguidas em ambulatório da Maternidade Santa Isabel de Aracaju Se no período de novembro de 2021 a agosto de 2023.

Variável/categoria	Adequada	Inadequada	Inadequada/farináceo	p-valor
Dieta 1ª consulta	Dieta 2ª consulta			
Adequada	30 (58,8%)	6 (11,8%)	15 (29,4%)	0,001
Inadequada	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	
Inadequada(farináceo)	1 (16,7%)	0 (0%)	5 (83,3%)	
Dieta 2ªconsulta	Dieta 3ªconsulta			
Adequada	16 (48,5%)	6 (18,2%)	11 (33,1%)	0,009
Inadequada	1 (12,5%)	4 (50%)	3 (37,5%)	
Inadequada (farináceo)	3 (12%)	7 (28%)	15 (60%)	

Fonte: elaborada pela autora, 2023.

Na análise longitudinal foi utilizado o teste Stuart-Maxwell

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, que acompanhou crianças com SC durante 18 meses, encontrou-se envolvimento hepático em 7,6% (n=6) da amostra. Pesquisa realizada com 50 crianças que apresentavam colestase neonatal encontrou que a hepatite sífilítica correspondeu a 2% (LEE *et al.*, 2017) e outro estudo com 108 crianças verificou 21,1% dessas hepatites (PRADO; ARAÚJO, CAMPOS, 1999). Autópsia em 14 crianças com hepatite neonatal, 14,2% tiveram o diagnóstico de sífilis (TRALONGO *et al.*, 2023). Nota-se a concordância do atual estudo com as pesquisas pertinentes em que o envolvimento hepático associado a SC ficou entre 2 e 20%.

Observou-se que as seis gestantes nas quais seus filhos evoluíram com envolvimento hepático, apesar de terem realizado seis ou mais consultas de pré-natal, apenas uma tratou no segundo, e as demais no terceiro trimestre, levando a 83,3% terem o VDRL $\geq 1:8$ no momento do parto. O CDC (2018) preconiza que, para evitar a SC e suas complicações, as gestantes precisam ser tratadas até o segundo trimestre. Gestantes com sífilis, principalmente não tratadas e com títulos do VDRL $\geq 1:8$ apresentam maior risco dos seus filhos terem comorbidades, dentre elas o baixo peso (ZHANG *et al.*, 2016). A importância de um pré-natal adequado, com o tratamento oportuno dessas gestantes evitaria a SC e suas complicações.

No atual estudo a prematuridade e baixo peso ao nascer estavam presentes em 50% das crianças que apresentaram mais de uma enzima alterada com normalização entre 12 e 18 meses e apresentaram significância estatística com o não tratamento dos genitores. *T. pallidum* presente na circulação sanguínea do feto provoca uma reação inflamatória sistêmica, diminuindo o fluxo sanguíneo placentário e, conseqüentemente, levando a uma restrição do crescimento intrauterino, morte fetal e parto prematuro (WICHER V.; WICHER K., 2001). Em crianças com SC verificou-se uma maior prevalência de baixo peso ao nascer quando comparado com as crianças expostas e não infectadas (LAGO; VACCARI; FIORI, 2013). A SC é a segunda maior causa de mortalidade fetal evitável no mundo atrás apenas da Malária (KIMBALL *et al.*, 2020). As agressões ao feto provocada por doenças congênitas podem levar ao nascimento de crianças com restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro e elevam a morbidade e mortalidade infantil.

Observou-se nas crianças com SC, que as enzimas FA e GGT foram as aumentadas com maior frequência, tanto isoladas, quanto associadas. Dados esses concordantes com a de autores que encontraram em crianças com SC, aumento mais prevalente dessas enzimas (GATES *et al.*, 1978; HOLLIER *et al.*, 2001). Sabe-se que, praticamente, uma fonte de FA originária do fígado aumenta ao mesmo tempo que a GGT (POSEN; DOHERTY, 1981). Outros pesquisadores relataram ALT e AST como as mais frequentemente aumentadas em

crianças com SC (SHAH; BARTON, 1989; ANAND *et al.*, 1991; HOLLIER *et al.*, 2001; DALGLEISH *et al.*, 2004; OGAWA *et al.*, 2020).

As enzimas FA, GGT, AST e ALT avaliam a atividade bioquímica relacionada ao dano na membrana do hepatócito, que provoca extravasamento para o soro poucas horas após a agressão (NEWSOME *et al.*, 2018). A FA e GGT são enzimas canaliculares relacionadas a hepatomegalia e podem aumentar devido a uma obstrução da via biliar ou doença hepática. A AST e ALT são enzimas hepatocelulares que aumentam devido a inflamação e necrose dos hepatócitos (PORTA; KODA, 2011). Essas enzimas são encontradas também em outros tecidos, exceto a ALT, que é encontrada, praticamente, somente no fígado. A elevação isolada da FA numa população tem como causa mais frequente a deficiência de vitamina D ou o aumento normal devido ao crescimento rápido que ocorre na infância (POSEN; DOHERTY, 1981). Portanto, para o diagnóstico de envolvimento hepático é preciso que essas enzimas estejam aumentadas conjuntamente e que após o tratamento adequado elas normalizem.

No presente estudo, verificou-se que crianças com envolvimento hepático quando comparadas com as que tiveram apenas uma enzima alterada, apresentou significância estatística, a inadequação do tratamento do pai e a criança ter realizado o tratamento com penicilina procaína. Há relatos da piora do comprometimento hepático com o início do tratamento com penicilina, mas com melhora e normalização no seguimento desses bebês (SHAH; BARTON, 1989; ANAND *et al.*, 1991; VENTER *et al.*, 1991; YANG *et al.*, 2021). A qualidade da assistência ao pré-natal apresenta relação para a ocorrência do envolvimento hepático. Portanto, não é apenas a quantidade de consultas que vai reduzir as taxas de sífilis e suas complicações, mas a qualidade, com tratamento adequado da genitora e suas parcerias sexuais.

A compreensão do envolvimento hepático nas crianças com SC ser devido a ação de *T. pallidum* no hepatócito ou de ser de causa canalicular é dificultada em decorrência do seu não crescimento em meio de cultura. No entanto, as reações tóxicas aos produtos da morte dos treponemas, uso da penicilina ou resposta imune semelhante a que ocorre na nefrite sífilítica foram relatadas como causa das alterações hepáticas (RADOLF *et al.*, 2016). Estudo mostrou que as características genéticas do conceito parecem ter maior impacto do que as de *T. pallidum* (WICHER V.; WICHER K., 2001).

Neste estudo, desenvolvido em Sergipe a ultrassonografia das crianças com envolvimento hepático foi normal nos dois exames realizados, apesar de que no primeiro exame físico quatro crianças apresentaram hepatomegalia. A US hepática com aumento moderado do fígado, textura heterogênea e sem visualização da vasculatura venosa portal periférica foi observada em um relato de caso de hepatite sífilítica na China (OGAWA *et al.*, 2020). Pesquisas encontraram fígado normal no US em crianças diagnosticadas com hepatite

sifilítica (LONG; ULSHEN; LAWSON, 1984; PEDROSA *et al.*, 2003; VALLEJO; CIFUENTES, 2016). Em 22 fetos, 13 tinham hepatomegalia ao US e três hepatomegalias com ascite e uma hidropisia fetal (HOLLIER *et al.*, 2001). A US é um exame não invasivo e de baixo custo, sem radiação ionizante que associado a anamnese, exame físico e laboratorial é primordial para auxiliar no diagnóstico de doenças pediátrica, principalmente relacionadas ao fígado (DI SERAFINO *et al.*, 2020). A literatura científica narra uma diversidade de resultados dos exames ultrassonográficos das crianças com alterações hepáticas associadas a SC. Alguns com exames normais concordando com o estudo atual e outros com alterações de tamanho, textura e de vasos sanguíneos. Isso expressa a importância de uma avaliação conjunta e continuada tanto clínica, como laboratorial e de imagem para diagnosticar um possível envolvimento hepático nessas crianças, que podem evoluir posteriormente só sendo diagnosticado na vida infanto juvenil ou mesmo na adulta.

A US hepática com doppler no seguimento dessas crianças, com envolvimento hepático, não apresentaram sinais de fibrose, provavelmente, devido a boa resposta terapêutica da penicilina. Outras pesquisas relatam antes de iniciar, ou poucos dias após o tratamento com a penicilina, a presença de fibrose através de biopsia (LONG; ULSHEN; LAWSON, 1984; SHAH; BARTON, 1989; MUNHOZ *et al.*, 2019; OGAWA *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2021). Estudo realizou 59 biopsias hepáticas, pós morte de crianças não tratadas para SC, apenas cinco apresentaram fibrose mínima (WRIGHT; BERRY, 1974).

Na presente pesquisa, a esplenomegalia II, que significa ponta do baço ultrapassando o nível da última costela, foi o achado ultrassonográfico mais frequente. Autores relataram que a hepatomegalia está associada à esplenomegalia em 50% dos casos de hepatite sifilítica (REMINGTON *et al.*, 2011). O baço normal é indolor e pode ser minimamente aumentado ou até palpável em cerca de 35% dos neonatos, 10% das crianças, 3% dos adolescentes e adultos jovens saudáveis (PELIZZO *et al.*, 2018). Portanto esse aumento mínimo do baço pode ser considerado como normal.

Verificou-se que os genitores em Sergipe tinham baixa escolaridade e renda mensal média era em torno de um salário-mínimo, apesar do pai ter ocupação remunerada e mais da metade das famílias receberem auxílio do governo. A menor quantidade de consultas do pré-natal teve significância estatística com mães sem tratamento ou inadequadamente tratadas. Dados semelhantes foram encontrados em pesquisas com gestantes sifilíticas (LOPES *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016; LUO *et al.*, 2019; VESCOVI; SCHUELTER-TREVISOL, 2020; WAN *et al.*, 2022). A baixa escolaridade pode refletir na dificuldade de compreensão da gravidade da doença, como também na realização de medidas preventivas e na adesão ao tratamento adequado, fatores primordiais para a redução das taxas de transmissão vertical (WAN *et al.*, 2022). A baixa renda, além de fatores comportamentais, resulta em falha na adesão às

consultas e no tratamento da sífilis, sendo fundamentais orientações adequadas e persistentes no pré-natal.

Viu-se que, apesar de todas as 78 gestantes terem realizado pré-natal, com a maioria tendo acesso a seis ou mais consultas, 1/5 delas não foram tratadas e as demais foram inadequadamente tratadas. Os motivos da inadequação do tratamento das genitoras ocorreram por não comprovação do tratamento, início tardio, dose e intervalo incorreto da penicilina. Além de que a titulação do VDRL não caiu duas diluições, aumentou e elas não foram retratadas para sífilis ou o diagnóstico só foi realizado no momento do parto. Em 2022, no Brasil, 81% das mães das crianças com SC tiveram tratamento inadequado ou não realizado, perdendo a oportunidade de evitar a transmissão vertical. A taxa de incidência foi de 10,3 casos/1.000 NV e notificados 26.468 casos de SC (BRASIL, 2023). É imprescindível, para evitar a transmissão vertical da sífilis, a educação continuada dos profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento, o acolhimento humanizado da mãe e do pai e o resgate dos genitores que não comparecem às consultas do pré-natal.

No atual estudo, verificou-se uma inadequação das dietas de maneira progressiva e o excesso de peso foi o distúrbio nutricional mais frequente nos bebês com SC. Fatos que ocorreram devido tanto à forma de preparar a fórmula infantil com erros de diluição, uso de composto lácteo ao invés de fórmulas ou consumo excessivo de farináceos. Além de que na dieta complementar, seja com alimentos de transição ou dieta da família, ocorreu uso excessivo de carboidrato simples e poucas hortaliças. Pode-se inferir que esse erro alimentar, que se agravou ao longo do seguimento das crianças com SC, pode ter repercutido na piora, também progressiva, do estado nutricional delas. A baixa renda leva as famílias a adquirirem alimentos de menor custo, em sua maioria compostos ultraprocessados e ricos em carboidrato simples (MALLARD *et al.*, 2014). O erro alimentar exerce influência desde a concepção até a vida extrauterina, assim como a agressão do *treponema* nas crianças com SC, tornando difícil a precisão do fator causal primariamente envolvido no crescimento e desenvolvimento dessas crianças.

O ambulatório em que foi realizado este estudo faz parte das atividades do programa de residência médica e está localizado em um Hospital participante da Iniciativa Hospital Amigo da Criança, sendo incentivado e apoiado o aleitamento materno exclusivo até 6 meses, complementado após o sexto mês com uma dieta saudável, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019). Mesmo assim, as inadequações alimentares dos lactentes foram frequentes e viu-se que a dieta inadequada e/ou com farináceo teve associação com mais de dois filhos e menor quantidade de consultas no pré-natal. Pesquisa realizada no continente africano sobre a associação da dieta e crescimento infantil encontrou que múltiplos fatores como a nutrição e escolaridade materna, peso de nascimento da criança e doenças tinham relação com o crescimento inadequado das crianças

aos 6 meses de vida (MALLARD *et al.*, 2014). Reforçar a importância de uma alimentação saudável, por meio de ações visando a conscientização da população, pode reduzir os riscos inerentes nos primeiros mil dias de vida, do crescimento somático, cerebral e desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM).

Na primeira avaliação 89% das crianças tiveram o diagnóstico de desenvolvimento adequado e na terceira, a adequação foi de 67,2%. Tanto o diagnóstico de risco como o de provável atraso no DNPM estiveram associados ao inadequado ou não tratamento materno, e com a dieta da criança inadequada e/ou com farináceo. As mães que se autorreferenciavam como tratadas, sem comprovação, mais de 90% dos seus filhos apresentaram DNPM normal, que pode ter sido pelo provável uso de penicilina nessas gestantes. No Reino Unido foi verificada redução das taxas de deficiência intelectual em crianças, após início do uso da penicilina para tratamento da SC (BERG; KIRMAN, 1959). No Canadá, avaliando o DNPM até os 19 meses de vida de crianças expostas com e sem SC, os autores verificaram que 27% com SC e 14% expostas e não infectadas, tiveram atraso do DNPM (VERGHESE *et al.*, 2018). Dezesesseis lactentes (13,3%) com sequelas neurológicas estavam no grupo de gestantes com sífilis não tratadas, enquanto as tratadas, as crianças não tiveram alterações do DNPM (LAGO; VACCARI; FIORI, 2013). Apesar de vários fatores intrínsecos e extrínsecos influenciarem o DNPM, evidencia-se que as crianças com SC apresentam maior prevalência de atraso de desenvolvimento.

A adesão ao seguimento em estudo das crianças com SC foi de apenas 40% durante 18 meses. No Paraná, em 18 meses, só 36,2% também aderiram ao seguimento, apesar das confirmações das consultas e remarcação em horários convenientes para as famílias. A não adesão foi relacionada a famílias que tinham três ou mais filhos, mães acima de 30 anos e ausência de infecções concomitantes como HIV e/ou hepatites virais (CAVALCANTE *et al.*, 2019). Esses dados corroboram com pesquisas realizadas no Brasil e no mundo (RICCI; FOJACO; O'SULLIVAN, 1989; VACCARI; FIORI, 2013; FELIZ *et al.*, 2016; LAGO; LOPES *et al.*, 2016; GARCIA *et al.*, 2021). O acompanhamento dessas crianças portadoras de SC e tratadas ao nascer, seguindo o protocolo do MS, melhora a morbidade da doença com diagnóstico precoce das possíveis complicações como alterações do crescimento e neurodesenvolvimento, risco de surdez e cegueira, deformidades ósseas, hepatite, nefrite sífilítica, entre outras (TUDOR *et al.*, 2023).

Na atual pesquisa dois bebês precisaram de uma segunda internação, um por aumento de duas diluições da titulação do VDRL e outro por não ter negativado aos 6 meses. Pesquisa na mesma maternidade, do presente estudo, encontrou falha terapêutica em 3% dos bebês (LOPES *et al.*, 2016). No Rio Grande do Sul, apenas 0,8% dos bebês precisaram ser retratados (LAGO; VACCARI; FIORI, 2013). A falha terapêutica na gestante é em torno de 14 %, entretanto, nos bebês, esse evento é raro (BRASIL, 2005). Ressalta-se a relevância

de seguir crianças com SC, para diagnóstico das falhas terapêuticas e realização de um novo tratamento e redução das comorbidades.

7 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O agendamento em horário conveniente para a família, atendimento humanizado e individualizado com ligações lembrando a data da consulta, integração com as unidades básicas de saúde e o resgate das famílias faltosas são medidas que poderão melhorar o seguimento de crianças com SC em Sergipe.

No presente estudo evidenciou-se a importância de associar, o uso do US com doppler, para avaliar sinais de fibrose, tamanho e textura do fígado, a pressão, a velocidade sistólica e diastólica da veia porta. Avaliar a qualidade do pré-natal e do seguimento das crianças com SC, realizando a antropometria e correção dos erros alimentares, com encaminhamento precoce para rede multidisciplinar, quando diagnosticado riscos ou atrasos do DNPM. Na alta hospitalar informar a família sobre a relevância de seguir seus filhos, levar o cartão do pré-natal e o resultado de todos os exames realizados.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas, como a primeira coleta das enzimas hepáticas não ter sido realizada antes do início do tratamento. Além da necessidade do seguimento até a fase infanto juvenil de crianças que tiveram SC, mesmo que tratadas corretamente, devido as alterações hepáticas poderem se manifestar mais tardiamente. Quando a fosfatase alcalina estiver aumentada, deve-se realizar eletroforese, dosagem da vitamina D, K, cálcio, fósforo e creatina quinase.

Novas pesquisas devem ser estimuladas, com maior número amostral, comparando crianças que tenham SC, com aquelas, cujas mães não tiveram a doença na gestação, em populações que apresentem características socioeconômicas semelhantes. Dessa maneira poderá reduzir os fatores que podem confundir danos intrínsecos e extrínsecos que influenciam o crescimento e neurodesenvolvimento infantil. Assim, a compreensão das agressões que *Treponema pallidum* provoca será mais refinada e precisa.

8 CONCLUSÃO

Verificou-se, no seguimento de 18 meses em Sergipe, que as crianças portadoras de SC tratadas ao nascer, tiveram baixa frequência do envolvimento hepático e dessas, metade apresentaram baixo peso ao nascer. O aumento mais prevalente foi das enzimas FA e GGT, porém, sem sinais ao US, de fibrose ou cirrose hepática. Observou-se uma baixa renda e adesão precária ao seguimento ambulatorial. As falhas básicas no tratamento da gestante revelaram perda da janela terapêutica na assistência pré-natal, com duas crianças necessitando serem retratadas. O distúrbio nutricional mais frequente foi o excesso de peso, o tratamento materno inadequado ou não realizado esteve associado ao maior número de filhos, menor quantidade de consultas no pré-natal, baixo peso ao nascer e alterações do crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor.

REFERÊNCIAS

- AFDHAL, N. *et al.* Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. **J Hepatol** 2008; 48(6): 1000-1007. Disponível em: DOI: [10.1016/j.jhep.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.03.009) Acesso em: 12 out. 2023.
- ALEEM, S. *et al.* Severe Congenital Syphilis in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Case Series. **Pediatr Infect Dis J** 2022; 41(4): 335-339. Disponível em: doi: 10.1097/INF.0000000000003370 Acesso em: 20 out. 2023.
- AMORIM, E. K. R. *et al.* Tendência dos casos de sífilis gestacional e congênita em Minas Gerais, 2009-2019: um estudo ecológico. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online] 2021; 30(4): e2021128. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/C9HNFpTnZV4DjHJJpkkwtGP/?lang=pt> Acesso em: 15 mar. 2023.
- ANAND, N. K. *et al.* Congenital syphilitic hepatitis. **Indian Pediatr.** 1991; 28(2): 157–159. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2055630/> Acesso em: 15 mar. 2023.
- AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **An Bras Dermatol** 2006; 81(2): 111-126. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/tSqK6nzB8v5zJjSQCfWSkPL/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 18 out. 2023.
- BARROS, R. S. *et al.* Principais Instrumentos para Avaliação do Desenvolvimento Neuropsicomotor em Crianças no Brasil. **Braz J Develop** 2029; 6(8): 60393-604065. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/15319> Acesso em: 20 out. 2023.
- BEALE, M. A. *et al.* Global phylogeny of *Treponema pallidum* lineages reveals recent expansion and spread of contemporary syphilis. **Nat Microbiol** 2021; 6(12): 1549-1560. Disponível em: doi: 10.1038/s41564-021-01000-z. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BELFORT, M. B. *et al.* Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. **J Pediatr** 2016; 177: 133-139. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480198/> Acesso em: 12 out. 2023.
- BENITES VILLAFANE, C. M. *et al.* **Strategies for elimination of syphilis in Peru:** program impact and costeffectiveness projections using the Syphilis Interventions towards Elimination (SITE) model. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53919>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- BERG, J. M.; KIRMAN, J. H. Syphilis as a cause of mental deficiency. **Br Med J** 1959; 2(2): 400–404. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1990250/> Acesso em: 15 mar. 2023.

BERMAN, S.M. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. **Bull World Health Organ** 2004; 82(6): 433-438. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15356936/> Acesso em: 10 out. 2023.

BESEN, E. *et al.* Sífilis congênita associada à perda auditiva neonatal: revisão sistemática. **ACM arq. catarin. Med** 2021; 49(4): 107–120. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/827>. Acesso em: 8 jan. 2024.

BHUTTA, Z. A. *et al.* Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? **Lancet** 2013; 382(9890): 452-477. Disponível em: doi: 10.1016/S0140-6736(13)60996-4. Erratum in: *Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 396, Aug. 2013. PMID: 23746776. Acesso em: 10 out. 2023.

BISWAS, H. H. *et al.* Characteristics associated with delivery of an infant with congenital syphilis and missed opportunities for prevention - California, 2012 to 2014. **Sex Transm Dis.** 2018; 45(7): 435–441. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465666/> Acesso em: 18 out. 2023.

BOWEN, V. *et al.* Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. **MMWR - Morb Mortal Wkly Rep.** 2015; 64(44): 1241-1245. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6444a3.htm#:~:text=During%202012%E2%80%932014%2C%20the%20number,cases%20per%20100%2C000%20live%20births>. Acesso em: 12 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderneta de saúde da criança;** 2020. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_crianca_menina_2ed. Acesso em: 22 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Curvas de crescimento (P/I, A/I, P/A, P/C, C/I, IMC); 2006-2007.** Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/vigilanciaalimentar/curvascrescimento>. Acesso em: 22 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para o controle da sífilis congênita.** Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. (Série Manuais nº 62).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. **Caderneta da Criança: Passaporte para Cidadania – Menina.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em:

BRASIL. **Nota informativa nº 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/MS**. Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

BREEZE, A. C. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2007; 92(2): F156. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675473/> Acesso em: 10 out. 2023.

BRITT, R. B.; BROWN, J. N. Characterizing severe reactions of parenteral vitamin K1. **Clin Appl Thromb Hemost** 2018; 24(1): 5-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301903/#:~:text=Based%20on%20a%20review%20of,a%20nonimmune%2Dmediated%20anaphylactoid%20mechanism>. Acesso em: 12 out. 2023.

BUSSLER, S. *et al*. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. **Hepatology** 2018; 68(4): 1319-1330. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926121/> Acesso em: 15 mar. 2023.

CABRERA-ABREU, J. C.; GREEN, A. γ -Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. **Ann Clin Biochem** 2022; 39: 22-25. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/0004563021901685> Acesso em: 10 out. 2023.

CARRARA, S. The symbolic geopolitics of syphilis: an essay in historical anthropology'. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos** 2000; 3(3): 391-408. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11625109/> Acesso em: 12 out. 2023.

CARRARA, S. **Tributo a Vênus**: a luta contra a Sífilis no Brasil da passagem do século aos anos 40. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1996.

CAVALCANTE, A. N. M. *et al*. Factors associated with inadequate follow-up of children with congenital syphilis. **Rev Saude Publica** 2019; 21(53): 95. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6ND8D555xTdT5TCcYZnNgLr/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 15 mar. 2023.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Sexually transmitted disease surveillance 2018**. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2018.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Surveillance of sexually transmitted disease**; 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats18/syphilis.htm4>. Acesso em: 20 jul. 2023.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Syphilis Treatment and Care, in 2015. STD. Treatment Guidelines – Syphilis**; 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/treatment.htm>. Acesso em: 15 maio 2023.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Congenital syphilis: annual epidemiological report for 2018**. Solna, Sweden: CDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/congenital-syphilis-aer-2018.pdf> Acesso em: 20 out. 2023.

CHO, S. K. *et al.* Ischemic liver injuries after hepatic artery embolization in patients with delayed postoperative hemorrhage following hepatobiliary pancreatic surgery. **Acta Radiol** 2011; 52(4): 393-400. Disponível em: Doi: 10.1258/ar.2011.100414. Acesso em: 15 mar. 2023.

CHOLONGITAS, E. *et al.* Systematic review: The model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? **Aliment Pharmacol Ther** 2005; 22(11-12): 1079-1089. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16305721/> Acesso em: 18 out. 2023.

CHRISTIAN, C. W.; LAVELLE, J.; BELL, L .M. Preschoolers with syphilis. **Pediatrics** 1999; 103(1): E4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9917484/> Acesso em: 10 out. 2023.

COSTAGUTA, G. *et al.* Congenital syphilis and hepatic infarction, a not previously reported association. A pediatric case report. **Arch Argent Pediatr** 2023; 121(4): e202202719. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706010/> Acesso em: 15 mar. 2023.

DALGLEISH, S. *et al.* Case report of an CSH infant with jaundice, direct hyperbilirubinemia, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and a negative vdrl. **Adv Neonatal Care** 2004; 4(2): 79-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15138991/> Acesso em: 12 out. 2023.

DE BRUYN, R. The liver, spleen and pancreas. In: DE BRUYN, R. **Pediatric Ultrasound: How, Why and When**. Amsterdã: Elsevier; 2005. p. 131–154.

DEALL H. *et al.* Congenital syphilis presenting with liver lesions. **Int J STD AIDS** 2019; 30(1): 82–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114994/> Acesso em: 15 mar. 2023.

DEHGhani, S. M. *et al.* Evaluation of Underlying Liver Disease and Its Severity in Children Referred for Liver Transplant: a Single-Center Report From Nemazee Hospital of Shiraz. **Exp Clin Transplant**. 2020; 18(7): 803-807. Disponível em: doi: 10.6002/ect.2018.0047. Acesso em: 9 jan. 2024.

DESAI, S.; SUBRAMANIAN, A. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Challenges and Treatment Strategies. **Cureus** 2021; 13(7): e16342. Disponível em: Doi:10.7759/cureus.16342. Acesso em: 5 jan. 2024.

DI SERAFINO, M. *et al.* Paediatric liver ultrasound: a pictorial essay. **J Ultrasound** 2020; 23(1): 87-103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778891/> Acesso em: 18 out. 2023.

DIORIO, D.; KROEGER, K.; ROSS, A. Social vulnerability in congenital syphilis case mothers: qualitative assessment of cases in Indiana, 2014 to 2016. **Sex Transm Dis** 2018; 45(7): 447–451. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465662/> Acesso em: 15 mar. 2023.

DOBSON, S. R.; SANCHEZ, P. J. Syphilis. In: CHERRY, J. D. *et al.* (Eds.). **Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p. 1761.

DUBY, J. *et al.* Non-immune fetal hydrops and liver dysfunction in a premature baby with congenital syphilis. **Front Pediatr**. 2019; 7(508): 1-5. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00508/full> Acesso em: 12 out. 2023.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Congenital syphilis: annual epidemiological report for 2018**. Solna, Sweden: CDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/congenital-syphilis-aer-2018.pdf> Acesso em: 20 out. 2023.

EMERY, J. Degenerative changes in the left lobe of the liver in the newborn. **Arch Dis Child** 1952; 27(136): 558-561. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13008474/> Acesso em: 12 out. 2023.

ENKHBAT, E. Adult female syphilis prevalence, congenital syphilis case incidence and adverse birth outcomes, Mongolia 2000– 2016: estimates using the Spectrum STI tool. **Infect Dis Model** 2018; 3: 13–22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326223/> Acesso em: 20 out. 2023.

FAWAZ, R. *et al.* Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2016; 64(1): 154-168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429428/> Acesso em: 15 mar. 2023.

FELDMAN, A. G.; SOKOL, R. J. Colestase Neonatal: Atualizações em Diagnóstico, Terapêutica e Prevenção. **Neoreviews** 2021; 22(12): e819-e836. Disponível em: DOI: 10.1542/neo.22-12-e819. Acesso em: 15 mar. 2023.

FELIZ, M. C. *et al.* Adherence to the follow-up of the newborn exposed to syphilis and factors associated with loss to follow-up. **Rev Bras Epidemiol** 2016; 19(4): 727-739. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/5q9MDTSqYndgvgMBLBxxsVK/?format=pdf&lang=en> Acesso em: 12 out. 2023.

FIFER, H.; HUGHES, G.; LADHANI, S. Shining the light on congenital syphilis: from TORCH to SCORTCH. **Arch Dis Child** 2021; 106(10): 937-938. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177053/> Acesso em: 10 out. 2023.

FILIPPI, L. *et al.* Congenital syphilis: unique clinical presentation in three preterm newborns. **De Gruyter** 2004; 32(1): 90–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008395/> Acesso em: 15 mar. 2023.

FRANKENBURG, W. K. *et al.* The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. **Pediatrics** 1992; 89(1): 91-97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1370185/> Acesso em: 15 mar. 2023.

FRASER, C. M. *et al.* Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. **Science** 1998; 281(5375): 375–388. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9665876/> Acesso em: 20 out. 2023.

GARCIA, L. N. *et al.* Congenital syphilis in Argentina: Experience in a pediatric hospital. **PLoS Negl Trop Dis**. 2021; 15(1): e0009010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406082/> Acesso em:

GARCÍA-CISNEROS, S. *et al.* Re-emergence of syphilis in women of reproductive age and its association with the increase in congenital syphilis in Mexico during 2010-2019: an ecological study. **BMC Infect Dis**. 2021; 21(1): 992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556026/> Acesso em: 12 out. 2023.

GATES, G. F. *et al.* Congenital syphilitic hepatitis: a radionuclide study. **Radiology** 1978; 121(1): 163-164. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/663203/> Acesso em: 15 mar. 2023.

GHANEM, K. G.; RAM, S.; RICE, P. A. The Modern Epidemic of Syphilis. **N Engl J Med**. 2020; 382(9): 845-854. Disponível em: doi: 10.1056/NEJMra1901593. Acesso em: 12 out. 2023.

GIANNINI, E. G. *et al.* Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. **Ann Hepatol** 2018; 17(5): 830-835. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145561/> Acesso em: 10 out. 2023.

GILMOUR, L. S.; WALLS, T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. **Clin Microbiol Rev**. 2023; 36(2): e0012622. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36920205/> Acesso em: 15 mar. 2023.

GLUBER, A. Liver Involvement in congenital syphilis. **Bull. Soc. Anat.** 1849; 24-66.

GRANGE, P. A. *et al.* *Treponema pallidum* 11qj Subtype May Correspond to a *Treponema pallidum* Subsp. Endemicum Strain. **Sex Transm Dis**. 2016; 43(8): 517-518. Disponível em: Doi: 10.1097/OLQ.0000000000000474. Acesso em: 12 out. 2023.

GREEM, R. M.; FLAMM, S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. **Gastroenterology** 2002; 123(4): 1367-1384. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12360498/> Acesso em: 12 out. 2023.

GREEN, M. R.; SAMBROOK, J. Alkaline Phosphatase. **Cold Spring Harb Protoc.** 2020; 2020(8): 100768. Disponível em: Doi: 10.1101/pdb.top100768. Acesso em: 8 jan. 2024.

GREENALL, J.; KUMAR, N.; ABDELMAGID, E. Early congenital syphilis in a premature baby. **Eur J Pediatr** 2011; 170(5): 667-669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107603/> Acesso em: 15 mar. 2023.

GUERRA, L. O.; VALDÉS, F. V. Molecular diagnostic of syphilis. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2020; 38(Suppl 1): 7-11. Disponível em: doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.002. Acesso em: 15 Mar. 2023.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Anatomia e Fisiologia do Fígado. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fundamentos de Fisiologia**. 13. ed. Barueri, SP: GEN Guanabara Koogan; 2017. Disponível em: Minha Biblioteca, Grupo GEN, 2017.

HAUGEN, G. *et al.* Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2004; 24(6): 599-605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517551/> Acesso em: 10 out. 2023.

HEATH, K. *et al.* WHO method for estimating congenital syphilis to inform surveillance and service provision, Paraguay. **Bull World Health Organ** 2022; 100(3): 231–236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35261411/> Acesso em: 12 out. 2023.

HOLLIER, L. M. *et al.* Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. **Obstet Gynecol** 2001; 97(6): 947–953. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384701/> Acesso em: 18 out. 2023.

HORSTHEMKE, B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. **Nat Commun.** 2018; 9(1): 2973. Disponível em: doi: 10.1038/s41467-018-05445-5. Acesso em: 10 out. 2023.

HOSEA, S. W. *et al.* Impaired immune response of splenectomised patients to polyvalent pneumococcal vaccine. **Lancet** 1981; 1(8224): 804-807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6111673/> Acesso em: 18 out. 2023.

HOUSTON, S. *et al.* Conservation of the Host-Interacting Proteins Tp0750 and Pallilysin among Treponemes and Restriction of Proteolytic Capacity to *Treponema pallidum*. **Infect Immun.** 2015; 83(11): 4204-4216. doi: 10.1128/IAI.00643-15. Acesso em: 12 out. 2023.

HUSSEIN, M. *et al.* Skeletal manifestations of congenital syphilis: Rare but clinically relevant. **Radiol Case Rep.** 2021; 16(12): 3635-3637. Doi: 10.1016/j.radcr.2021.09.004. PMID: 34630789; PMCID: PMC8495030. Acesso em: 12 out. 2023.

IOANNOU, S.; HENNEBERG, R. J.; HENNEBERG, M. Presence of dental signs of congenital syphilis in pre-modern specimens. **Arch Oral Biol.** 2018; 85: 192-200. Disponível em: doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.10.017. Acesso em: 10 out. 2023.

ISRAELS, S. J. Laboratory testing for platelet function disorders. **Int J Lab Hematol.** 2015; 37(Suppl 1): 18-24. Disponível em: doi: 10.1111/ijlh.12346. Acesso em: 15 mar. 2023.

JAAN, A.; RAJNIK, M. Torch Complex. 2023 Jul 17. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: [TORCH Complex - StatPearls - NCB Bookshelf \(nih.gov\)](#) Acesso em: 10 out. 2023.

JUNG, D. L.; BECKER, D.; RENNER, J. D. P. Efeito prozona no diagnóstico de sífilis pelo método VDRL: experiência de um serviço de referência no sul do Brasil
Prozone effect in the diagnosis of syphilis using the vdr method: experience of a reference service in southern Brazil. **Rev Epidemiol Control Infect** 2014; 4(1): 2-6. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/3959> Acesso em: 12 out. 2023.

KIM, D.; KIM. W. R. An ALTer ego of serum ALT: is it more than a marker of liver inflammation? **Gastroenterology** 2013; 145(6): 1191-1193. Disponível em: Doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.040. Acesso em: 10 jan. 2024.

KIM, Y. H. *et al.* Congenital Syphilis Presenting with Only Nephrotic Syndrome: Reemergence of a Forgotten Disease. **J Korean Med Sci.** 2017; 32(8): 1374-1376. Disponível em: Doi: 10.3346/jkms.2017.32.8.1374. Acesso em: 12 out. 2023.

KIMBALL, A. *et al.* Missed Opportunities for Prevention of Congenital Syphilis - United States, 2018. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 2020; 69(22): 661-665. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6922a1.htm> Acesso em: 5 dez. 2022.

KOEHLER, E. M. *et al.* Serum liver enzymes are associated with all-cause mortality in an elderly population. **Liver Int.** 2014; 34(2): 296-304. Disponível em: Doi: 10.1111/liv.12311. Acesso em: 18 out. 2023.

KOJIMA, N.; KLAUSNER, J. D. An update on the global epidemiology of syphilis. **Curr Epidemiol Rep** 2018; 5(1): 24–38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089383/> Acesso em: 15 mar. 2023.

KOLLMANN, T. R.; DOBSON, S. R. Sífilis. In: WILSON, C. B. *et al.* **Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant**. 6nd ed. Barueri, SP: GEN Guanabara Koogan; 2016. p. 512.

LAGO, E. G.; VACCARI, A.; FIORI, R. M. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. **Sex Transm Dis** 2013; 40(2): 85-94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324972/> Acesso em: 18 out. 2023.

- LAI, C. W. *et al.* Rhythmic Fluctuations in Levels of Liver Enzymes During Menstrual Cycles of Healthy Women and Effects of Body Weight. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2020; 18(9): 2055-2063. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269853/> Acesso em: 12 out. 2023.
- LASCARI, A. D.; DIAMOND, J.; NOLAN, B. E. Anemia as the only presenting manifestation of congenital syphilis. **Clin Pediatr (Phila)** 1976; 15(1): 90-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1245088/> Acesso em: 12 out. 2023.
- LEE, K. C. *et al.* Sexually Transmitted Infections: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. **Am Fam Physician**. 2016; 94(11): 907-915. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929270/> Acesso em: 15 mar. 2023.
- LEE, S. J. *et al.* Early Diagnosis of *ABCB11* Spectrum Liver Disorders by Next Generation Sequencing. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr**. 2017; 20(2): 114-123. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5517378/> Acesso em: 15 mar. 2023.
- LI, S. C.; KABEER, M. H. Autologous Splenocyte Reinfusion Improves Antibody-Mediated Immune Response to the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide-Based Vaccine in Splenectomized Mice. **Biomolecules** 2020; 10(5): 704. Disponível em: doi: 10.3390/biom10050704. Acesso em: 18 out. 2023.
- LIM, J. *et al.* Outcomes of infants born to pregnant women with syphilis: a nationwide study in Korea. **BMC Pediatr** 21 2021; 21(1): 47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478429/> Acesso em: 16 jul. 2023.
- LIN, J. S.; EDER, M. L.; BEAN, S. I. Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA** 2018; 320(9): 918-925. Disponível em: Doi: 10.1001/jama.2018.7769. Acesso em: 5 jan. 2023.
- LITHGOW, K. V.; CAMERON, C. E. Desenvolvimento de vacina para sífilis. **Expert Rev Vaccines** 2017; 16(1): 37-44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27328030/> Acesso em: 15 mar. 2023.
- LIU, Z. *et al.* Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. **Int J Med Sci**. 2014; 11(9): 925-935. Disponível em: Doi: 10.7150/ijms.8951. PMID: 25013373; PMCID: PMC4081315. Acesso em: 12 out. 2023.
- LOMONOSOV, K. M.; ZABOROVA, V. A. Disabling complications of primary syphilis in a 34-year-old woman living with HIV. **Int J STD AIDS** 2020; 31(3): 274-275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024443/> Acesso em: 10 out. 2023.
- LONG, W. A.; ULSHEN, M. H.; LAWSON, E. E. Clinical manifestations of congenital syphilitic hepatitis: implications for pathogenesis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1984; 3(4): 551-555. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6481565/> Acesso em: 10 out. 2023.

LOPES, I. M. D. *et al.* Adhesion to the monitoring of newborns from VDRL positive mothers. **MedicalExpress** 2016; 3(6): M160602. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/medical/a/S4pPc8czyKyRHPPXq8GtpSM/?format=pdf&lang=en> Acesso em: 15 jun. 2023.

LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. **Stevens & Lowe. Histologia Humana. Histologia do fígado.** 4nd ed. Barueri, SP: GEN Guanabara Koogan; 2016.

LUO, H. *et al.* Growth in syphilis-exposed and -unexposed uninfected children from birth to 18 months of age in China: a longitudinal study. **Scientific reports** 2019; 9(1): 4416. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40134-3> Acesso em: 15 jun. 2023.

MACÊDO, V. C. *et al.* Sífilis na gestação: barreiras na assistência pré-natal para o controle da transmissão vertical. **Cad. Saúde Colet** 2020; 28(4): 518-528. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202028040395> Acesso em: 15 jun. 2023.

MAGNUSON, H. J. *et al.* Inoculation syphilis in human volunteers. **Medicine** 1956; 35(1): 33-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13296652/> Acesso em: 15 mar. 2023.

MALLARD, S. R. *et al.* Dietary diversity at 6 months of age is associated with subsequent growth and mediates the effect of maternal education on infant growth in urban Zambia. **J Nutr.** 2014; 144(11): 1818-1825. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332481/> Acesso em: 20 out. 2023.

MANDELL, G. A. *et al.* Congenital syphilitic hepatitis: a case report with multiple imaging modalities (syphilitic hepatitis). **Eur J Nucl Med** 1983; 8(11): 505-506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6653613/> Acesso em: 15 mar. 2023.

MANN, H. B.; WHITNEY, D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. **The Annals of Mathematical Statistics** 1947; 18(1): 50–60. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2236101?seq=11> Acesso em: 10 out. 2023.

MATTHIAS, J. M. *et al.* Effectiveness of Prenatal Screening and Treatment to Prevent Congenital Syphilis, Louisiana and Florida, 2013-2014. **Sex Transm Dis** 2017; 44(8): 498-502. Disponível em: https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2017/08000/effectiveness_of_prenatal_screening_and_treatment.10.aspx Acesso em: 12 out. 2023.

MEHTA, S.; BRAR, P. C. Severe, persistent neonatal hypoglycemia as a presenting feature in patients with congenital hypopituitarism: a review of our case series. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2019; 32(7): 767-774. Disponível em: Doi: 10.1515/jpem-2019-0075. Acesso em: 10 jan. 2023.

MICHELOW, I.C. *et al.* Central nervous system infection in congenital syphilis. **N Engl J Med** 2002; 346(23): 1792-1798. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050339/#:~:text=Overall%2C%20central%20nerv>

[ous%20system%20infection,laboratory%20tests%2C%20and%20radiographic%20studies](#). Acesso em: 12 out. 2023.

MOLLE, R. *et al.* The fetal programming of food preferences: current clinical and experimental evidence. **J Dev Orig Health Dis**. 2016; 7(3): 222-230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412563/> Acesso em: 10 out. 2023.

MOREIRA-SILVA, S. F. *et al.* Alterações ósseas em lactentes com sífilis congênita. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** 2009; 21(4): 175- 178. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-552501> Acesso em: 10 out. 2023.

MOYER, V. A. *et al.* Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. **Arch Pediatr Adolesc Med** 1998; 152(4): 333-357. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9559711/> Acesso em: 15 mar. 2023.

MULLICK, C. J. *et al.* Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: a report of 7 cases and review of the literature. **Clin Infect Dis**. 2004; 39(10): e100–e105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15546070/> Acesso em: 12 out. 2023.

MUNHOZ, A. *et al.* Surgical consultation in neonates with congenital syphilis. **J Pediatr Surg Case Rev** 2019; 42: 4–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213576618303415?via%3Dihub> Acesso em: 15 mar. 2023.

NABARRO, D. **Congenital Syphilis**. London: Edward Arnold Publishers Ltd.; 1954. Table 7. p. 169.

NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES. NIID. Syphilis, Japan, 2020. **Niid**, 2020; 41(1): 479. Disponível em: <https://www.niid.go.jp/niid/en/a-h7n9-en/865-iasr/9542-479te.html> Acesso em: 30 mar. 2023.

NEWSOME, P. N. *et al.* Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. **Gut**. 2018; 67(1): 6-19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122851/> Acesso em: 15 mar. 2023.

NG, V. L. *et al.* Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2016; 63(3): 357-364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367788/> Acesso em: 20 out. 2023.

NHS England. **ISOSS syphilis report**; 2022. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/infectious-diseases-in-pregnancy-screening-issos-syphilis-report-2022/issos-syphilis-report-2022> Acesso em: 30 mar. 2023.

NOORI, S.; SERI, I. Principles of Developmental Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. In: SERI, I.; KLUCKOW, M. (eds). **Hemodynamics and Cardiology**: Neonatology Questions and Controversies. 3rd. ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 3-27.

NORRIS, S. J.; COX, D. L.; WEINSTOCK, G. M. Biology of *Treponema pallidum*: correlation of functional activities with genome sequence data. **J Mol Microbiol Biotecnologia** 2001; 3(1): 37–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11200228/> Acesso em: 15 mar. 2023.

NORTHUP, P. G. *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology** 2021; 73(1): 366-413. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219529/> Acesso em: 12 out. 2023.

OGAWA, K. *et al.* Case Report: Management of cholestasis associated with congenital syphilis. **Front Pediatr** 2020; 8: 607506. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793769/> Acesso em: 20 out. 2023.

O'LEARY, J. G. *et al.* AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. **Gastroenterology** 2019; 157(1): 34-43. Disponível em: Doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070. Acesso em: 15 mar. 2023.

OLOYA, S. *et al.* Prevalence, associated factors and clinical features of congenital syphilis among newborns in Mbarara hospital, Uganda. **BMC Pregnancy Childbirth** 2020; 20(1): 385. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616037/> Acesso em: 30 mar. 2023.

OPPENHEIMER, E.H.; HARDY, J.B. Congenital Syphilis in the new-born infant: Clinical and pathological observations in recente cases. **Jonh Hopkins Med J** 1971; 129(2): 63-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5567603/> Acesso em: 12 out. 2023.

ORIEL, J. D. **As cicatrizes de Vênus**. Londres, Inglaterra: Springer-Verlag; 1994.

OSIAS, E. *et al.* Investigation of syphilis immunology and *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* biology to improve clinical management and design a broadly protective vaccine: study protocol. **BMC Infect Dis** 2020; 20: 444. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05141-0> Acesso em: 15 mar. 2023.

ÖZCAN, C.; ŞAYLI, T. R.; KOŞAN-ÇULHA, V. Reactive thrombocytosis in children. **Turk J Pediatr**. 2013; 55(4): 411-416. Disponível em: PMID: 24292035. Acesso em: 10 out. 2023.

PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **New generations free of HIV, syphilis, hepatitis B, and Chagas disease in the Americas**. Washington, DC: PAHO; 2019. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50993>. Acesso em: 18 out. 2023.

PATEL, P. Congenital Infections of the Nervous System. **Continuum (Minneap Minn)** 2021; 27(4): 1105-1126. Disponível em: doi: 10.1212/CON.0000000000000991. Acesso em: 2 jan. 2024.

PEDROSA, C. *et al.* Hepatite sífilítica congênita com evolução atípica - Caso clínico. **Acta pediatr port.** 2023; 34(1): 43-45. Disponível em: https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/51/20130527095254_caso_cinico_43.pdf Acesso em: 12 out. 2023.

PEELING, R. W. *et al.* Sífilis. **Nature Reviews Disease Primers** 2017; 3(artigo 17073): 1-21. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201773> Acesso em: 20 out. 2023.

PEELING, R. W.; HOOK, E. W. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. **J Pathol** 2006; 208: 224–232. Disponível em: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/path.1903> Acesso em: 12 out. 2023.

PEELING, R. W.; YE, H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. **Bull World Health Organ.** 2004; 82(6): 439-446. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15356937/> Acesso em: 15 mar. 2023.

PELIZZO, G. *et al.* Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. **PLoS One** 2018; 13(8): e0202741. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107197/> Acesso em: 10 out. 2023.

PENN, C. W.; COCKAYNE, A.; BAILEY, M. J. The outer membrane of *Treponema pallidum*: biological significance and biochemical properties. **J Gen Microbiol.** 1985; 131(9): 2349-2357. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3906041/> Acesso em: 15 mar. 2023.

PEREIRA, A. A. *et al.* Pseudoparalysis of Parrot: A Diagnostic Aid in Congenital Syphilis. **J Pediatr.** 2017; 190: 282. Disponível em: doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.048. Acesso em: 20 out. 2023.

PORTA, G.; KODA, Y. K. L. **Gastroenterologia e Hepatologia.** Pediatria Instituto da Criança. Hospital das Clínicas. 1. ed. São Paulo: Manole; 2011. p. 80-87.

POSEN, S.; DOHERTY, E. The measurement of serum alkaline phosphatase in clinical medicine. **Adv Clin Chem** 1981; 22: 163–245. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7027760/> Acesso em: 15 mar. 2023.

PRADO, E. T.; ARAUJO, M. D. E. F.; CAMPOS, J. V. Colestase neonatal prolongada: estudo prospectivo [Prolonged neonatal cholestasis: prospective study]. **Arq Gastroenterol** 1999; 36(4): 185-194. Acesso em: 18 out. 2023.

QI, A.; Fiset, P.O.; PILOZZI-EDMONDS, L. Syphilis-related rapidly progressive glomerulonephritis: a case presentation. **BMC Nephrol** 2021; 22: 196. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02404-z>. Acesso em: 15 mar. 2023.

QIAO, Y. *et al.* Screening and treatment of syphilis for pregnant women-China, 2011-2018. **China CDC Wkly** 2020; 22(6): 476–480. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8393122/> Acesso em: 15 mar. 2023.

RADOLF, J. D. *et al.* Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. **Nat Rev Microbiol** 2016; 14(12): 744–759. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721440/#:~:text=The%20past%20two%20decades%20have,designation%20the%20stealth%20pathogen>. Acesso em: 15 mar. 2023.

REMYINGTON, J.S. *et al.* Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant Elsevier Saunders Expert consult. 17th ed. In: **Hepatomegaly, Hepatitis, Splenomegaly, and Lymphadenopathy Hematologic Manifestations**. 2011. p. 538.

REUTEMANN, B.; GORDON, F. D. Evaluation of the Patient with Markedly Abnormal Liver Enzymes. **Clin Liver Dis**. 2023; 27(1): 1-16. Disponível em: doi: 10.1016/j.cld.2022.08.007. Acesso em: 15 mar. 2023.

RICCI, J. M.; FOJACO, R. M.; O'SULLIVAN, M. J. Congenital syphilis: the University of Miami. Jackson Memorial Medical Center experience, 1986-1988. **Obstet Gynecol**. 1989; 74(5): 687-693. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2812644/> Acesso em: 15 mar. 2023.

ROMEIS, E. *et al.* Treponema pallidum subsp. pallidum with an Artificially impaired TprK antigenic variation system is attenuated in the Rabbit model of syphilis. **PLoS Pathog**. 2023; 19(3): e1011259. doi: 10.1371/journal.ppat.1011259. Acesso em: 15 mar. 2023.

ROMEIS, E. *et al.* Engenharia genética de Treponema pallidum subsp. pallidum, a espiroqueta da sífilis. **PLoS Patog**. 2021; 17(7): e1009612. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284648/#:~:text=Despite%20more%20than%20a%20century,of%20the%20mechanisms%20behind%20T>. Acesso em: 15 mar. 2023.

ROWE, C. R.; NEWBERRY, D. M.; JNAH, A. J. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses' Role in Early Identification and Treatment. **Adv Neonatal Care**. 2018; 18(6): 438-445, Disponível em: doi: 10.1097/ANC.0000000000000534. Acesso em: 20 out. 2023.

ROWLEY, J. *et al.* Chlamydia, gonorrhea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. **Bull World Health Organ**. 2019; 97(8): 548-562. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384073/> Acesso em: 15 mar. 2023.

SABATÉS, A. L. **Denver II**: teste de triagem do desenvolvimento: manual de treinamento. 1. ed. São Paulo: Hogrefe; 2017.

SANTOS, J. A. T. *et al.* Propriedades psicométricas da versão brasileira do Denver II: teste de triagem do desenvolvimento. **Cien Saude Colet**. 2022; 27(3): 1097-1106.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/HvbH7xVPBwPwH8d6CD3TsGt/> Acesso em: 18 out. 2023.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. **Manual de avaliação nutricional**. 2nd ed. São Paulo: SBP; 2021. 120 p.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Tratado de pediatria**. 5th ed. Barueri [SP]: Manole; 2022.

SEONG, J. S. *et al.* Necrotizing funisitis is an indicator that intra-amniotic inflammatory response is more severe and amnionitis is more frequent in the context of the extension of inflammation into Wharton's jelly. **Taiwan J Obstet Gynecol**. 2021; 60(5): 840-850. Disponível em: doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.011. Acesso em: 10 jan. 2024.

SHAH, M. C.; BARTON, L. L. Congenital syphilitic hepatitis. **Pediatr Infect Dis J** 1989; 8(12): 891–892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2626292/> Acesso em: 10 out. 2023.

SHAPIRO, S. S.; WILK, M. B. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). **Biometrika** 1965; 52(3/4): 591–611. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2333709> Acesso em: 10 out. 2023.

SHUKLA, M. *et al.* Development of a syphilis serum bank to support research, development, and evaluation of syphilis diagnostic tests in the United States. **Diagn Microbiol Infect Dis**. 2020; 96(1): 114913. Disponível em: doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114913. Acesso em: 12 out. 2023.

SIDDIQUI, M. B. *et al.* Range of Normal Serum Aminotransferase Levels in Liver Transplant Recipients. **Transplant Proc**. 2019; 51(6): 1895-1901. Disponível em: doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.062 Acesso em: 8 jan. 2024.

SIDDIQUI, M. S. *et al.* Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis. **Gastroenterology** 2013; 145(6): 1271-1279. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973920/> Acesso em: 10 jan. 2023.

SIEGEL, S.; CASTELLAN JR, J. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento**. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda; 2006.

SILVA, L. R.; FERREIRA, C. T.; CARVALHO, E. **Hepatologia em Pediatria**. Santana de Parnaíba: Editora Manole; 2012.

SINGAL, A. K.; KAMATH, P. S. Model for End-stage Liver Disease. **J Clin Exp Hepatol**. 2013; 3(1): 50-60. Disponível em: doi:10.1016/j.jceh.2012.11.002. Acesso em: 3 jan. 2024.

SLUTSKER, J. S.; HENNESSY, R. R.; SCHILLINGER, J. A. Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases — New York City, 2010–2016. **MMWR Morb Mortal Wkly**

Rep 2018; 67(39): 1088-1093. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286056/> Acesso em: 12 out. 2023.

STOLTEY, J. E.; COHEN, S. E. Syphilis transmission: a review of the current evidence. **Sex Health** 2015; 12(2): 103-109. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5973824/> Acesso em: 02 abr. 2023.

SUSSMAN, H. H. Structural analysis of human alkaline phosphatase. In: STIGBRAND, T.; FISHER, W. H. (eds). **Human alkaline phosphatase**. New York: Alan R Liss; 1984. p. 87.

THE LANCET. Maternal and Child Nutrition. **Executive Summary of The Lancet Maternal and Child Nutrition Series**. Disponível em: http://thousanddays.org/wp-content/uploads/2013/06/Nutrition_exec_summ_final.pdf Acesso em: 25 jul. 2023.

THEAN, L.; MOORE, A.; NOURSE, C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. **Curr Opin Infect Dis**. 2022; 35(5): 452-460. Disponível em: doi: 10.1097/QCO.0000000000000875. Acesso em: 15 mar. 2023.

THEEL, E. S.; KATZ, S. S.; PILLAY, A. Molecular and Direct Detection Tests for *Treponema pallidum* Subspecies *pallidum*: A Review of the Literature, 1964-2017. **Clin Infect Dis**. 2020; 71(Suppl 1): S4-S12. Disponível em: doi:10.1093/cid/ciaa176 Acesso em: 12 out. 2023.

TRALONGO, P. *et al.* Biliary Atresia in an Infant Presenting With Kabuki Syndrome: An Autopsy Report and Review of the Literature. **Pediatr Dev Pathol** 2023; 26(3): 318-320. Disponível em: doi: 10.1177/10935266231161384. Acesso em: 15 mar. 2023.

TRIPODI, A.; MANNUCCI, P. M. The coagulopathy of chronic liver disease. **N Engl J Med** 2011; 365(2): 147-156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751907/> Acesso em: 15 mar. 2023.

TROISI, R. *et al.* New insight into the traditional model of the coagulation cascade and its regulation: illustrated review of a three-dimensional view. **Res Pract Thromb Haemost**. 2013; 7(6): 102160. Disponível em: doi:10.1016/j.rpth.2023.102160 Acesso em: 20 out. 2023.

TUDOR, M. E. *et al.* Syphilis. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

TUNBÄCK, P. [Syphilis, the forgotten disease]. **Lakartidningen** 2021; 118: 21059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730835/> Acesso em: 15 mar. 2023.

UNAIDS. **Elimination of mother-to-child transmission**: HIV, hepatitis B and syphilis in Asia and the Pacific. UNAIDS HIV and AIDS Data Hub for Asia Pacific; 2021. Disponível em: <https://www.aidsdatahub.org/thematic-areas/emtct/triple-emtct-data>. Acesso em: 02 abr. 2023.

UNSW Kirby Institute. **National update on HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: 2009–2018.** , Sydney, Australia: Kirby Institute; 2020. Disponível em: <https://www.kirby.unsw.edu.au/research/reports/national-update-hiv-viral-hepatitis-and-sexually-transmissible-infections-australia-2009-2018> . Acesso em: 02 abr. 2023.

VALLEJO, C.; CIFUENTES, Y. Characterization and six-month follow-up on a cohort of newborns with congenital syphilis. **Biomédica** 2016; 36(1): 101–108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622443/> Acesso em: 15 mar. 2023.

VENTER, A. *et al.* Liver Function in Early Congenital Syphilis: Does Penicillin Cause a Deterioration? **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1991; 12(3): 310-314. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2072220/> Acesso em: 15 mar. 2023.

VERGHESE, V. P. *et al.* Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes in Infants Exposed to Infectious Syphilis In Utero. **Pediatr Infect Dis J**. 2018; 37(6): 576–579. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189610/> Acesso em: 18 out. 2023.

VESCOVI, J. S.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Increase of incidence of congenital syphilis in santa catarina state between 2007-2017: Temporal trend analysis. **Rev Paul Pediatr**, 2020; 38: e2018390. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667471/> Acesso em: 15 mar. 2023.

VICTORA, C. G. *et al.* Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. **The Lancet** 2015; 3(4): E199-E205. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(15\)70002-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(15)70002-1/fulltext) Acesso em: 10 out. 2023.

VINAY, A.K.; ABUL K.A.; JON C.A. In rewied. ROBBINS, S. L. The liver and biliary tree. *In*: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Pathologic Basis of Disease**. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Health Sciences Division; 2023. p. 985-1055.

VOLPE, J. J. Intracranial hemorrhage in early infancy - renewed importance of vitamin K deficiency. **Pediatr Neurol** 2014; 50(6): 545-546. Disponível em: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(14\)00145-3/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(14)00145-3/fulltext) Acesso em: 15 mar. 2023.

Waelti, S. *et al.* Normal sonographic liver and spleen dimensions in a central European pediatric population. **BMC Pediatr**. 2021; 21(1): 276. Disponível em: doi:10.1186/s12887-021-02756-3 Acesso em: 2 jan. 2024.

WALKER, G. J. *et al.* Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis. **Cochrane Database Syst Rev**. 2019; 2(2): CD012071. Disponível em: doi: 10.1002/14651858.CD012071.pub2. Acesso em: 10 out. 2023.

WALKER, G. J. *et al.* Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis. **Cochrane Database Syst Rev.** 2019; 2(2): CD012071. Disponível em: doi: 10.1002/14651858.CD012071.pub2. Acesso em: 12 out. 2023.

WAN, Z. *et al.* Maternal syphilis treatment and pregnancy outcomes: a retrospective study in Jiangxi Province, China. **BMC Pregnancy Childbirth.** 2020; 20(1): 648, Oct. 2020. Disponível em: doi: 10.1186/s12884-020-03314-y. Acesso em: 15 mar. 2023.

WAN, Z. *et al.* Factors associated with congenital syphilis: A retrospective study in Jiangxi Province, China. **Int J STD AIDS.** 2022; 33(2): 156-163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704494/> Acesso em: 10 out. 2023.

WASCHKE, J.; BÖCKERS, T.; PAULSEN, F. Anatomia do fígado. In: WASCHKE, J.; BÖCKERS, T.; PAULSEN, F. **Sobotta - Anatomia Clínica.** Barueri, SP: Grupo GEN Guanabara Koogan; 2018.

WHO. World Health Organization. **Child growth standards.** Geneva, Switzerland: WHO; 2006. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards> Acesso em: 13 jun. 2023.

WHO. World Health Organization. Congenital syphilis number of reported cases. WHO Global Health Observatory. Geneva, Switzerland: WHO; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4492> Acesso em: 25 jul. 2023.

WHO. World Health Organization. **Global guidance on criteria and processes for validation:** elimination of mother-to child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus. Geneva, Switzerland: WHO; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360> Acesso em: 15 mar. 2023.

WHO. World Health Organization. **Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021.** Towards ending STIs. Report. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Report n.: WHO/RHR/16.09. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09> Acesso em: 15 mar. 2023.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis).** Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549714> Acesso em: 5 jul. 2021.

WHO. World Health Organization. **Triple Elimination Initiative:** validation of elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B. Geneva, Switzerland: WHO; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/triple-elimination-initiative-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-syphilis-and-hepatitis-b> Acesso em: 23 abr. 2023.

WHO. World Health Organization. **Global Decrease but Cases Remain High, Causing 200,000 Stillbirths and Newborn Deaths Every Year.** Geneva, Switzerland: WHO; 2019 Disponível em: <https://www.who.int/news/item/26-02-2019-who-publishes-new-estimates-on-congenital-syphilis> Acesso em: 5 jul. 2021.

WICHER, V.; WICHER, K. Pathogenesis of Maternal-Fetal Syphilis Revisited. **Clin Infect Dis** 2001; 33(3): 354-363. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438902/> Acesso em: 10 out. 2023.

WILKENS M. Anwendungen des endogenen Thrombinpotenzials [Endogenous thrombin potential in practical use]. **Hamostaseologie** 2011; 31(2): 88-93. Disponível em: doi: 10.5482/ha-1130. Acesso em: 15 mar. 2023.

WRIGHT, D.; BERRY, J. M. Letter: Liver involvement in congenital syphilis. **Br J Vener Dis**. 1974; 50(3): 241. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4602140/> Acesso em: 15 mar. 2023.

XIAO, Y. *et al.* Factors associated with syphilis infection: a comprehensive analysis based on a case-control study. **Epidemiol Infect** 2016; 144(6): 1165-1174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467944/#:~:text=By%20univariate%20analysis%2C%20syphilis%20infection,P%20%3C%200%20%20B705>). Acesso em: 10 out. 2023.

YALLEY, A. K. *et al.* A Systematic Review on Suitability of Molecular Techniques for Diagnosis and Research into Infectious Diseases of Concern in Resource-Limited Settings. **Curr Issues Mol Biol**. 2022; 44(10): 4367-4385. Disponível em: doi: 10.3390/cimb44100300. Acesso em: 20 out. 2023.

YANG, H. *et al.* An analysis of the clinical features of children with early congenital Syphilis and Syphilitic Hepatitis. **BMC Pediatr** 2021; 21(art. 498): 1-6. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02932-5#article-info> Acesso em: 15 mar. 2023.

YEOMAN, A. D. Novel Approaches to Detect Significant Liver Disease in the General Population. **Clin Liver Dis** 2021; 18(2): 99-103. Disponível em: doi: 10.1002/cld.1097. Acesso em: 3 de jan. 2024.

ZHANG, X. H. *et al.* Effectiveness of treatment to improve pregnancy outcomes among women with syphilis in Zhejiang province, China. **Sex Transm Infect**. 2016; 92(7): 537-541. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091728/> Acesso em: 15 mar. 2023.

APÊNDICE A - Artigo 1 publicado na Revista Interfaces, B1

1 Médica, Mestre em Saúde e Ambiente. Professora do Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes; Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: izaizamatoss@gmail.com

2 Graduando em Medicina. Universidade Tiradentes,
Aracaju, Sergipe, Brasil.
E-mail: gabrieldantaslopes@gmail.com

3 Enfermeiro, Mestre em Saúde e Ambiente. Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brasil.
E-mail: jefferson.calazans.enf@gmail.com

4 Estatístico, Doutor em Biometria e Estatística Aplicada.
Departamento de Estatística e Ciências Atuariais,
Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.
E-mail: rodrigo.silva@academico.ufs.br

5 Médico, Doutor em Ciências Biológicas. Professor do Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes; Professor Permanente do Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, da Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: franciscopradoeis@gmail.com

6 Médica, Doutora em Medicina. Professora do Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes; Professora Permanente do Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, da Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: sonialima.cirurgia@gmail.com

Recebido em: 15 de Novembro de 2022
Avaliado em: 10 de Dezembro de 2022
Aceito em: 10 de Dezembro de 2022



A autenticidade desse artigo pode ser conferida no site <https://periodicos.set.edu.br>

Copyright (c) 2023 Revista Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente



Este trabalho está licenciado sob uma
licença Creative Commons Attribution-
NonCommercial 4.0 International License.



APÊNDICE B - Artigo 2 publicado na Revista Concilium, A2



[Home](#) [Current](#) [Archives](#) [About](#) [Template](#)

[Início](#) / [Arquivos](#) / [v. 23 \(2023\): Preprint](#) / [Artigos](#)

Anthropometric and neurodevelopmental assessment of children with congenital syphilis: the influence of maternal treatment status during pregnancy

Avaliação antropométrica e do neurodesenvolvimento de crianças com sífilis congênita: a influência de status do tratamento materno na gestação

Izailza Lopes

Universidade Tiradentes

Ana Bispo

Universidade Tiradentes

Adriana Lopes

Universidade Tiradentes

Gabriel Lopes

Universidade Tiradentes

João Victor Pimentel

Universidade Federal de Sergipe

Francisco Reis

Universidade Tiradentes

Sonia Lima

Universidade Tiradentes





ISSN 2447-2131

CARTA DE ACEITE

O artigo intitulado **Sífilis gestacional e congênita**: adesão ao tratamento e seguimento em uma maternidade do nordeste brasileiro, que tem como autores Izailza Matos Dantas Lopes, Gledson Lima Alves Junior, João Victor Andrade Pimentel, José Rodrigo dos Santos Silva, Francisco Prado Reis e Sonia Oliveira Lima, submetido à revista Temas em Saúde, foi analisado, recebendo parecer favorável e será publicado no volume 23 número 6, que deverá estar online em finais do mês de dezembro do corrente ano.

João Pessoa, 18 de dezembro de 2023.

APÊNDICE D - Artigo 4 submetido a Revista de ciências da saúde Nova Esperança, B2

Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança

##navigation.backTo##

Submeter um artigo

1. Início

2. Transferência do manuscrito

3. Inserir metadados

4. Confirmação

5. Próximos Passos

Submissão completa

Obrigado pelo seu interesse em publicar com Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança.

O que acontece a seguir?

O periódico foi notificado de sua submissão e uma mensagem de confirmação foi enviada para o seu e-mail cadastrado. Assim que um dos editores revisar sua submissão, ele entrará em contato.

Por enquanto, você pode:

- [Revisar esta submissão](#)
- [Criar uma nova submissão](#)
- [Voltar para seu painel](#)

Saúde e Sociedade



**Hepatic evaluation of children with congenital syphilis
treated at birth in a northeastern Brazilian state: a cohort
study**

Journal:	Saúde e Sociedade
Manuscript ID	SAUSOC-2024-0062
Manuscript Type:	Original Research Article
Keyword:	Syphilis, congenital, Treponema pallidum, Liver function tests, Ultrasound

SCHOLARONE™
Manuscripts

APÊNDICE F - Instrumento de Coleta de Dados

NOME: DATA DO ATENDIMENTO:			Data do Nascimento:	Telefone:
IDADE:				
Nome da mãe: _____ idade: _____ Ocupação: _____ Escolaridade: _____			Cor da pele: _____	Religião: _____
Nome do pai: _____ Ocupação: _____ Idade: _____ Escolaridade: _____		FILHOS com ele: _____ Outros FILHOS: _____	Bolsa família: _____ Valor: _____	Quanto filhos recebem: _____
Cidade/Zona: _____		Renda: _____	Provedor: _____	Pessoas/renda: _____
Sexo: _____ Peso de nasc: _____ Estatura ao nasc: _____ PC ao nascer: _____		Parto: _____	Idade Gestacional: _____	VDRL mãe gestação: VDRL mãe parto: _____
Peso atual: _____ Estatura atual: _____ PC atual: _____		Apgar: / _____	Ganho Ponderal/dia: _____	VDRL bebê parto: VDRL líquido:
VDRL pai gest: _____ T. treponêmico pai: _____ mãe: _____		VDRL mãe 1 mês:	VDRL pai 1 mês:	VDRL bebê 1 mês:
Queixa Principal (motivo da consulta):				
História da Doença Atual (SÍFILIS) : Cancro, adenopatia, exantema, sífilides, alopecia, alterações neurológicas, cardíacas. OUTROS sintomas pai Cancro, adenopatia, exantema, sífilides, alopecia, alterações neurológicas, cardíacas. OUTROS.....sintomas mãe Baixo peso; prematuro; Icterícia; hepatomegalia; hepatoesplenomegalia; pêfigo palmo plantar; pseudo paralisia de Parrot; rinorreia serosanguinolenta; sífilides; rágades periorais OUTROS.....sintomas bebê				
Interrogatório dos diversos sistemas: 1. Anexos, pele e mucosas: 2. Olhos: 3. Nariz e ouvido: 4. Boca e garganta: 6. Cabeça: 7. Pulmões e coração: 8. Aparelho digestivo: 9. Aparelho genito-urinário: 10. Membros e coluna vertebral: 11. Sistema nervoso:				
História da gestação: G P A; feto morto..... Consultas de pré-natal.....; início exames alterados: VDRL()ITU() CMV()TOXO(),HBSAG(); HIV()Tratamento da(s) positivas, Mãe..... Parceiro orientação sobre AM no pré-natal () maternidade (); pele a pele.....;mamou na 1ªhora.....				
História de Doenças anteriores: Diagnósticos..... Internação(dias.....);sonda(dias.....);cateter(dias.....);CPAP(dias....);capacete(dias.....);VM(dias.....);PIC(dias.....);foto(dias.....); Antibióticos..... Outras internações?..... Diagnósticos.....				
História de doenças na família:				
Histórico de vacinações: Triagem neonatal: Pezinho: PKU- TSH- IRT- HEMOGLOBINOPATIAS- BIOTINIDASE- 17 OH PROGETERONA- Orelhinha () Teste do olhinho () Coraçãozinho() Fundoscopia ()				
Habitos em busca de vida saudável (exercícios físicos, prevenção de acidentes, sono, tempo gasto em TV e rede social, higiene pessoal e dentária):				

História Alimentar:
História do desenvolvimento psicomotor:
Condições sócio-ambientais; (condições de moradia, saneamento básico, animais de estimação, consanguinidade, onde a criança fica e quem cuida)
Exame Físico Sinais vitais: Impressão geral: Pele: Cabeça: Olhos: Ouvidos: Nariz, boca e garganta: Pescoço e linfonodos: Tórax e pulmões: Coração: Abdômen: Região Inguinal e da Genitália. Extremidades e dorso: Exame neurológico. Do RN: Moro.....;preensão palmar e plantar.....;fuga.....;cutâneo plantar..... Marcha.....; sucção..... EXAMES COMPLEMENTARES:
HIPÓTESES DIAGNOSTICAS:Doenças: Nutricional (score z: PESO..... score z: PC.....; score z: ES.....) DNPM: Vacinal: CONDUTAS: Alimentação: Estimulação: Cuidados de higiene: Saúde bucal: Prevenção de acidentes: Suplementação: Medicações:

APÊNDICE G - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho convidar-lhe a participar desta pesquisa intitulada: Analisar os biomarcadores, a ultrassonografia hepática e os fatores associados no seguimento de lactentes com sífilis congênita em Maternidade de ensino de Aracaju Se nos anos de 2021 e 2022. Ela está sendo desenvolvida pela aluna Izailza Matos Dantas Lopes, devidamente assistida por sua orientadora Sonia Oliveira Lima mestre e doutora da Universidade Tiradentes.

Você está sendo convidado(a) a autorizar os dados dos prontuários no período do seguimento do seu filho ou filha no ambulatório de especialidades do local do estudo e deve ser de maneira totalmente voluntária, podendo recusar de participar, sem nenhum prejuízo ou dano para vocês. Antes de concordar em participar desta pesquisa é de extrema importância que você entenda todas as informações e instruções contidas neste documento. O pesquisador tem por obrigação tirar todas as suas dúvidas antes que você aceite participar.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

A pesquisa será quantitativa, prospectiva, longitudinal de caráter exploratório. A coleta de dados será através dos prontuários de papel do ambulatório de especialidades do Hospital e Maternidade Santa Isabel, situado na Av. Simeão Sobral, s/n - Santo Antônio, nos anos de 2021 e 2022. Os critérios de Inclusão serão todas as crianças de 0 a 2 anos que tiveram diagnóstico provável ou confirmado de sífilis congênita e cujas mães ou responsáveis assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e menores de 18 anos o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Os critérios de Exclusão: serão as crianças que as mães abandonarem o seguimento, estarem fora da faixa etária e que não realizarem os exames preconizados da pesquisa. Os recém-nascidos diagnosticados e tratados na Maternidade do estudo para sífilis congênita são encaminhados para o ambulatório de seguimento com um mês de vida. Depois são agendadas consultas a cada três meses para realização de exames laboratoriais como também avaliação de alterações clínicas relacionadas a sífilis congênita precoce. A segunda parte do trabalho científico será realizada na Universidade Tiradentes (Unit), localizada na Avenida Murilo Dantas, número 300, bairro Farolândia, Aracaju (SE), a qual possui uma boa estrutura, biblioteca, acesso a periódicos e acervo atualizado, compreendendo a confecção do banco de dados, análise estatística e redação do trabalho científico. É estimada uma amostra de 136 pacientes.

Os dados coletados serão armazenados em banco de dados no programa EXCEL para posterior análise estatística. Os resultados serão expressos em porcentagens e representados através de tabelas. O tratamento estatístico será realizado através de frequência simples e percentuais, com seus respectivos intervalos de confiança. O programa estatístico utilizado será o SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) 17 versões teste 21.

Objetivo Primário: Analisar os biomarcadores, a ultrassonografia hepática e os fatores associados, comparando também como os dados do SINAN, no seguimento de lactentes com sífilis congênita; secundários: Caracterizar o perfil sociodemográfico e econômico da população envolvida na amostra da pesquisa; Avaliar as condições do nascimento dos lactentes com sífilis congênita; Analisar as alterações dos

biomarcadores e ultrassonográficas do fígado dos lactentes; Identificar alterações do crescimento e desenvolvimento no seguimento desses lactentes.

A Justificativa para realizar essa pesquisa foi devido à alta prevalência e incidência de sífilis congênita no ambulatório de especialidades da Maternidade do estudo como também a pouca literatura disponibilizada em relação a sífilis congênita e alterações hepáticas associadas a doença. A gestante, quando tratada adequadamente, protege seu conceito em 98 a 99%. Para a mãe ser considerada adequadamente tratada, precisa realizar tratamento com penicilina benzatina de acordo com a fase clínica, parceiro (s) tratado(s) concomitantemente, uso de preservativos durante o tratamento iniciado até 30 dias antes do parto, e diminuição de duas titulações em sorologia não treponêmico em até 6 meses depois da conclusão do tratamento materno. Se a gestante estiver na fase primária ou secundária da doença, essa não adequação do tratamento leva tanto à ocorrência de sífilis congênita em 70% a 100% como também está associada a diversas complicações, sendo uma delas, hepatite nesses recém-nascidos.

Os benefícios relacionados com a sua participação nesta pesquisa será no que se refere ao estudo dos biomarcadores hepáticos e da ultrassonografia hepática no diagnóstico e seguimento das crianças com sífilis congênita. Doença que apesar de tratamento eficaz com a penicilina a prevalência de transmissão vertical pelas gestantes portadoras de sífilis é muito alta em nosso estado. O diagnóstico e seguimento dessas crianças vai proporcionar uma melhor qualidade de vida com detecção e tratamento precoce das comorbidades dentre elas a hepatite. Os participantes têm a garantia que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante a realização do estudo.

Os riscos: O presente estudo apresenta risco mínimo ao indivíduo que irá participar da pesquisa, visto que se trata de uma observação de dados prospectivos dos registros nos prontuários de papel. O risco para os pacientes seria a exposição dos mesmo diante dos pesquisadores para a coleta de dados e realização de exames laboratoriais preconizados pelo Ministério da Saúde, entretanto a mesma só será realizada após o consentimento e assinatura das mães ou responsáveis do TCLE ou TALE. Elas serão orientadas sobre a pesquisa e sanadas todas as dúvidas em relação a mesma. Apesar de haver o risco de identificação dos pacientes diante dos prontuários, serão utilizadas medidas para que isso não aconteça através da substituição do nome de cada paciente por códigos previamente estabelecidos pelos pesquisadores. Esta pesquisa foi elaborada respeitando os preceitos da declaração de Helsinki e do código de Nuremberg, assim como de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e à resolução CNS nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.

Pedimos a sua colaboração para utilização dos dados registrados nos prontuários de papel seu e dos seu filho ou filha, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica

nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a) responsável

Considerando, que fui informado(a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, eu, _____, responsável pelo menor _____, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Aracaju, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante ou responsável legal

Pesquisador Principal:

Sonia Oliveira Lima: Endereço Profissional: Universidade Tiradentes (Unit), localizada na Avenida Murilo Dantas, número 300, bairro Farolândia, Aracaju (SE). Contato: sonialima.cirurgia@gmail.com (79) 99982-9146

Demais Pesquisadores:

Izailza Matos Dantas Lopes

Endereço profissional: Hospital e Maternidade Santa Isabel, situado na Av. Simeão Sobral, s/n - Santo Antônio, Aracaju Se, telefone 3212-4900. Contato: izailzamatoss@gmail.com. (79) 99981- 4776

ATENÇÃO:Em casos de dúvida quanto aos seus direitos, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes.CEP/Unit – DPE Av. Murilo Dantas, 300 bloco F – Farolândia – CEP 49032-490, Aracaju-SE. Telefone: (79) 32182206 – e-mail: cep@unit.br.

APÊNDICE H - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Venho convidar-lhe a participar desta pesquisa intitulada: Analisar os biomarcadores, a ultrassonografia hepática e os fatores associados no seguimento de lactentes com sífilis congênita em Maternidade de ensino de Aracaju Se nos anos de 2021 e 2022. Ela está sendo desenvolvida pela aluna Izailza Matos Dantas Lopes, devidamente assistida por sua orientadora Sonia Oliveira Lima mestre e doutora da Universidade Tiradentes.

Você está sendo convidado(a) a autorizar os dados dos prontuários no período do seguimento do seu filho ou filha no ambulatório de especialidades do local do estudo e deve ser de maneira totalmente voluntária, podendo recusar de participar, sem nenhum prejuízo ou dano para vocês. Antes de concordar em participar desta pesquisa é de extrema importância que você entenda todas as informações e instruções contidas neste documento. O pesquisador tem por obrigação tirar todas as suas dúvidas antes que você aceite participar.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

A pesquisa será quantitativa, prospectiva, longitudinal de caráter exploratório. A coleta de dados será através dos prontuários de papel do ambulatório de especialidades do Hospital e Maternidade Santa Isabel, situado na Av. Simeão Sobral, s/n - Santo Antônio, nos anos de 2021 e 2022. Os critérios de Inclusão serão todas as crianças de 0 a 2 anos que tiveram diagnóstico provável ou confirmado de sífilis congênita e cujas mães ou responsáveis assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e menores de 18 anos o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Os critérios de Exclusão: serão as crianças que as mães abandonarem o seguimento, estarem fora da faixa etária e que não realizarem os exames preconizados da pesquisa. Os recém-nascidos diagnosticados e tratados na Maternidade do estudo para sífilis congênita são encaminhados para o ambulatório de seguimento com um mês de vida. Depois são agendadas consultas a cada três meses para realização de exames laboratoriais como também avaliação de alterações clínicas relacionadas a sífilis congênita precoce. A segunda parte do trabalho científico será realizada na Universidade Tiradentes (Unit), localizada na Avenida Murilo Dantas, número 300, bairro Farolândia, Aracaju (SE), a qual possui uma boa estrutura, biblioteca, acesso a periódicos e acervo atualizado, compreendendo a confecção do banco de dados, análise estatística e redação do trabalho científico. É estimada uma amostra de 136 pacientes.

Os dados coletados serão armazenados em banco de dados no programa EXCEL para posterior análise estatística. Os resultados serão expressos em porcentagens e representados através de tabelas. O tratamento estatístico será realizado através de frequência simples e percentuais, com seus respectivos intervalos de confiança. O programa estatístico utilizado será o SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) 17 versão teste 21.

Objetivo Primário: Analisar os biomarcadores, a ultrassonografia hepática e os fatores associados, comparando também como os dados do SINAN, no seguimento de lactentes com sífilis congênita; secundários: Caracterizar o perfil sociodemográfico e

econômico da população envolvida na amostra da pesquisa; Avaliar as condições do nascimento dos lactentes com sífilis congênita; Analisar as alterações dos biomarcadores e ultrassonográficas do fígado dos lactentes; Identificar alterações do crescimento e desenvolvimento no seguimento desses lactentes.

A Justificativa para realizar essa pesquisa foi devido à alta prevalência e incidência de sífilis congênita no ambulatório de especialidades da Maternidade do estudo como também a pouca literatura disponibilizada em relação a sífilis congênita e alterações hepáticas associadas a doença. A gestante, quando tratada adequadamente, protege seu conceito em 98 a 99%. Para a mãe ser considerada adequadamente tratada, precisa realizar tratamento com penicilina benzatina de acordo com a fase clínica, parceiro (s) tratado(s) concomitantemente, uso de preservativos durante o tratamento iniciado até 30 dias antes do parto, e diminuição de duas titulações em sorologia não treponêmico em até 6 meses depois da conclusão do tratamento materno. Se a gestante estiver na fase primária ou secundária da doença, essa não adequação do tratamento leva tanto à ocorrência de sífilis congênita em 70% a 100% como também está associada a diversas complicações, sendo uma delas, hepatite nesses recém-nascidos.

Os benefícios relacionados com a sua participação nesta pesquisa será no que se refere ao estudo dos biomarcadores hepáticos e da ultrassonografia hepática no diagnóstico e seguimento das crianças com sífilis congênita. Doença que apesar de tratamento eficaz com a penicilina a prevalência de transmissão vertical pelas gestantes portadoras de sífilis é muito alta em nosso estado. O diagnóstico e seguimento dessas crianças vai proporcionar uma melhor qualidade de vida com detecção e tratamento precoce das comorbidades dentre elas a hepatite. Os participantes têm a garantia que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante a realização do estudo.

Os riscos: O presente estudo apresenta risco mínimo ao indivíduo que irá participar da pesquisa, visto que se trata de uma observação de dados prospectivos dos registros nos prontuários de papel. O risco para os pacientes seria a exposição dos mesmo diante dos pesquisadores para a coleta de dados e realização de exames laboratoriais preconizados pelo Ministério da Saúde, entretanto a mesma só será realizada após o consentimento e assinatura das mães ou responsáveis do TCLE ou TALE. Elas serão orientadas sobre a pesquisa e sanadas todas as dúvidas em relação a mesma. Apesar de haver o risco de identificação dos pacientes diante dos prontuários, serão utilizadas medidas para que isso não aconteça através da substituição do nome de cada paciente por códigos previamente estabelecidos pelos pesquisadores. Esta pesquisa foi elaborada respeitando os preceitos da declaração de Helsinki e do código de Nuremberg, assim como de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e à resolução CNS nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.

Pedimos a sua colaboração para utilização dos dados registrados nos prontuários de papel seu e dos seu filho ou filha, como também sua autorização para apresentar os

resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a) responsável

Considerando, que fui informado(a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, eu, _____, responsável pelo menor _____, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Aracaju , ____ de _____ de _____

Assinatura do participante ou responsável legal

Pesquisador Principal:

Sonia Oliveira Lima: Endereço Profissional: Universidade Tiradentes (Unit), localizada na Avenida Murilo Dantas, número 300, bairro Farolândia, Aracaju (SE). Contato: sonialima.cirurgia@gmail.com (79) 99982-9146

Demais Pesquisadores:

Izailza Matos Dantas Lopes

Endereço profissional: Hospital e Maternidade Santa Isabel, situado na Av. Simeão Sobral, s/n - Santo Antônio, Aracaju Se, telefone 3212-4900. Contato: izailzamatoss@gmail.com. (79) 99981- 4776

ATENÇÃO: Em casos de dúvida quanto aos seus direitos, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes.CEP/Unit – DPE Av. Murilo Dantas, 300 bloco F – Farolândia – CEP 49032-490, Aracaju-SE. Telefone: (79) 32182206 – e-mail: cep@unit.br.

APENDICE I - Passo a Passo da Dieta Complementar



PASSO A PASSO DA DIETA COMPLEMENTAR

Cuidados com a higiene:

Lavar as mãos, os alimentos e os utensílios e preparar os alimentos em local limpo. Aqueles que necessitam refrigerar, deixar na geladeira, não congelar.

Imersão dos pratos, colheres e utensílios para guardar a dieta da criança em água com hipoclorito de sódio 2,5% por 15 minutos – 20 gotas de hipoclorito para um litro de água). Outra opção ferver por 15 minutos com todos os utensílios cobertos pela água.

O bicarbonato de sódio a 1% para reduzir a contaminação com os agrotóxicos (imersir as frutas e verduras por 20 minutos em solução de uma colher de sopa do bicarbonato para 1 litro de água).

Coloca também o hipoclorito de sódio a 2,5% nas frutas e verduras por 15 a 20 minutos.

Lava bem as frutas e verduras após ficarem no bicarbonato e hipoclorito

A água para beber deve ser filtrada e fervida.

Tipos de utensílios

A colher do tamanho adequado a boca da criança e deve ser preferivelmente de silicone, plástico ou de metal emborrachado.

A panela de ágata.

Prato e utensílios de plástico exclusivos. Uma opção é colocar o nome da criança para não ser usado com outro fim e os alimentos colocados de morno para frio.

Aos 6 meses iniciar a dieta complementar e oferecer água após as dietas

Amamentação livre demanda

Às 9 horas e 15 horas oferecer frutas amassadas:

Banana, maçã, mamão, pera, pinha, abacate bem maduro, caqui, ameixa bem madura.



Às 12 horas ou 18 horas: a papa principal de múltiplas misturas:

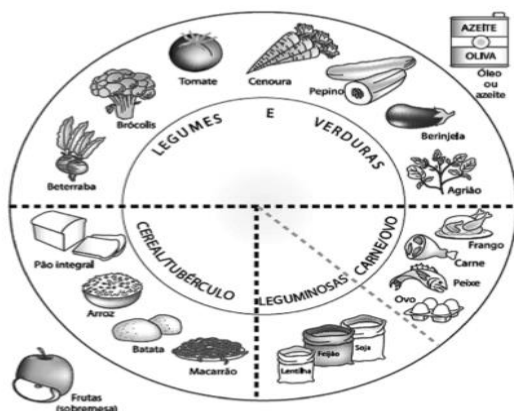
Tabela dos componentes do papa principal de múltiplas misturas

1-Tubérculo	2-Leguminosa	3-Proteína animal	4-Verduras	5-Legumes
milho	feijão	Carne de boi	alface	abóbora, cenoura,
batata doce	soja	frango	couve	Chuchu, quiabo
Inhame	ervilha	ovos	acelga	beterraba
macacheira	lentilha	peixe	repolho	beringela
cará	Grão de bico	Vísceras	agrião	abobrinha
Arroz integral			espinafre	batatinha
macarrão integral			Folha da couve flor ou do brócolis	Couve flor, brócolis

Modo de preparar:

Coloque um componente do grupo 1, outro do grupo 2, outro do grupo 3 (50 a 70 gramas do peixe, frango, víscera, boi ou um ovo com gema e clara mexido e misturado com os outros ingredientes), uma folha do grupo 4 e 2 a 3 componentes do grupo 5. Corta tudo bem pequeno e tempera com tomate sem pele e sem caroço, pimentão, cebola, coentro, salsa (aqueles temperos naturais que a família tem costume de usar). Coloca bastante água e cozinha de modo que os ingredientes fiquem bem amolecidos. NÃO COLOCAR SAL, NEM TEMPEROS INDUSTRIALIZADOS.

Deixa esfriar e coloca sobre a comida 3,5 ml de óleo de soja, canola, ou azeite de oliva extravirgem na acidez maior de 0,5% para cada 100 gramas de comida. Oferece a criança amassado lembrando de colocar a comida na parte inicial da colher em pequena quantidade. A criança muitas vezes precisa oferecer de 8 a 15 vezes para aceitar a nova dieta.



Fonte: Weffort e Lamounier, 2017

Aos **7 meses continua amamentando**: 9 e 15 horas papa de fruta
12 e 18 horas a papa principal de múltiplas misturas.

9 E 12 MESES DIETA DA FAMÍLIA

Pode fazer a papa principal em quantidade dobrada para oferecer as 12 e 18 horas. Metade, coloca na geladeira no utensílio com o nome da criança e bem higienizado, podendo ficar até 6 horas refrigerado, no máximo. As 18 horas esquentar em banho maria (coloca água em uma panela e aquece a água, coloca a panela que cozinha a sopinha do bebê com a porção que estava na geladeira, em cima da panela com a água que ferveu) oferece a criança lembrando de colocar em cima o óleo ou azeite de oliva.

REFERÊNCIAS

Manual SBP. Departamento de nutrição. Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar. 4ª edição, 2018, editora Manole.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, departamento de Promoção da Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de dois anos. Brasília-DF, 2019.

ANEXO A - Aprovação do CEP

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações hepáticas e fatores associados no seguimento de lactentes com sífilis congênita em Maternidade de ensino de Aracaju Se.
Pesquisador Responsável: Sonia Oliveira Lima
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 43629120.8.0000.5371
Submetido em: 13/04/2021
Instituição Proponente: Universidade Tiradentes - UNIT
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1644620

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 2

Pendência de Parecer (PO) - Versão 2

Currículo dos Assistentes

Documentos do Projeto

Comprovante de Recepção - Submissã

Declaração de Instituição e Infraestrutu

Declaração de Pesquisadores - Submis

Folha de Rosto - Submissão 3

Informações Básicas do Projeto - Subm

Outros - Submissão 3

Projeto Detalhado / Brochura Investigac

TCLE / Termos de Assentimento / Justif

Apreciação 3 - Universidade Tiradentes - U

Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES E COPARTICIPANTES

Apreciação ⁺	CAAE ⁺	Pesquisador Responsável ⁺	Comitê de Ética ⁺	Instituição ⁺	Situação ⁺	Tipo ⁺	R.C ⁺
-------------------------	-------------------	--------------------------------------	------------------------------	--------------------------	-----------------------	-------------------	------------------

ANEXO B - Definição dos Casos de Sífilis Congênita-2017

Critério 1 - Criança cuja mãe: • Apresente, durante o pré-natal, ou no momento do parto, teste Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) reagente com qualquer titulação e treponêmico reagente, e que não tenha sido tratada ou recebido tratamento inadequado; • Não foi diagnosticada com sífilis durante a gestação e, na impossibilidade da maternidade realizar o teste treponêmico, apresente VDRL reagente com qualquer titulação no momento do parto; • Não foi diagnosticada com sífilis durante a gestação e, na impossibilidade da maternidade realizar o VDRL, apresente teste treponêmico reagente no momento do parto; • Apresente teste treponêmico reagente e VDRL não reagente no momento do parto, sem registro de tratamento prévio.

Critério 2 - Criança menor de 13 anos de idade, com pelo menos uma das seguintes evidências sorológicas: • Titulações ascendentes (testes não treponêmicos); • Testes não treponêmicos reagentes após 6 meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico); • Testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade; • Títulos em teste não treponêmico > do que os da mãe, em lactentes; • Teste não treponêmico reagente com pelo menos uma das alterações:

clínica, líquórica ou radiológica de SC.

Critério 3 - Aborto ou natimorto cuja mãe apresente teste VDRL reagente com qualquer titulação, ou teste treponêmico reagente, realizados durante o pré-natal, no momento do parto, ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado.

Critério 4 - Toda situação de evidência de infecção pelo *T. pallidum**, na placenta ou no cordão umbilical, e/ou em amostras da lesão, biópsia ou necrópsia de criança, produto de aborto ou natimorto, por meio de exames microbiológicos. Considera-se evidência do *T. pallidum* quando se detecta a espiroqueta em exame de campo escuro realizado pelo laboratório (CDC, 2018).

ANEXO C - Centers for Disease Control and Prevention, 2022

Scenario 1: Confirmed Proven or Highly Probable Congenital Syphilis

- Any neonate with
- An abnormal physical examination that is consistent with congenital syphilis;
- a serum quantitative nontreponemal serologic titer that is fourfold§ (or greater) higher than the mother's titer at delivery (e.g., maternal titer = 1:2, neonatal titer ≥1:8 or maternal titer = 1:8, neonatal titer ≥1:32)¶; or
- A positive darkfield test or PCR of placenta, cord, lesions, or body fluids or a positive silver stain of the placenta or cord.

Scenario 2: Possible Congenital Syphilis

- Any neonate who has a normal physical examination and a serum quantitative nontreponemal serologic titer equal to or less than fourfold of the maternal titer at delivery (e.g., maternal titer = 1:8, neonatal titer ≤1:16) and one of the following:
- The mother was not treated, was inadequately treated, or has no documentation of having received treatment.
- The mother was treated with erythromycin or a regimen other than those recommended in these guidelines (i.e., a nonpenicillin G regimen).††
- The mother received the recommended regimen but treatment was initiated <30 days before delivery.

Scenario 3: Congenital Syphilis Less Likely

- Any neonate who has a normal physical examination and a serum quantitative nontreponemal serologic titer equal or less than fourfold of the maternal titer at delivery (e.g., maternal titer = 1:8, neonatal titer ≤1:16) and both of the following are true:
- The mother was treated during pregnancy, treatment was appropriate for the infection stage, and the treatment regimen was initiated ≥30 days before delivery.
- The mother has no evidence of reinfection or relapse.

Scenario 4: Congenital Syphilis Unlikely

- Any neonate who has a normal physical examination and a serum quantitative nontreponemal serologic titer equal to or less than fourfold of the maternal titer at delivery§ and both of the following are true:
- The mother's treatment was adequate before pregnancy.
- The mother's nontreponemal serologic titer remained low and stable (i.e., serofast) before and during pregnancy and at delivery (e.g., VDRL ≤1:2 or RPR ≤1:2)

ANEXO D - Curva de Crescimento

88

ACOMPANHANDO O CRESCIMENTO

Gráfico de Perímetro Cefálico para Idade de 0 a 2 Anos

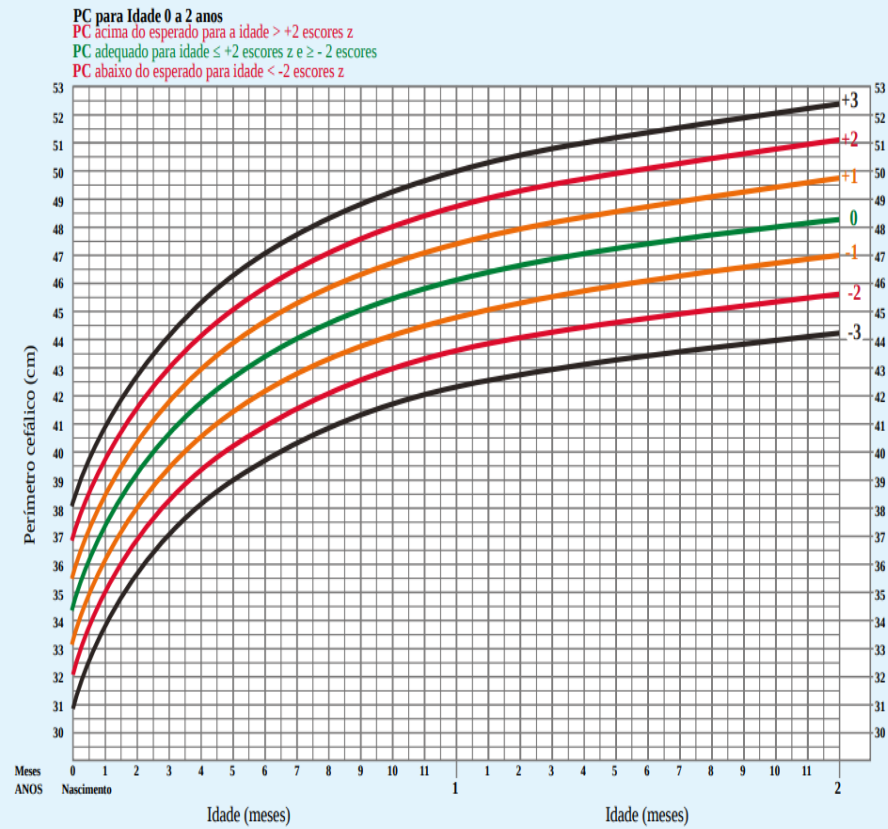
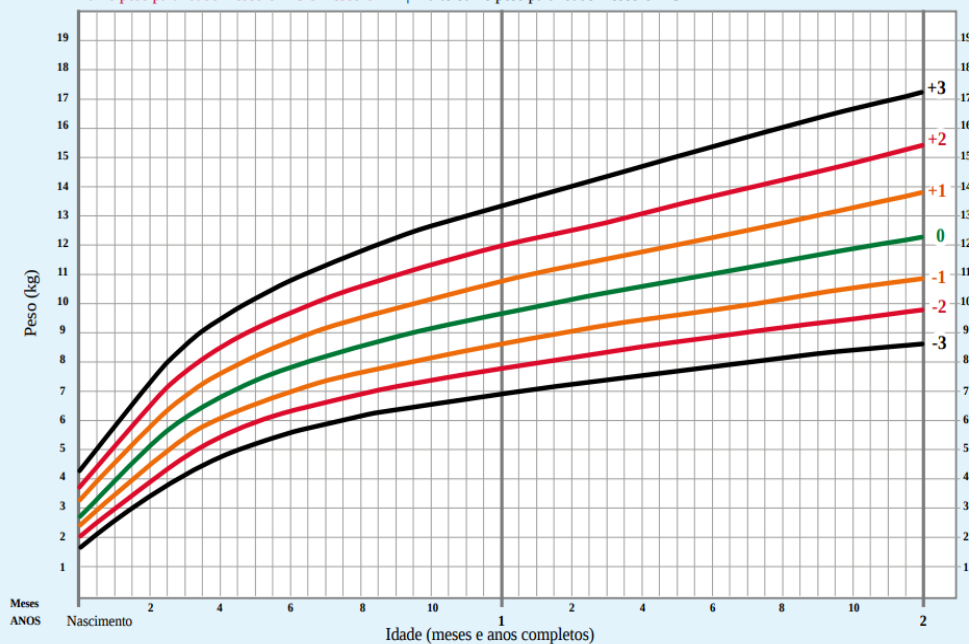


Gráfico de Peso para Idade de 0 a 2 Anos

Peso para Idade 0 a 2 anos

Peso elevado para idade $> \text{escore-z } +2$ | Peso adequado para idade $\geq \text{escore-z } -2$ e $\leq \text{escore-z } +2$
 Baixo peso para idade $\geq \text{escore-z } -3$ e $< \text{escore-z } -2$ | Muito baixo peso para idade $< \text{escore-z } -3$



68

ACOMPANHANDO O CRESCIMENTO

06

ACOMPANHANDO O CRESCIMENTO

Gráfico de Comprimento para Idade de 0 a 2 Anos

Comprimento para Idade 0 a 2 anos

Comprimento adequada para idade $\geq \text{escore-z } -2$ | Baixa comprimento para idade $\geq \text{escore-z } -3$ e $< \text{escore-z } -2$
 Muito baixo comprimento para idade $< \text{escore-z } -3$

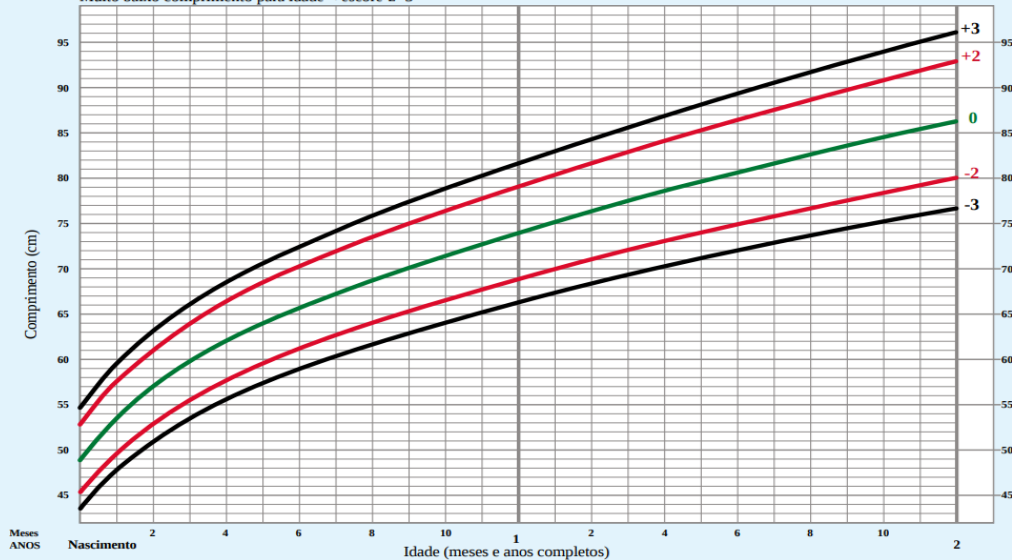
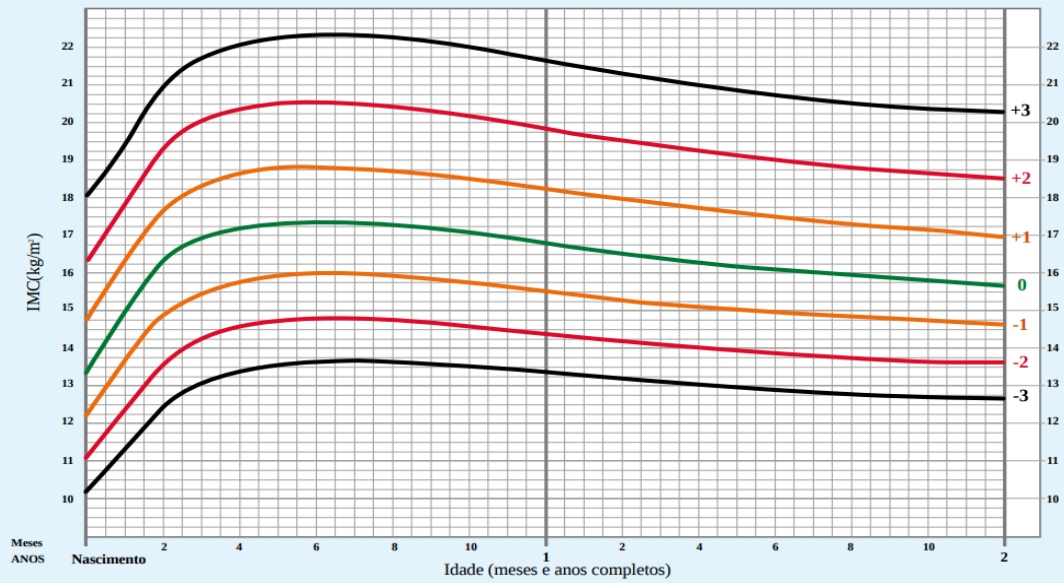


Gráfico de IMC para Idade de 0 a 2 Anos

IMC para Idade 0 a 2 anos

Obesidade > escore-z +3 | Sobrepeso > escore-z +2 e ≤ escore-z +3 | Risco de sobrepeso > escore-z +1 e ≤ escore-z +2
Eutrofia ≥ escore-z -2 e ≤ escore-z +1 | Magreza ≥ escore-z -3 e < escore-z -2 | Magreza acentuada < escore-z -3



ANEXO E - Teste de Denver II

Marcos do Desenvolvimento do Nascimento aos 6 Meses

Marcos	Como pesquisar	Idade em meses						
		0	1	2	3	4	5	6
Postura: pernas e braços fletidos, cabeça lateralizada	Deite a criança em superfície plana, de costas com a barriga para cima; observe se seus braços e pernas ficam flexionados e sua cabeça lateralizada.							
Observa um rosto	Posicione seu rosto a aproximadamente 30 cm acima do rosto da criança. Observe se a criança olha para você, de forma evidente.							
Reage ao som	Fique atrás da criança e bata palmas ou balance um chocalho a cerca de 30 cm de cada orelha da criança e observe se ela reage ao estímulo sonoro com movimentos nos olhos ou mudança da expressão facial.							
Elevar a cabeça	Coloque a criança de bruços (barriga para baixo) e observe se ela levanta a cabeça, desencosta o queixo da superfície, sem virar para um dos lados.							
Sorri quando estimulada	Sorria e converse com a criança; não lhe faça cócegas ou toque sua face. Observe se ela responde com um sorriso.							
Abre as mãos	Observe se em alguns momentos a criança abre as mãos espontaneamente.							
Emite sons	Observe se a criança emite algum som, que não seja choro. Caso não seja observado pergunte ao acompanhante se faz em casa.							
Movimenta os membros	Observe se a criança movimenta ativamente os membros superiores e inferiores.							
Responde ativamente ao contato social	Fique à frente do bebê e converse com ele. Observe se ele responde com sorriso e emissão de sons como se estivesse “conversando” com você. Pode pedir que a mãe o faça.							
Segura objetos	Ofereça um objeto tocando no dorso da mão ou dedos da criança. Esta deverá abrir as mãos e segurar o objeto pelo menos por alguns segundos.							
Emite sons, ri alto	Fique à frente da criança e converse com ela. Observe se ela emite sons (gugu, eeee, etc), veja se ela ri emitindo sons (gargalhada).							
Levanta a cabeça e apoia-se nos antebraços, de bruços	Coloque a criança de bruços, numa superfície firme. Chame sua atenção a frente com objetos ou seu rosto e observe se ela levanta a cabeça apoiando-se nos antebraços.							
Busca ativa de objetos	Coloque um objeto ao alcance da criança (sobre a mesa ou na palma de sua mão) chamando sua atenção para o mesmo. Observe se ela tenta alcançá-lo.							
Leva objetos a boca	Ofereça um objeto na mão da criança e observe se ela o leva a boca.							
Localiza o som	Faça um barulho suave (sino, chocalho, etc.) próximo à orelha da criança e observe se ela vira a cabeça em direção ao objeto que produziu o som. Repita no lado oposto.							
Muda de posição (rola)	Coloque a criança em superfície plana de barriga para cima. Incentive-a a virar para a posição de bruços.							

79

ACOMPANHANDO O DESENVOLVIMENTO

80

ACOMPANHANDO O DESENVOLVIMENTO

Marcos do Desenvolvimento dos 6 Meses a 1 Ano e Meio

Marcos	Como pesquisar	Idade em meses												
		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Brinca de esconde-achou	Coloque-se à frente da criança e brinque de aparecer e desaparecer, atrás de um pano ou de outra pessoa. Observe se a criança faz movimentos para procurá-lo quando desaparece, como tentar puxar o pano ou olhar atrás da outra pessoa.													
Transfere objetos de uma mão para outra	Ofereça um objeto para que a criança segure. Observe se ela o transfere de uma mão para outra. Se não fizer, ofereça outro objeto e observe se ela transfere o primeiro para outra mão.													
Duplica sílabas	Observe se a criança fala “papá”, “dadá”, “mamã”. Se não o fizer, pergunte a mãe se o faz em casa.													
Senta-se sem apoio	Coloque a criança numa superfície firme, ofereça-lhe um objeto para que ela segure e observe se ela fica sentada sem o apoio das mãos para equilibrar-se.													
Imita gestos	Faça algum gesto conhecido pela criança como bater palmas ou dar tchau e observe se ela o imita. Caso ela não o faça, peça a mãe para estimulá-la.													
Faz pinça	Coloque próximo à criança um objeto pequeno ou uma bolinha de papel. Chame atenção da criança para que ela o pegue. Observe se ao pegá-lo ela usa o movimento de pinça, com qualquer parte do polegar associado ao indicador.													
Produz “jargão”	Observe se a criança produz uma conversação incompreensível consigo mesma, com você ou com a mãe (jargão). Caso não seja possível observar, pergunte se ela o faz em casa.													
Anda com apoio	Observe se a criança consegue dar alguns passos com apoio.													
Mostra o que quer	A criança indica o que quer sem que seja por meio do choro, podendo ser através de palavras ou sons, apontando ou estendendo a mão para alcançar. Considere a informação do acompanhante.													
Coloca blocos na caneca	Coloque três blocos e a caneca sobre a mesa, em frente à criança. Estimule-a a colocar os blocos dentro da caneca, através de demonstração e fala. Observe se a criança consegue colocar pelo menos um bloco dentro da caneca e soltá-lo.													
Diz uma palavra	Observe se durante o atendimento a criança diz pelo menos uma palavra que não seja nome de membros da família ou de animais de estimação. Considere a informação do acompanhante.													
Anda sem apoio	Observe se a criança já anda bem, com bom equilíbrio, sem se apoiar.													
Usa colher ou garfo	A criança usa colher ou garfo, derramando pouco fora da boca. Considere a informação do acompanhante.													
Constrói torre de 2 cubos	Observe se a criança consegue colocar um cubo sobre o outro sem que ele caia ao retirar sua mão.													
Fala 3 palavras	Observe se durante o atendimento a criança diz três palavras que não sejam nome de membros da família ou de animais de estimação. Considere a informação do acompanhante.													
Anda para trás	Peça à criança para abrir uma porta ou gaveta e observe se ela dá dois passos para trás sem cair.													

Marcos do Desenvolvimento de 1 Ano e Meio a 3 Anos e Meio

Marcos	Como pesquisar	Idade em meses															
		18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42			
Tira roupa	Observe se criança é capaz de remover alguma peça de roupa, tais como: sapatos que exijam esforço para sua remoção, casacos, calças ou camisetas. Considerar informação do acompanhante.																
Constrói torre de 3 cubos	Observe se a criança consegue empilhar três cubos sem que eles caiam ao retirar sua mão.																
Aponta 2 figuras	Observe se a criança é capaz de apontar duas de um grupo de cinco figuras.																
Chuta bola	Observe se a criança chuta a bola sem apoiar-se em objetos.																
Veste-se com supervisão	Pergunte aos cuidadores se a criança é capaz de vestir alguma peça de roupa tais como: calcinha, cueca, meias, sapatos, casaco, etc.																
Constrói torre de 6 cubos	Observe se a criança consegue empilhar seis cubos sem que eles caiam ao retirar sua mão.																
Frases com 2 palavras	Observe se a criança combina pelo menos duas palavras formando uma frase com significado que indique uma ação, tais como: "quer água", "quer papai", "chuta bola". Considere a informação do acompanhante.																
Pula com ambos os pés	Observe se pula com os dois pés, atingindo o chão ao mesmo tempo, mas não necessariamente no mesmo lugar.																
Brinca com outras crianças	Pergunte ao acompanhante se a criança participa de brincadeiras com outras crianças de sua idade.																
Imita o desenho de uma linha	Observe, após demonstração, se a criança faz uma linha ou mais (no papel), de pelo menos 5 cm de comprimento.																
Reconhece 2 ações	Observe se a criança aponta a figura de acordo com a ação, tais como: "quem mia?" "quem late?", "quem fala?", "quem galopa?".																
Arremessa bola	Observe se a criança arremessa a bola acima do braço.																
Veste uma camiseta	Pergunte aos cuidadores se a criança é capaz de vestir sua camiseta e/ou casaco sem botão ou zíper, sem ajuda.																
Move o polegar com a mão fechada	Demonstre para a criança e observe se ela é capaz de mover o polegar para cima em sinal de "OK" ou "legal" ou "tudo bem", com uma ou ambas as mãos.																
Compreende 2 adjetivos	Verifique se a criança é capaz de compreender dois adjetivos. Pergunte: "O que você faz quando está com fome?", "O que você faz quando está com frio?", "O que você faz quando está cansado?". Verifique se suas respostas são coerentes, tais como: "Eu como", "Eu visto casaco", "Eu vou deitar", etc.																
Equilibra-se em cada pé 1 segundo	Após demonstração, verifique se a criança consegue equilibrar-se em um pé só, sem apoiar-se em nenhum objeto, pelo menos um segundo, dando-lhe três tentativas. Repita com o outro pé.																

DADOS DE AVALIAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO	CONDUTA
Perímetro cefálico < -2Z escores ou > +2Z escores; ou Presença de 3 ou mais alterações fenotípicas*; ou Ausência de 1 ou mais reflexos/posturas/habilidades para a faixa etária anterior (se a criança estiver na faixa de 0 a 1 mês, considere a ausência de 1 ou mais reflexos/posturas/habilidades para a sua faixa etária suficiente para esta classificação).	PROVÁVEL ATRASO NO DESENVOLVIMENTO	• Acionar a rede de atenção especializada para avaliação do desenvolvimento.
Ausência de 1 ou mais reflexos/posturas/habilidades para a sua faixa etária (de 1 mês a 6 anos). ou Todos os reflexos/posturas/habilidades para a sua faixa etária estão presentes, mas existe 1 ou mais fatores de risco.	ALERTA PARA O DESENVOLVIMENTO	• Orientar a mãe/cuidador sobre a estimulação da criança. • Marcar consulta de retorno em 30 dias. Informar a mãe/cuidador sobre os sinais de alerta para retornar antes de 30 dias.
Todos os reflexos/posturas/habilidades presentes para a sua faixa etária.	DESENVOLVIMENTO ADEQUADO	• Elogiar a mãe/cuidador. • Orientar a mãe/cuidador para que continue estimulando a criança. • Retornar para acompanhamento conforme a rotina do serviço de saúde. • Informar a mãe/cuidador sobre os sinais de alerta para retornar antes.