

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS CHAPECÓ  
CURSO DE MEDICINA**

**MARTA SCHMIDT PFAFFENZELLER  
PAULO FILIPE PEREIRA**

**SÍFILIS CONGÊNITA E DESFECHOS NEONATAIS DESFAVORÁVEIS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**CHAPECÓ  
2022**

**MARTA SCHMIDT PFAFFENZELLER  
PAULO FILIPE PEREIRA**

**SÍFILIS CONGÊNITA E DESFECHOS NEONATAIS DESFAVORÁVEIS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Universidade Federal da  
Fronteira Sul (UFFS), como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de Médico(a).

Orientador: Prof. M.Sc. Ana Lúcia Lago

Coorientador: Prof. Dr. Samuel Spiegelberg Zuge

**CHAPECÓ**

**2022**

## Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

, Marta Schmidt Pfaffenzeller

SÍFILIS CONGÊNITA E DESFECHOS NEONATAIS DESFAVORÁVEIS  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / Marta Schmidt  
Pfaffenzeller , Paulo Filipe Pereira. -- 2022.  
27 f.:il.

Orientadora: Mestre Ana Lúcia Lago

Co-orientador: Doutor Samuel Spiegelberg Zuge

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -

Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de  
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2022.

1. Sífilis congênita. 2. Treponema pallidum. 3.  
Recém-Nascido. I. Pereira, Paulo Filipe II. Lago, Ana  
Lúcia, orient. III. , Samuel Spiegelberg Zuge,  
co-orient. IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V.  
Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CURSO DE MEDICINA



Rodovia SC – 484, Km 02, Bairro Fronteira Sul, Chapecó-SC CEP 89815-899, 2049-6445  
medicina.ch@uffs.edu.br, www.uffs.edu.br

**ATA DE AVALIAÇÃO DA DEFESA DO TRABALHO DE CURSO**

Aos vinte e seis dias do mês de agosto do ano de dois mil e vinte e dois, às 19 horas e 30 minutos, na sala 1-3-12 do bloco da Reitoria da UFFS, reuniu-se a banca avaliadora do Trabalho de Curso, constituída pelos docentes: Prof. Me. Rodrigo Aguiar da Silva (UFFS/Chapecó), Prof.<sup>(a)</sup> Me. Marilian Bastiani Benetti (UFFS/Chapecó), Prof. Dr. Samuel Spiegelberg Zuge (Unochapecó/Chapecó). O Trabalho de Curso de Medicina, dos estudantes MARTA SCHMIDT PFAFFENZELLER e PAULO FILIPE PEREIRA, intitulado: “SÍFILIS CONGÊNITA E DESFECHOS NEONATAIS DESFAVORÁVEIS UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE” obteve a nota final 10 (dez), sendo considerado aprovado com louvor.

Comentários da banca (observações e/ou recomendações):

As adequações sugeridas pela banca serão repassadas diretamente aos acadêmicos para as devidas conexões ao texto final.

*Rodrigo Aguiar da Silva*

Prof. Me. Rodrigo Aguiar da Silva (UFFS/Chapecó)  
Presidente da Banca Avaliadora

*Marilian Benetti*

Prof.<sup>(a)</sup> Me. Marilian Bastiani Benetti (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora

*Samuel Spiegelberg Zuge*

Prof. Dr. Samuel Spiegelberg Zuge (Unochapecó/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora

*Marta Pfaffenzeller*

MARTA SCHMIDT PFAFFENZELLER  
Acadêmica

*Paulo Filipe Pereira*

PAULO FILIPE PEREIRA  
Acadêmico

## RESUMO

**Importância:** A sífilis congênita (SC), causada pela transmissão da bactéria *Treponema pallidum* para o feto durante a gestação ou no momento do parto, gera inúmeros desfechos neonatais negativos. Além de morbidades que impactam no desenvolvimento físico e mental, a SC acarreta anualmente a nível mundial a morte de mais de 300 mil fetos e neonatos.

**Objetivo:** Determinar a prevalência de desfechos desfavoráveis em neonatos ocasionados pela SC.

**Métodos:** Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura de Prevalência, em que se realizou busca de estudos em cinco bases de dados - Science Direct, PubMed, Web Of Science, Excerpta Medica Database e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, nas quais foram pesquisados sistematicamente, por estudos primários do tipo quantitativo e de delineamento transversal, longitudinal ou observacional publicados globalmente sem limite de data inicial até dezembro de 2021.

**Resultados:** Vinte artigos preencheram os critérios de elegibilidade, o que incluiu 587 casos de SC confirmada/altamente provável (subgrupo 1), 1.297 casos prováveis de SC (subgrupo 2) e 2.047 casos pouco prováveis de SC (subgrupo 3). Entre os neonatos a prevalência dos desfechos desfavoráveis na metanálise nos neonatos do subgrupo 1 foi para morte neonatal 11,12% (IC95%: 6,04-17,27); prematuridade 43,41% (IC95%: 34,21-52,72); baixo peso ao nascer 53,35% (IC95%: 40,96-65,54); manifestações ósseas 54,47% (IC95%: 38,43-70,09) e manifestações cutâneas 24,86% (IC95%: 12,76-39,06). Nos neonatos do subgrupo 2 a prevalência encontrada foi para morte neonatal 1,75% (IC95%: 0,00-5,63); prematuridade 7,83% (IC95%: 6,68-9,07); baixo peso ao nascer 6,28% (IC95%: 4,63-8,13) e manifestações ósseas 9,74% (IC95%: 3,77-17,65). Nos neonatos subgrupo 3 a prevalência encontrada foi para morte neonatal 1,43% (IC95%: 2,34-8,12); prematuridade 15,94% (IC95%: 8,48-25,09); baixo peso ao nascer 15,47% (IC95%: 9,36-22,66) e manifestações ósseas 2,57% (IC95%: 0-10,76).

**Conclusão e Relevância:** Esta revisão sistemática e metanálise concluiu que a SC está associada a diversos desfechos neonatais desfavoráveis, incluindo aumento substancial da mortalidade e prematuridade. Enfatizando a importância de se reconhecer as manifestações clínicas que a doença causa no neonato, para assim diminuir os efeitos nocivos e mortes causadas pela SC.

Identificação de registrado no PROSPERO: (CRD42021286221).

Palavras-chave: Sífilis congênita; *Treponema pallidum*; Recém-Nascido.

## INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa que pode ser transmitida pela via sexual ou de forma vertical. Essa doença – causada pela bactéria *Treponema pallidum* – desafia a humanidade há séculos e vem ceifando milhares de vidas no processo<sup>1,2</sup>. A sífilis congênita (SC) está associada a diversos desfechos fetais e neonatais

desfavoráveis, incluindo defeitos na organogênese, natimortalidade, prematuridade e baixo peso ao nascer (BPN)<sup>3</sup>.

Os neonatos expostos à sífilis, podem ser assintomáticos ou apresentar manifestações clínicas da doença. Quando presentes, os sintomas podem apresentar-se de forma tênue e inespecífica, porém com consequências graves – ocasionando possíveis comprometimento nas funções motoras, cognitivas, neurológicas, visuais e auditivas da criança e, até mesmo, levar a óbito<sup>3,4</sup>. Apesar dos esforços para a erradicação, a SC persiste como um grave problema de saúde pública e configura-se como uma das principais causas de doença fetal e mortalidade neonatal<sup>5,6</sup>. Estima-se que, anualmente, a infecção de sífilis em gestantes leva a mais de 300 mil mortes de fetais e neonatais, além de aumentar o risco de morte prematura em, aproximadamente, 215 mil recém-nascidos (RNs) em todo o mundo<sup>5</sup>.

Devido à sintomatologia complexa da SC, seu diagnóstico pode ser confuso<sup>3,7,8</sup>. Faz-se necessário, portanto, reconhecer as diferentes formas de apresentação da doença na população neonatal, características clínicas e prevalências de seus desfechos desfavoráveis para o auxílio no diagnóstico, diminuição dos prejuízos e redução da mortalidade. Assim, o presente estudo, tem como objetivo definir a prevalência de desfechos desfavoráveis em neonatos ocasionados pela SC.

## **METODOLOGIA**

### **Protocolo e Registro da Revisão Sistemática**

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) de avaliação de prevalência, fundamentada a partir das recomendações do Manual *Joanna Briggs Institute Reviewers*, cujo modelo aplicado foi o *The Systematic Review of Prevalence and Incidence Data*<sup>9</sup>. Essa revisão, também, seguiu os procedimentos metodológicos, conforme a recomendação do guideline *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>10</sup>. Ademais, nosso estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42021286221).

### **Critérios de Elegibilidade e Estratégia de Busca**

A revisão teve como critérios de elegibilidade: estudos primários – do tipo quantitativo e de delineamento transversal, longitudinal ou observacional – que

apresentassem como foco de estudo a descrição de desfechos desfavoráveis em neonatos com diagnóstico de SC.

Além disso, os estudos primários, para serem considerados elegíveis, necessariamente, precisavam apresentar a metodologia utilizada para definição dos casos de SC na população avaliada, de tal forma que a descrição, obrigatoriamente, esteja e/ou possa ser enquadrada aos parâmetros atuais preconizados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para diagnóstico e classificação de SC<sup>11</sup>: (1) caso confirmado/altamente provável (neonato com um exame físico consistente com a SC; VDRL reagente com título maior quatro vezes ou mais do que o título da mãe; ou um teste positivo de campo escuro e/ou PCR); (2) caso possível (filhos de mães com diagnóstico de sífilis gestacional não tratadas; tratadas de forma inadequada; ou que não possuem tratamento documentado); (3) caso pouco provável (filhos de mães com diagnóstico de sífilis gestacional tratadas adequadamente). Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos todos os artigos que descreviam desfechos neonatais de subgrupos específicos e artigos que não foram obtidos na íntegra.

Para a pesquisa dos estudos elegíveis foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicas: Science Direct, *Publisher Medline* (PubMed), Web of Science (WOS), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) e *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS) – sem restrição de idioma e publicados até dezembro de 2021. Para a realização da definição das estratégias de busca nas bases de dados foram realizados testes a fim de definir a melhor estratégia, no qual foram estabelecidos os seguintes descritores: ((((*congenital syphilis OR Treponema pallidum\**)) AND (((*"infant" or "infants" or "baby" or "babies" or "newborn" or "newborns" or "neonate" or "neonates" or "neonatal" or "perinatal" or "peri-natal"*)))))).

### **Coleta e Extração de Dados**

A triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi desenvolvida de modo duplo independente por dois revisores (M.S.P e P.F.P) – e os dissensos foram submetidos à avaliação de um terceiro revisor (S.S.Z). Após a eliminação das duplicatas, a primeira etapa de avaliação de elegibilidade foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos – utilizando o software Rayyan<sup>12</sup>. Os artigos considerados adequados após essa primeira etapa, foram lidos na íntegra para determinar se esses cumpriam, ou não, todos os critérios de inclusão.

A extração dos dados dos estudos considerados elegíveis incluiu: país do estudo, tipo de estudo, número de casos de SC avaliados, método de classificação do caso de SC e desfechos neonatais desfavoráveis: (1) morte neonatal; (2) prematuridade; (3) baixo peso ao nascer; (4) manifestações cutâneas; (5) manifestações ósseas; (6) alterações laboratoriais; (7) visceromegalias e icterícia. A síntese foi apresentada de forma descritiva, com informações detalhadas de cada estudo primário.

### **Metanálise e análise estatística**

Foi realizada a metanálise de 5 desfechos neonatais: (1) manifestações ósseas; (2) manifestações cutâneas, (3) prematuridade, (4) baixo peso ao nascer e (5) morte neonatal. Para cada desfecho, quando possível, realizou-se análises comparativas da prevalência entre os grupos de neonatos com SC confirmada/altamente provável, SC possível e/ou SC pouco provável por meio da análise de subgrupos. Para as análises utilizou-se o software R. O tamanho do efeito nas taxas de prevalência foi calculado como taxas de eventos. Aplicou-se o teste estatístico de transformação de Freeman-Tukey, e o tamanho dos efeitos foi estimado através do intervalo de confiança de 95%. O grau de heterogeneidade dos resultados foi calculado por meio do teste  $I^2$ , e os resultados foram apresentados como baixo (<25%), moderado (25-50%) e alto (> 50%)<sup>13</sup>.

## **RESULTADOS**

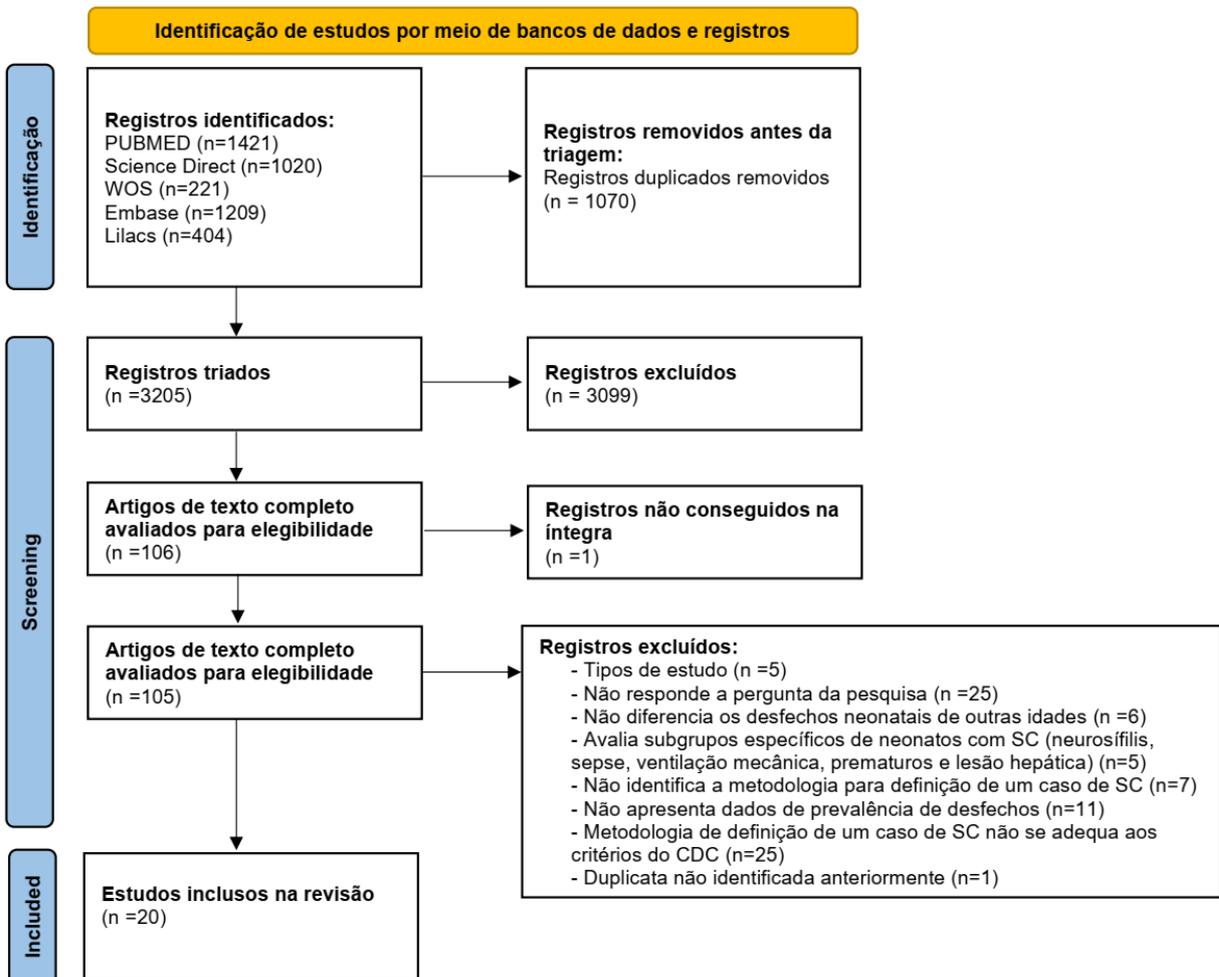
### **Seleção e Características dos Estudos Incluídos**

Ao todo, 3.205 artigos foram selecionados nas bases de dados. Após a remoção de duplicatas, um total de 3.125 artigos enquadraram-se elegíveis para a triagem de títulos e resumos – quando foi verificado se os estudos primários atendiam à temática e ao objeto de intervenção. Durante essa etapa foram excluídos 3.099 artigos, por não atenderem os critérios de inclusão, resultando em 106 artigos elegíveis para a segunda etapa de seleção, sendo um estudo excluído por não estar disponível na íntegra.

O teste de relevância I foi desenvolvido com a leitura na íntegra de 105 artigos, quando foi avaliado se estavam de acordo com o tipo de estudo, a população avaliada

e metodologia para definição de um caso de SC (confirmado/altamente provável, possível e/ou pouco provável), no qual foram excluídos 85 artigos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos



Foram selecionados, assim, 20 artigos para a revisão (Tabela 1). Dentre os estudos primários, as publicações variaram entre os anos de 1965 e 2021. Os estudos, em sua grande maioria, são provenientes de países norte-americanos (n=7) e latino-americanos (n = 5). Ao todo, verificou-se 4.499 potenciais casos de SC. Dentre esse montante, 587 neonatos foram enquadrados como casos de SC confirmada/altamente provável, outros 1.297 puderam ser compreendidos como casos prováveis de SC e 2.047 estavam condizentes com a classificação de casos pouco prováveis de SC. Os 568 restantes ou correspondiam a “não casos de SC” (falsos positivos) ou não tiveram seus desfechos descritos e/ou avaliados pelos artigos selecionados.

**Tabela 1.** Identificação dos estudos incluídos na revisão, objetivo, amostra, tempo de seguimento do controle, tipo de intervenção por grupo

CÓDIGO	AUTOR/ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	DEFINIÇÃO DE SC	CASOS AVALIADO
A1 <sup>14</sup>	ALI, 1990	Trinidade	Prospectivo	a. RN vivo com VDRL positivo somado a sinais e sintomas sugestivos de SC b. Natimortos de gestantes com VDRL reativo que apresentem sinais sugestivos de SC e achados post-mortem confirmatórios	28
A2 <sup>16</sup>	ANUGULRUENGKITT et al., 2020	Tailândia	Prospectivo	CDC	69
A3 <sup>17</sup>	CADDY et al., 2011	Canadá	Prospectivo	CDC	80
A4 <sup>14</sup>	CADDY et al., 2011	Zimbábue	Transversal	Sorologia positiva na mãe, RN ou ambos somado a presença de dois ou mais sintomas no RN	53
A5 <sup>32</sup>	FERNANDES; FERNANDES; NAKATA, 2007	Brasil	Transversal	RN filhos de mães com sífilis não tratadas ou tratadas de forma inadequada	20
A6 <sup>23</sup>	FONSECA et al., 2013	Brasil	Transversal	RN ou natimortos filhos de mães com sífilis não tratadas ou tratadas de forma inadequada	22
A7 <sup>26</sup>	GAREL et al., 2019	França	Prospectivo	RN com PCR positivo	22
A8 <sup>18</sup>	LAGO; VACCARI; FIORI, 2013	Brasil	Prospectivo	CDC e MS	534
A9 <sup>31</sup>	MARANGONI et al., 2008	Itália	Prospectivo	Mães com teste positivo no momento do parto que não receberam tratamento adequado durante o pré-natal	10
A10 <sup>33</sup>	MOYER et al., 1998	EUA	Coorte Histórica	CDC	853
A11 <sup>19</sup>	PILLAY; TOOKE, 2019	EUA	Prospectivo	RN com RPR positivo e presença de sintomas	50
A12 <sup>27</sup>	PRÉVILLE et al., 2016	França	Coorte Histórica	CDC	37
A13 <sup>20</sup>	RAWSTRON et al., 1993	EUA	Prospectivo	RN com FTA-ABS positivo	410
A14 <sup>24</sup>	RISSER; HWANG, 1997	EUA	Prospectivo	CDC	694
A15 <sup>25</sup>	ROCHA et al., 2020	Brasil	Transversal	RN filhos de mães com sífilis não tratadas ou tratadas de forma inadequada	478
A16 <sup>21</sup>	SALAKHOV et al., 2004	Rússia	Prospectivo	a. "não casos": bebês assintomáticos nascidos de mães adequadamente tratadas; b. "casos clínicos": lactentes que foram diagnosticados clinicamente por dermatovenereologistas com base em achados sorológicos e clínicos c. "casos epidemiológicos": lactentes filhos de mãe com sífilis não tratada ou tratada de forma inadequada	715
A17 <sup>28</sup>	SRINIVASAN et al., 1983	EUA	Transversal	Mãe com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada	78
A18 <sup>29</sup>	TRIDAPALLI et al., 2012	Itália	Prospectivo	CDC	207
A19 <sup>22</sup>	WHITAKER; SARTAIN; SHAHEEDY, 1965	EUA	Prospectivo	RN com sorologia positiva associada a manifestações clínicas ou autópsia evidenciando SC	9
A20 <sup>30</sup>	ZHOU et al., 2012	China	Prospectivo	Neonato com 19S-IgM sérico positivo	130

Abreviações: RN, recém-nascido; SC, sífilis congênita; VDRL, venereal disease research laboratory; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; MS, Ministério da Saúde; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption test

Dentre artigos selecionados, 11 avaliaram o desfecho desfavorável morte neonatal<sup>14-22</sup>. Em todos esses estudos foram descritas mortes neonatais de casos de SC confirmada/altamente provável (56/443). No entanto, em 4 estudos<sup>21,23,24</sup> os eventos fatais de neonatos estavam classificados no subgrupo SC provável (14/902). Já os artigos que avaliaram neonatos filhos de mães sífilíticas adequadamente tratadas<sup>18,20,21,25</sup>, apresentaram um conjunto de 19 mortes neonatais em 1254 casos considerados SC pouco provável (19/1254).

No que tange os achados referentes à prematuridade em neonatos diagnosticados com SC, verificou-se 13 artigos que relataram a ocorrência de tal desfecho<sup>15,16,18-22,25-30</sup>. Todos trouxeram o achado de prematuridade em casos de SC confirmada/altamente provável (312/760). Já, entre os casos de sífilis possível a prevalência de prematuridade foi avaliada em 7 artigos<sup>18,21,23,24,28,29,31</sup>, em que a ocorrência do desfecho esteve presente em 301 dos 1404 casos estudados. Por sua vez, em casos considerados pouco prováveis, apenas 6 artigos<sup>16,21,27,29,30</sup> fizeram referência aos achados de prematuridade neste subgrupo específico (166/2047).

O achado de BPN em bebês expostos à SC durante a gestação foi outro desfecho desfavorável avaliado nesta revisão. Dos quais, 13 artigos<sup>14-20,23-25,27,29</sup> mencionam tal desfecho, sendo que dentre esses artigos, 11 estudos<sup>14-21,25,27,29</sup> avaliam a ocorrência de BPN de casos comprovados/altamente prováveis de SC (65/316). Por sua vez, em estudos que consideraram casos prováveis de SC<sup>18,21,23,24,29,31</sup>, o BPN ocorreu em 253 de 1342 RNs. Dentre os 5 artigos<sup>16,18,20,21,29</sup> que avaliaram o desfecho em casos pouco prováveis a manifestação ocorreu em 59 dos 583 RNs.

Dos estudos primários analisados, 15 artigos descreveram achados de manifestações ósseas em neonatos<sup>14,15,17-19,22,25-33</sup>. Já, em relação à presença de manifestações cutâneas durante o período neonatal, 9 artigos primários<sup>14,17,19,20,25-28,30</sup> relataram a presença de tal desfecho. Ao todo, as manifestações cutâneas estiveram presentes em 73 dos 390 neonatos avaliados. Ademais, 15 artigos apresentaram algum tipo de alteração laboratorial (anemia, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia) avaliada no período neonatal de pacientes expostos à sífilis durante o desenvolvimento fetal<sup>14,15,17-20,22,23,25-30,32</sup> e outros 12 estudos mencionaram achados de visceromegalias<sup>14,15,17-20,25-30</sup>. Tais manifestações, apesar de comuns em casos de SC, são extremamente inespecíficas e, portanto, não foram incluídas durante a metanálise.

## Avaliação da Qualidade Metodológica

O risco de viés e avaliação da qualidade metodológica individual dos estudos selecionados foi avaliado pela ferramenta “*The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews*” para estudos de prevalência<sup>34</sup>. Tal ferramenta inclui 10 itens. Cada item foi classificado como “sim”, “não” ou “incerto”, de acordo com as informações fornecidas pelo estudo, no qual a resposta “não” representava um escore 0 (zero), e o “sim” e “incerto” um escore 1 (um), atingindo uma pontuação que varia de zero a dez. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade metodológica. Todos os artigos atingiram notas entre 10 e 9 na avaliação metodológica (Figura 2).

**Figura 2.** Avaliação de risco do viés dos estudos na revisão sistemática

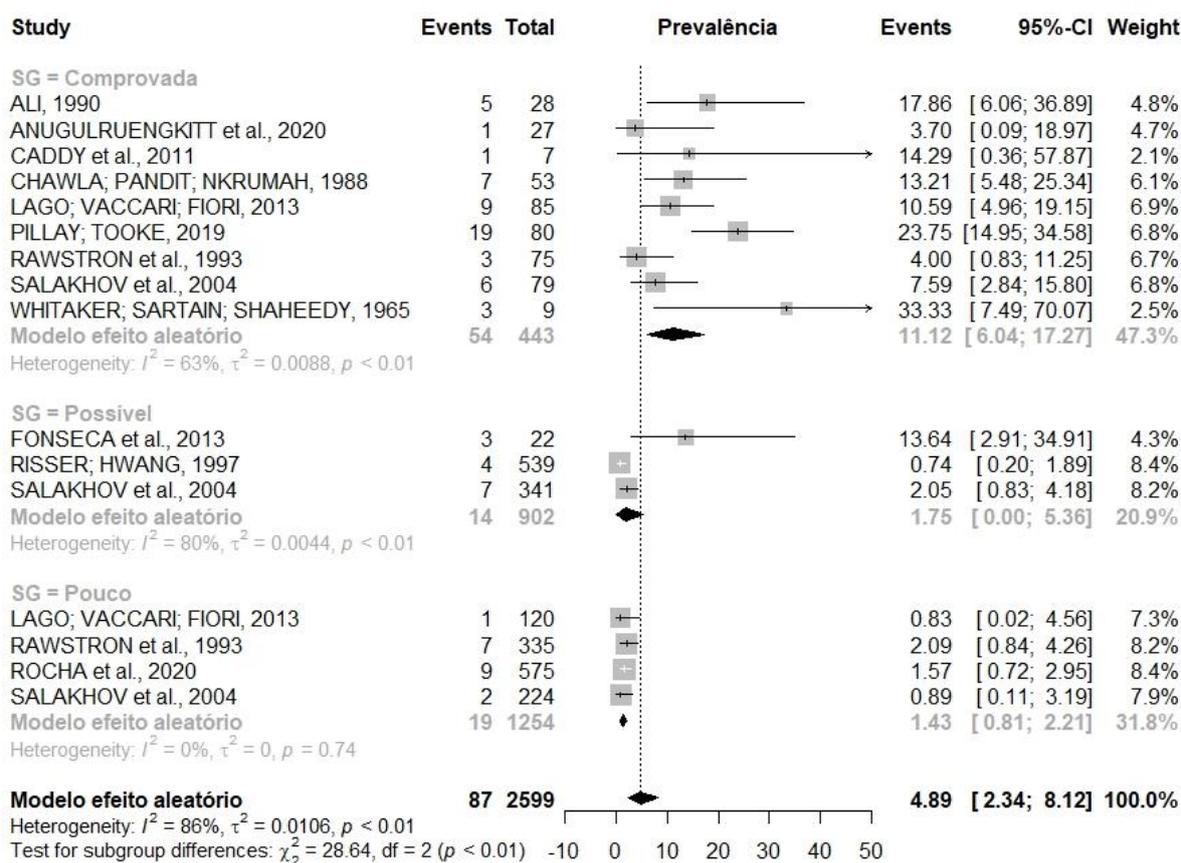


## Principais achados das Metanálises

Empregando-se o modelo de efeitos aleatórios, foi realizada a metanálise de cinco desfechos neonatais: (1) manifestações ósseas; (2) manifestações cutâneas, (3) prematuridade, (4) BPN e (5) morte neonatal. Para cada desfecho, quando possível, realizou-se análises comparativas da prevalência entre os grupos de neonatos com SC confirmada/altamente provável (subgrupo 1), SC possível (subgrupo 2) e SC pouco provável (subgrupo 3).

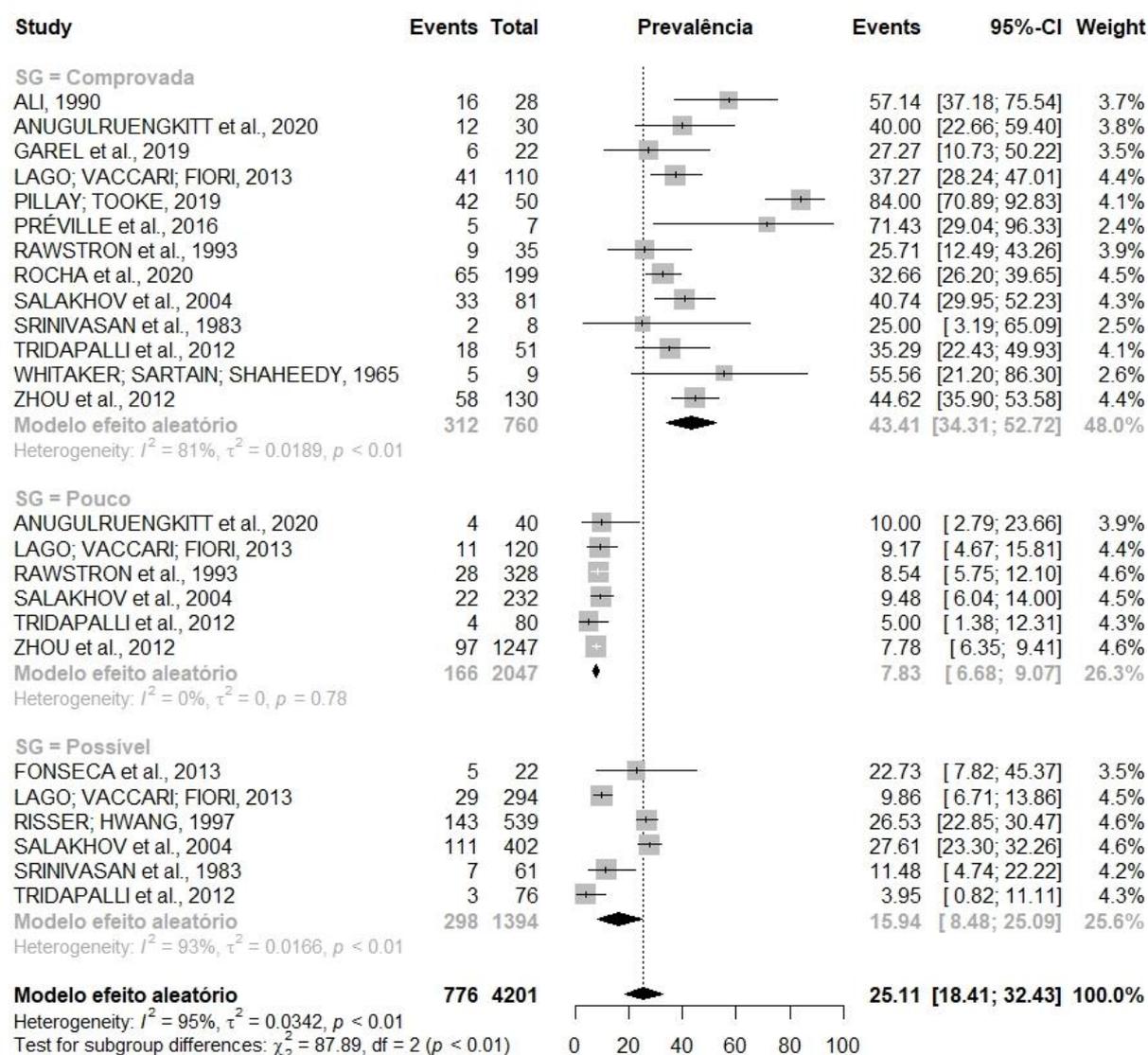
Dos onze artigos primários que avaliaram o desfecho desfavorável morte neonatal demonstrou um o valor estimado da prevalência desse desfecho do subgrupo 1 foi de 11,12% (IC95%: 6.04-17.27), enquanto no subgrupo 2 obteve-se a prevalência estimada de 1,75% (IC95%: 0.00-5.63), já o subgrupo 3 apresentou o valor presumido de 1,43% (IC95%: 2.34-8.12) (Figura 3). A heterogeneidade apresentou-se alta nos subgrupos 1 ( $I^2 = 63\%$ ,  $\tau^2 = 0,0088$ ,  $p < 0,01$ ) e 2 ( $I^2 = 80\%$ ,  $\tau^2 = 0,0044$ ,  $p < 0,01$ ), enquanto o subgrupo 3 teve valor de  $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0,74$ ) – indicando que não há heterogeneidade entre os neonatos com SC pouco provável entre os estudos selecionados.

**Figura 3.** Prevalência de morte neonatal por subgrupo



Por sua vez, a metanálise dos treze artigos que avaliaram a ocorrência de prematuridade resultou para o subgrupo 1 a prevalência estimada da ocorrência de nascimento antes do termo em 43,41% (IC95%: 34,21-52,72), já o subgrupo 2, composto por sete estudos, a prevalência encontrada foi de 7,83% (IC95%: 6,68-9,07), entretanto, o subgrupo 3, o qual incluiu seis artigos, a prevalência observada foi de 15,94% (IC95%: 8,48-25,09) (Figura 4). A heterogeneidade dos subgrupos 1 e 3 foram altas,  $I^2 = 81\%$ ,  $\tau^2 = 0,0189$ ,  $p < 0,01$  e  $I^2 = 93\%$ ,  $\tau^2 = 0,0166$ ,  $p < 0,01$  respectivamente, todavia, o subgrupo 2 foi considerado homogêneo com  $I^2 = 0$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0,78$ .

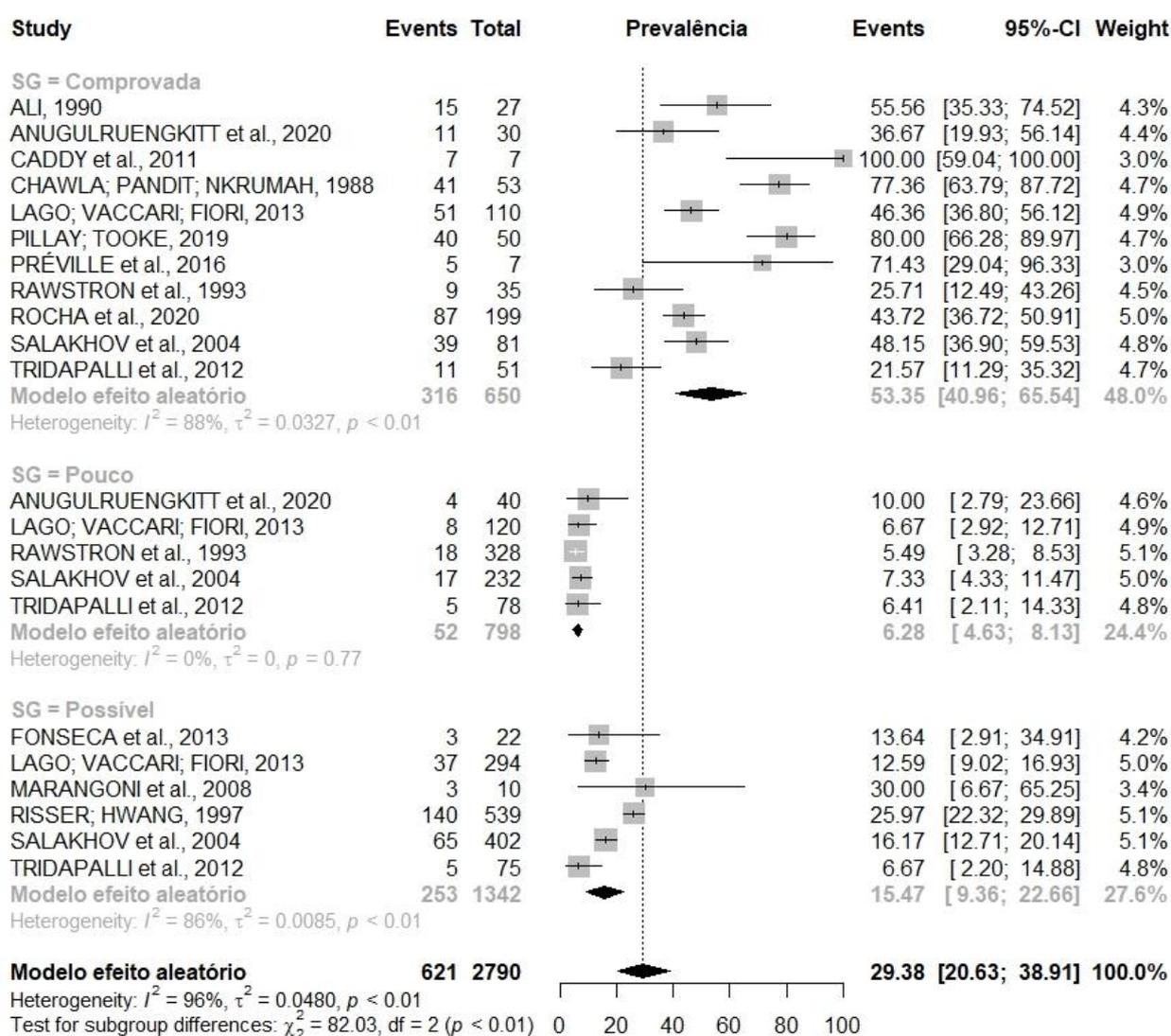
**Figura 4.** Prevalência de prematuridade em neonatos por subgrupo



Por sua vez, a metanálise dos treze artigos que avaliaram a ocorrência de prematuridade resultou para o subgrupo 1 a prevalência estimada da ocorrência de

nascimento antes do termo em 43,41% (IC95%: 34,21-52,72), já o subgrupo 2, composto por sete estudos, a prevalência encontrada foi de 7,83% (IC95%: 6,68-9,07), entretanto, o subgrupo 3, o qual incluiu seis artigos, a prevalência observada foi de 15,94% (IC95%: 8,48-25,09) (Figura 4). A heterogeneidade dos subgrupos 1 e 3 foram altas,  $I^2 = 81\%$ ,  $\tau^2 = 0,0189$ ,  $p < 0,01$  e  $I^2 = 93\%$ ,  $\tau^2 = 0,0166$ ,  $p < 0,01$  respectivamente, todavia, o subgrupo 2 foi considerado homogêneo com  $I^2 = 0$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0,78$ .

**Figura 5.** Prevalência de BPN em neonatos por subgrupo

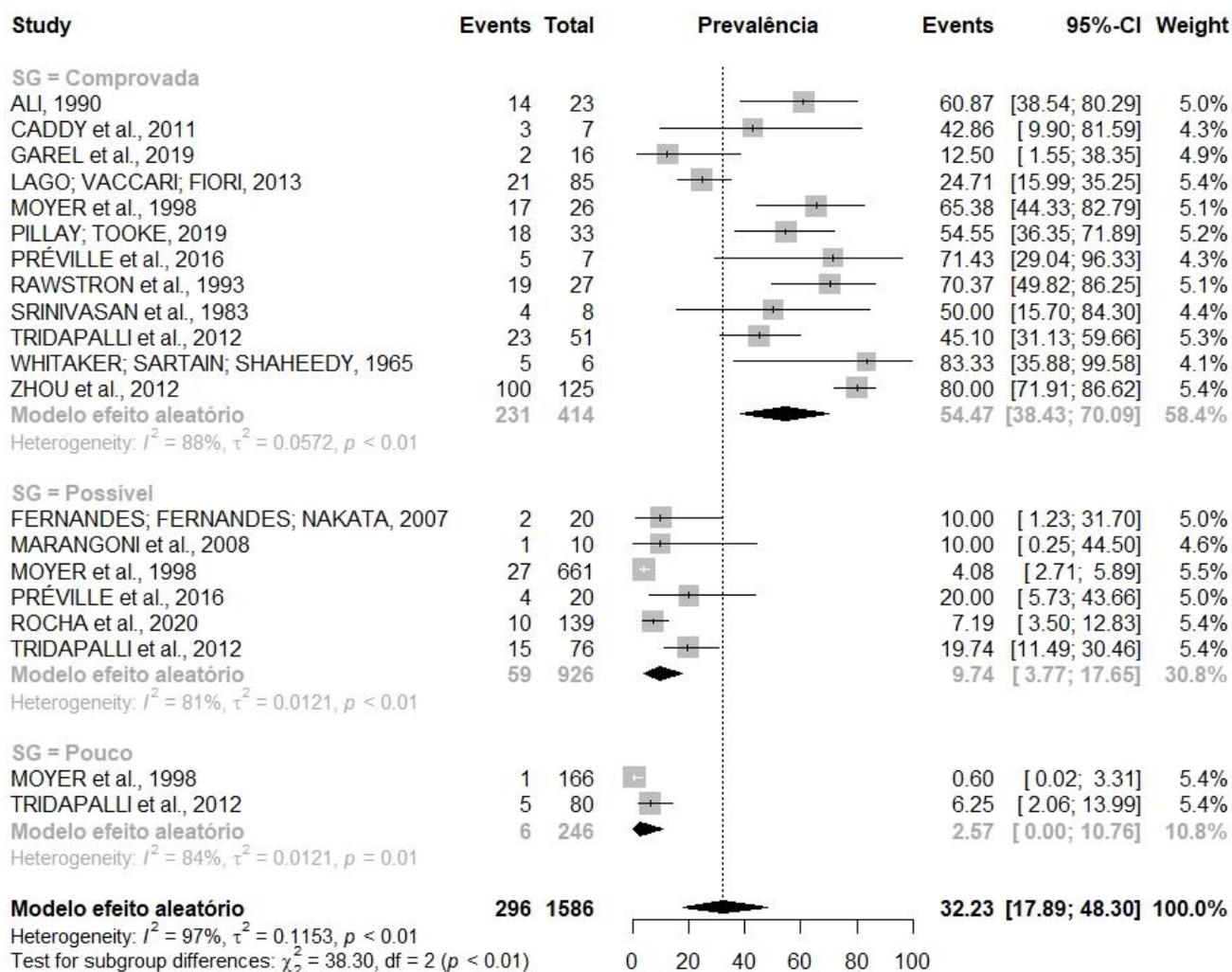


Em relação ao desfecho desfavorável BPN a metanálise dos dados evidenciou uma prevalência presumida de 53,35% (IC95%: 40,96-65,54) para o subgrupo 1, no entanto, para o subgrupo 2 a estimativa foi de 6,28% (IC95%: 4,63-8,13) e 15,47% (IC95%: 9,36-22,66) para o subgrupo 3 (Figura 5). Da mesma forma que na metanálise

do desfecho prematuridade, os subgrupos 1 e 3 foram heterogêneos  $I^2 = 88\%$ ,  $\tau^2 = 0,0327$ ,  $p < 0,01$  e  $I^2 = 86\%$ ,  $\tau^2 = 0,0085$ ,  $p < 0,01$  nessa ordem e o subgrupo 2 considerado homogêneo com  $I^2 = 0$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0,77$ .

No que se refere às manifestações ósseas o subgrupo 1 apresentou em sua metanálise uma prevalência de 54,47% (IC95%: 38,43-70,09), já quando se avaliou o subgrupo 2 a estimativa foi de 9,74% (IC95%: 3,77-17,65) e 2,57 (IC95%: 0-10,76) para o subgrupo 3 (Figura 6). Diferentemente das demais análises descritas, os três subgrupos foram considerados heterogêneos  $I^2 = 88\%$ ,  $\tau^2 = 0,0572$ ,  $p < 0,01$  no subgrupo 1,  $I^2 = 81\%$ ,  $\tau^2 = 0,0121$ ,  $p < 0,01$  no subgrupo 2 e  $I^2 = 84\%$ ,  $\tau^2 = 0,0121$ ,  $p < 0,01$  no subgrupo 3.

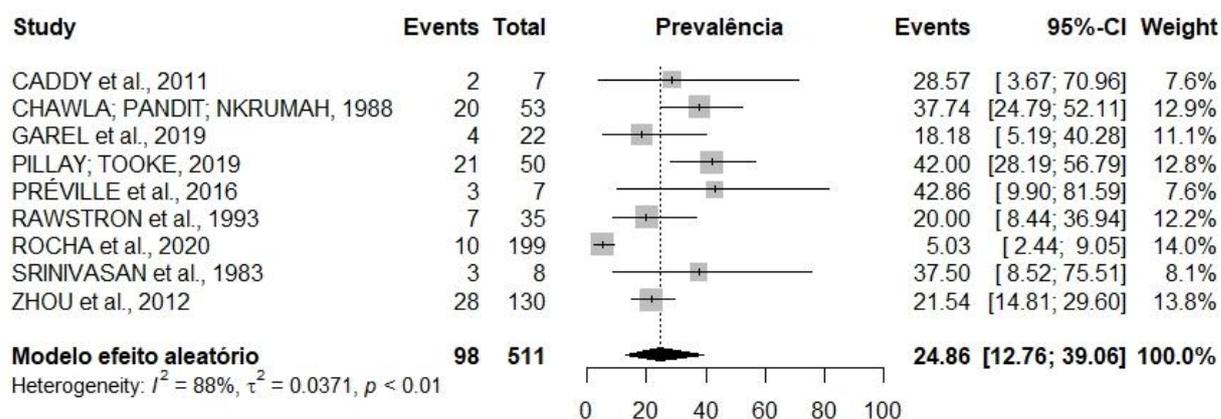
**Figura 6.** Prevalência do desfecho manifestações ósseas em neonatos por subgrupo



Por fim, o último desfecho em que se realizou a metanálise, apenas o subgrupo 1, composto por casos de SC comprovadas ou altamente prováveis, teve

manifestações cutâneas presentes, o qual representou uma estimativa de prevalência igual a 24,86% (IC95%: 12,76-39,06) (Figura 7). Igualmente as demais análises desse subgrupo a heterogeneidade dos estudos foi considerada alta ( $I^2 = 88\%$ ,  $\tau^2 = 0,0371$ ,  $p < 0,01$ ).

**Figura 7.** Prevalência de morte neonatal por subgrupo



## DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi sintetizar a prevalência dos desfechos neonatais desfavoráveis associados com a SC e, ao mesmo tempo, estimar as diferentes taxas de prevalência entre os subgrupos definidos pelas classificações de casos de SC convencionadas pela CDC. É importante ressaltar, ainda, que este estudo é a primeira revisão sistemática com metanálise a descrever os desfechos desfavoráveis ocasionados pela SC com foco em neonatos. Anteriormente, Gomez e colaboradores publicaram uma revisão sistemática e metanálise dos desfechos adversos da sífilis materna em mulheres não tratadas, em que avaliaram a prevalência de prematuridade juntamente com BPN, natimortalidade e morte fetal conjuntamente, morte neonatal<sup>35</sup>. Contudo, tal revisão não leva em conta as diferenças clínicas, epidemiológicas e sorológicas possíveis nos casos avaliados, já que tem como foco de objeto de estudo os desfechos gestacionais.

Nossa metanálise teve como foco identificar a prevalência de 5 desfechos neonatais: (1) manifestações ósseas; (2) manifestações cutâneas, (3) prematuridade, (4) BPN e (5) morte neonatal dos 20 artigos selecionados – a fim de identificar a razão entre o número de casos dos desfechos desfavoráveis e o tamanho total da amostra. Ao combinar as evidências de achados de desfechos neonatais desfavoráveis

decorrentes da SC, em múltiplos estudos, foi possível avaliar de forma mais robusta a prevalência desses achados.

Para atingir resultados mais acurados, decidimos que a melhor maneira de analisar a prevalência de cada desfecho seria subdividi-los entre os três possíveis cenários preconizados pelo CDC<sup>11</sup>: (1) caso confirmado/altamente provável (subgrupo 1); (2) caso possível (subgrupo 2); (3) caso pouco provável (subgrupo 3). Ao analisar a prevalência dentre esses três subgrupos, tivemos como finalidade minimizar as possíveis diferenças entre achados diagnósticos referente às populações avaliadas pelos artigos selecionados, uma vez que, os critérios de inclusão em cada um dos três cenários estabelecidos pela CDC leva em consideração a combinação de achados clínicos, epidemiológicos e as características sorológicas dos neonatos e gestantes sifilíticas<sup>11,36</sup>.

A SC é uma importante causa de morbidade e mortalidade perinatal, levando a desfechos desfavoráveis, tais como aborto espontâneo, natimortalidade, mortalidade neonatal, baixo peso e prematuridade, de acordo com o estágio da infecção na mulher e o momento da transmissão maternofetal<sup>23,36</sup>. Estima-se que a cada ano ocorra o nascimento de 270.000 prematuros ou com BPN decorrente da infecção por sífilis materna – o que excede as consequências de outras infecções neonatais, como HIV e tétano<sup>37</sup>. Devido à grande importância e impacto negativo desses desfechos foram avaliados, nesta revisão, a ocorrência de prematuridade, BPN e morte neonatal em neonatos com SC.

Dos artigos primários que avaliaram o desfecho desfavorável morte neonatal demonstraram um valor estimado da prevalência desse desfecho do subgrupo 1 de 11,12% (IC95%: 6,04-17,27) – resultado consistente com os dados publicados anteriormente por Gomez que reportou em sua metanálise uma prevalência de morte neonatal de 12,3% (IC95%: 9,3-16,2)<sup>35</sup>. Além disso, a prevalência de morte neonatal de neonatos classificados como casos de SC comprovada/altamente provável é 6,3 vezes maior, quando comparada com neonatos classificados como casos de SC possível (15,94% – IC95%: 8,48-25,09) e 7,7 vezes maior que aqueles nascidos de mães sifilíticas tratadas de forma adequada (7,83% – IC95%: 6,68-9,07).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece que bebês nascidos com menos de 37 semanas completas são classificados como pré-termo<sup>38</sup>. Ao passo que, RNs com peso ao nascimento menor que 2,500g enquadram-se como BPN – independentemente da idade gestacional. A prematuridade é considerada,

globalmente, a maior causa de mortalidade neonatal<sup>39</sup>, enquanto o BPN apresenta-se como outro importante fator de risco atribuído à mortalidade de 15 a 20% dos RNs em todo o mundo. Além disso, uma criança prematura e/ou com BPN é mais propensa a apresentar atraso no crescimento durante a infância e de desenvolver marcadores de fatores de risco metabólicos na idade adulta<sup>38-40</sup>.

A prevalência dos desfechos prematuridade e BPN, quando considerado o subgrupo de casos de SC comprovada/altamente provável, apresenta uma prevalência expressiva de 43,41 (IC95%: 34,21-52,72) e de 53,35% (IC95%: 40,96-65,54), respectivamente. A prevalência de neonatos com BPN do subgrupo 2 é significativamente menor. Sendo de 7,83 (IC95%: 6,68-9,07) para o desfecho prematuridade e de 6,28% (IC95%: 4,63-8,13) para o achado de BPN nos neonatos avaliados.

Contudo, ao avaliarmos o subgrupo 3 – constituído por neonatos com SC pouco provável, filhos de gestantes sífilíticas tratadas adequadamente – as prevalências de prematuridade e baixo peso ao nascer apresentam, de forma contraditória, prevalências maiores que aquelas encontradas no subgrupo 2. Ocorre um aumento das prevalências para 15,94% (IC95%: 8,48-25,09) do desfecho prematuridade e para 15,47% (IC95%: 9,36-22,66) referente ao achado de BPN.

Tais prevalências, que apresentam taxas consideravelmente parecidas, pode ser explicada por outros fatores além resultado da infecção fetal pelo *Treponema pallidum*, tais como falta de aconselhamento nutricional e de suplementação de ferro/ácido fólico durante a gravidez, desnutrição e anemia materna, fatores antenatais (hipertensão e/ou distúrbios de endócrinos maternos) e/ou tabagismo, uso de álcool ou uso de drogas ilegais durante a gravidez. Estas condições estão intimamente associadas com a situação socioeconômica materna<sup>41</sup> – que é um importante fator de risco para a sífilis gestacional e, portanto, da infecção congênita da doença<sup>8</sup>.

No que se refere às manifestações ósseas, ao avaliar apenas neonatos com SC comprovada/altamente provável, a prevalência desse desfecho é de 54,47% (IC95%: 38,43-70,09), o que é 5,59 vezes maior do que a prevalência obtida no subgrupo de SC provável (9,74% – IC95%: 3,77-17,65) e 21,19 vezes maior que o subgrupo SC pouco provável. Anteriormente, tinha-se a ideia de que as anormalidades ósseas presentes na SC ocorriam devido à infecção direta das espiroquetas nas metáfises e diáfises dos ossos, contudo, a natureza simétrica das mudanças e sua aparência consistente nas metáfises sugerem que as lesões não

representam invasão local, mas sim alterações no desenvolvimento dos ossos longos de crescimento rápido<sup>33</sup>.

Os sinais radiológicos da SC nos ossos longos podem se manifestar como distrofia metafisária – que comumente aparecem como bandas lucentes ou densas no raio-X de ossos longos e são consistentes com a presença de osteocondrite. Além disso, a presença de reação periosteal correspondente à periostite, bem como a presença de destruição do osso cortical corresponde à presença de osteomielite<sup>33,42</sup>. Em A11<sup>19</sup>, por exemplo, 33 neonatos de 50 avaliados, foram submetidos ao raio-x de ossos longos (66%), dos quais 18 (55%) apresentaram alterações de ossos que eram sugestivas de SC. Tais alterações incluíam bandas translúcidas metafisárias (condizente com distrofia metafisária), reações periosteais e o sinal de Wimberger – que é um achado radiológico de destruição óssea equivalente à presença de osteomielite<sup>42</sup>. Os ossos mais comumente afetados, nesse estudo, foram a tíbia, o fêmur e o úmero<sup>19</sup>.

A metanálise dos dados referentes às manifestações cutâneas, foi aferida uma prevalência presumível de 24,86% (IC95%: 12,76-39,06) no subgrupo 1. Dentre os artigos elegíveis para esse estudo apenas 4 estudos<sup>17,19,20,30</sup> mencionaram o achado de *rash* cutâneo – caracterizado por lesões descamativas eritematosas, maculopapulares ou bolhosos<sup>30</sup> – totalizando 64 neonatos dentre 259 casos avaliados, o que equivale a uma prevalência, desse achado em particular, de 21,71%. O restante dos artigos que mencionam achados de manifestações cutâneas<sup>14,25-28</sup> apenas mencionam achados de manifestações cutâneas, sem descrevê-las e/ou classificá-las. As lesões cutâneas típicas presentes na SC precoce apresentam-se como pequenas lesões maculopapulares encontradas, geralmente, nas nádegas, coxas, palmas das mãos e solas dos pés. Tais lesões contêm grandes quantidades de espiroquetas e, portanto, são altamente contagiosas<sup>43</sup>.

Para avaliar as alterações laboratoriais mais prevalentes em neonatos com SC confirmada ou suspeita esta revisão definiu que seriam contabilizadas as seguintes alterações: anemia (<13,5g/dL), trombocitopenia (<150.000/mm<sup>3</sup>) e hiperbilirrubinemia (>1,0 mg/dL)<sup>44</sup>. Dos estudos avaliados, 15 artigos apresentaram algum tipo de alteração laboratorial avaliada no período neonatal de pacientes expostos à sífilis durante o desenvolvimento fetal<sup>14,15,17-20,22,23,25-30,32</sup>. Os artigos A15<sup>25</sup>, A17<sup>28</sup>, contudo, apenas mencionam a quantidade de neonatos que

apresentaram alterações no hemograma, sem diferenciar quais seriam essas alterações.

Dos artigos primários, 10 relataram a presença de anemia em casos de SC confirmada ou altamente provável<sup>14,17-20,22,26,27,29,30</sup> cujo prevalência de tal alteração hematológica foi de 42,9% (186/433). Quando avaliamos a prevalência de anemia dos estudos que relatam a presença de queda nos níveis de hemoglobina sérica apenas no subgrupo de neonatos com SC possível e SC pouco provável, a prevalência de RN anêmicos cai para 26,6% (124/468) – consideravelmente menor do que o subgrupo de SC confirmada/altamente provável. Embora a causa exata do surgimento de anemia em neonatos com SC não seja esclarecida completamente, a queda dos eritrócitos e no nível de hemoglobina sérica pode estar relacionada com hemólise excessiva, interferência na hematopoiese, esplenomegalia e/ou deficiência nutricional intraútero – essa última etiologia, muito provavelmente, está relacionada com os fatores de risco socioeconômicos à exposição gestacional à sífilis<sup>4</sup>.

A trombocitopenia foi outro achado laboratorial em neonatos com SC relatado em 10 artigos<sup>14,15,18-20,22,23,25-29</sup>. Ressaltando, novamente, que os artigos A15<sup>25</sup> e A17<sup>28</sup> não diferenciam entre os achados de anemia, trombocitopenia e leucocitose e/ou leucopenia e que o estudo A18<sup>29</sup> contabiliza apenas neonatos com trombocitopenia associado à anemia. A trombocitopenia é um achado relativamente comum em neonatos com SC<sup>22</sup>. A prevalência desse desfecho, resultado da queda dos níveis séricos de plaquetas, variou de 18,2% a 71,4% nos neonatos avaliados – sendo que a prevalência desse achado quando avaliada apenas no subgrupo de casos de SC comprova/altamente provável é de 43,3% (191/441). Tanto a trombocitopenia, quanto a anemia podem estar associadas com os desfechos de hepatomegalia e esplenomegalia – manifestações comuns em neonatos expostos à sífilis durante a gestação<sup>3,22,44,45</sup>.

Em relação ao hiperesplenismo, dos artigos avaliados, 12 relataram o achado de esplenomegalia como um desfecho desfavorável em neonatos com SC<sup>14,15,17-20,25-30</sup>, com uma prevalência variando entre 4,0 e 88,8% dessa manifestação. A prevalência de esplenomegalia, contudo, quando avaliada apenas no subgrupo de SC confirmada/altamente provável é de 42,5% (181/426).

Processos infecciosos geralmente estão associados com o aumento do volume do esplênio, sendo esse um dos motivos para que esse achado seja relativamente comum em neonatos com SC. Ademais, o hiperesplenismo, além de participar do alto

consumo de plaquetas contribuindo para a trombocitopenia, também está associado, em alguns casos, com o achado de anemia<sup>22,44</sup>.

No que se refere aos achados de hepatomegalia, dentro os artigos considerados elegíveis, 12 artigos descreveram achados de hepatomegalia<sup>14,15,17-20,25-30</sup>, tendo a prevalência variando entre 7 e 88,8%. Todavia, quando avaliamos esse achado apenas do subgrupo de casos de SC comprovada/altamente provável a prevalência de hepatomegalia é de 47,7% (200/419).

Vale ressaltar, que o achado de hepatoesplenomegalia foi considerado e avaliado em 10 desses artigos<sup>14,15,17-20,22,26-28</sup>, apresentando a prevalência, dentro do subgrupo de casos de SC comprovada/altamente provável, de 39,8% (115/289) – relativamente menor que o achado de somente hepatomegalia. O aumento hepático anormal ou sua associação com o hiperesplenismo (hepatoesplenomegalia), nesses casos, podem estar associadas com danos hepáticos primários, hematopoiese extramedular, ou pode ainda, corresponder a uma manifestação secundária à insuficiência cardíaca congestiva – causada pela infecção do *Treponema pallidum*<sup>22</sup>.

Outra manifestação laboratorial comum em neonatos com SC, e intimamente relacionado com o achado de hepatomegalia em neonatos com SC, é a icterícia associada com altos níveis de bilirrubina sérica<sup>22,44</sup>. A hiperbilirrubinemia foi avaliada como uma das alterações laboratoriais presentes em neonatos expostos à sífilis em apenas 4 estudos primários elegíveis para essa revisão<sup>15,18,23,28</sup>. Por outro lado, a manifestação clínica de icterícia, provocada pelo aumento dos níveis séricos de bilirrubina<sup>46</sup>– foi relatada em 9 artigos<sup>14,15,18-20,22,25-27</sup> com a prevalência variando 13 a 66,7%, sendo a prevalência desse desfecho no subgrupo SC confirmada/altamente provável de 42,9% (207/483). Desses artigos, apenas A1<sup>15</sup>, A4<sup>14</sup> e A19<sup>22</sup> mencionam o achado de icterícia com o aumento dos níveis de bilirrubina sérica ao longo do texto.

O aumento da bilirrubina sérica, principalmente da sua fração direta, está associado a função hepática anormal e/ou hepatomegalia em neonatos com SC<sup>47</sup>. Em A19, de 9 neonatos avaliados, 6 apresentaram icterícia devido ao aumento sérico dos níveis de bilirrubina. Desses 6 neonatos ictéricos, três exigiam exsanguinotransfusão em razão da hiperbilirrubinemia. O estudo ainda observou que houve elevação de ambas as formas conjugadas de bilirrubina em 5 pacientes e apenas um apresentou hiperbilirrubinemia exclusivamente às custas do aumento sérico de sua forma não conjugada. Tal neonato – vale ressaltar – foi o único dos neonatos avaliados que não apresentou hepatomegalia<sup>22</sup>.

A sintomatologia da SC neonatal pode apresentar-se de forma extremamente inespecífica – o que complica seu diagnóstico e pode levar à confusão com o quadro clínico de diversas outras doenças<sup>3,8</sup>. Não obstante, faz-se necessário reconhecer as características que podem ser apresentadas em neonatos expostos à sífilis durante a gestação. Apesar do amplo conhecimento que se tem sobre a SC, com estratégias de prevenção e tratamento bem definidos, ainda há confusão na definição de casos, avaliação diagnóstica, tratamento e acompanhamento – fazendo com que a SC neonatal permaneça sendo uma das principais causas de morte neonatal a nível mundial<sup>7,14</sup>.

Nesse sentido, essa revisão sistemática e metanálise torna-se extremamente relevante por dimensionar as diferentes repercussões da infecção congênita da sífilis em RNs. Especialmente porque ainda não existem estudos que avaliem quais as reais prevalências de desfechos desfavoráveis relacionados a SC nesta população em específico e nem estudos que avaliem as prevalências dos desfechos de acordo com os diferentes cenários de diagnóstico de um caso de SC (confirmado/altamente provável, possível e/ou pouco provável).

Ademais, nosso estudo – por meio de dados relativos a estudos transversais, longitudinais ou observacionais – viabiliza uma avaliação adicional e robusta para futuras estratégias de controle da doença. Visto que, por meio do reconhecimento das principais decorrências da patologia, torna-se possível identificar os fatores de risco e direcionar o manejo para evitar ou mitigar os desfechos desfavoráveis em neonatos infectados pelo *Treponema Pallidum*<sup>5</sup>.

No entanto, algumas limitações devem ser observadas e os presentes resultados devem ser interpretados de forma cautelosa. Primeiro, como esperado, houve uma alta heterogeneidade nas estimativas de prevalência dos diferentes desfechos desfavoráveis entre os estudos. Embora diversas análises de subgrupos tenham sido realizadas para entender melhor onde a heterogeneidade pode ter ocorrido, a soma de fatores como: número limitado de estudos que se enquadraram em algumas análises de subgrupos, a grande variabilidade clínica e metodológica, bem como a falta de melhores descrições dos estudos – contribuíram para que as análises continuassem a exibir uma alta heterogeneidade.

Assim, como a maioria das revisões sistemáticas, nosso estudo esteve sujeito a viés de publicação – o que pode ter influenciado as estimativas de prevalência. No entanto, tentamos limitar o risco potencial de viés, realizando uma análise de subgrupo

de acordo com o tamanho da amostra considerado representativo e, de fato, observou-se uma prevalência menor, contudo, mantendo uma heterogeneidade expressiva. Nesse sentido, são necessários novos estudos com amostras mais representativas e com maior rigor metodológico relativos aos achados clínicos de SC na população neonatal.

## **CONCLUSÃO**

Encontramos evidências sugestivas a partir da metanálise de que a SC gera impactos negativos que vão além das consequências ocasionadas diretamente pela infecção congênita ocasionada pela *T. pallidum*, como aumento da incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade, a qual por si só já é o maior fator de risco para mortalidade durante o período neonatal, além desses fatores ocasionarem repercussões para o crescimento, desenvolvimento e vida adulta.

Espera-se que com essa revisão seja possível compreender melhor a prevalência dos desfechos que podem ser encontrados em neonatos com SC e dessa forma contribuir para diminuir a morbidade e mortalidade infantil e neonatal. Ainda, almeja-se contribuir com a capacitação dos profissionais de saúde e direcionar medidas que previnam consequências negativas decorrentes da SC. Além disso, esperamos que essas estimativas possam incentivar futuros estudos relacionados aos desfechos neonatais ocasionados pela SC.

## REFERÊNCIAS

1. Hook EW. Syphilis. *The Lancet*. 2017;389(10078):1550-1557. doi:10.1016/S0140-6736(16)32411-4
2. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17073. doi:10.1038/nrdp.2017.73
3. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):176-184. doi:10.1053/j.semperi.2018.02.005
4. Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, van Zuiden JM, Pajkrt D. Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):e173-e179. doi:10.1016/S1473-3099(20)30268-1
5. WHO. *Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021: Toward Ending STIs*. World Health Organization; 2016.
6. Galvis AE, Arrieta A. Congenital Syphilis: A U.S. Perspective. *Children*. 2020;7(11):203. doi:10.3390/children7110203
7. Heston S, Arnold S. Syphilis in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):129-144. doi:10.1016/j.idc.2017.11.007
8. Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses' Role in Early Identification and Treatment. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. 2018;18(6):438-445. doi:10.1097/ANC.0000000000000534
9. The Joanna Briggs Institute. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. The Joanna Briggs Institute; 2020. <https://synthesismanual.jbi.global>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsThe PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(n71):1-9. doi:10.1136/bmj.n71
11. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *Recomm Rep*. 2021;70(4):192.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Published online 2016. <https://rayyan.ai/cite.bib>
13. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.
14. Chawla V, Pandit PB, NKRUMAH FK. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1390-1393. doi:10.1136/adc.63.11.1390
15. Ali Z. Resurgence of Congenital Syphilis in Trinidad. *J Trop Pediatr*. 1990;36(3):104-108.
16. Anugulruengkitt S, Yodkitudomying C, Sirisabya A, et al. Gaps in the elimination of congenital syphilis in a tertiary care center in Thailand. *Pediatr Int*. 2020;62(3):330-336. doi:10.1111/ped.14132
17. Caddy SC, Lee BE, Sutherland K, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes of Women With Reactive Syphilis Serology in Alberta, 2002 to 2006. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(5):453-459. doi:10.1016/S1701-2163(16)34878-2
18. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):85-94. doi:10.1097/OLQ.0b013e31827bd688
19. Pillay S, Tooke LJ. Symptomatic congenital syphilis in a tertiary neonatal unit in Cape Town, South Africa: High morbidity and mortality in a preventable disease.

- S Afr Med J*. 2019;109(9):652. doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13817
20. Rawstron SA, Li PW. Maternal and Congenital Syphilis in Brooklyn, NY Epidemiology, Transmission, and Diagnosis. *AJDC*. 1993;147:722-731.
  21. Salakhov E, Tikhonova L, Southwick K, Shakarishvili A, Ryan C, Hillis S. Congenital Syphilis in Russia: The Value of Counting Epidemiologic Cases and Clinical Cases. *Sex Transm Dis*. 2004;31(2):127-132. doi:10.1097/01.OLQ.0000109516.47951.B8
  22. Whitaker JA, Sartain P, Shaheedy M. Hematological aspects of congenital syphilis. *J Pediatr*. 1965;66(3):629-636. doi:10.1016/s0022-3476(65)80126-3
  23. Fonseca SC, Oliveira LM, Almeida NMR, Silva KS, Kale PL. Incidence of congenital Syphilis In a Metropolitan region of Rio de Janeiro State: Social Inequality. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2013;25(1):21-25. doi:10.5533/DST-2177-8264-201325105
  24. Risser WL, Hwang LY. Congenital syphilis in Harris County, Texas, USA, 1990-92: incidence, causes and risk factors. *Int J STD AIDS*. 1997;8(2):95-101. doi:10.1258/0956462971919633
  25. Rocha AFB, Araújo MAL, Barros VL de, Américo CF, Silva Júnior GB da. Complications, clinical manifestations of congenital syphilis, and aspects related to its prevention: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(4):1-8. doi:10.1590/0034-7167-2019-0318
  26. Garel B, Grange P, Benhaddou N, et al. Congenital syphilis: A prospective study of 22 cases diagnosed by PCR. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2019;146(11):696-703. doi:10.1016/j.annder.2019.08.007
  27. Le Chevalier de Préville M, Alessandri JL, Traversier N, Cuillier F, Robin S, Ramful D. Evaluation of the management of pregnancies and infants at risk for congenital syphilis: La Réunion, 2008 to 2014. *J Perinatol*. 2017;37(2):116-121. doi:10.1038/jp.2016.158
  28. Srinivasan G, Ramamurthy R, Bharathi A, Voora S, Pildes R. Congenital syphilis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Pediatric Infectious Disease*. 1983;2(6):436-441.
  29. Tridapalli E, Capretti MG, Reggiani MLB, Stronati M, Faldella G, The Italian Neonatal Task Force of Congenital Syphilis for The Italian Society of Neonatology – Collaborative Group. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(3):F211-F213. doi:10.1136/adc.2010.183863
  30. Zhou Q, Wang L, Chen C, Cao Y, Yan W, Zhou W. A Case Series of 130 Neonates with Congenital Syphilis: Preterm Neonates Had More Clinical Evidences of Infection than Term Neonates. *Neonatology*. 2012;102(2):152-156. doi:10.1159/000339291
  31. Marangoni A, Moroni A, Tridapalli E, et al. Antenatal syphilis serology in pregnant women and follow-up of their infants in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(11):1065-1068. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02066.x
  32. Fernandes RC, Fernandes PG, Nakata TY. Evaluation of congenital syphilis cases at the maternity of the Hospital da Sociedade Portuguesa de Beneficência de Campos, RJ. *DST – J Bras Doenças Sex Transm*. 2007;19(3-4):157-161.
  33. Moyer VA, Schneider V, Yetman R, Garcia-Prats J, Parks D, Cooper T. Contribution of Long-Bone Radiographs to the Management of Congenital Syphilis in the Newborn Infant. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(4):353-357. doi:10.1001/archpedi.152.4.353
  34. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews*. The Joanna Briggs Institute; 2020.

- <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
35. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-226. doi:10.2471/BLT.12.107623
  36. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1703-1714. doi:10.1002/pd.5728
  37. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ.* 2004;82:424-430. doi:10.1590/S0042-96862004000600007
  38. Kramer MS. The epidemiology of low birthweight. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74(1):1-10. doi:10.1159/000348382
  39. Valero de Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(1):3-15. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.03.007
  40. Roggero P, Gianni ML, Garbarino F, Mosca F. Consequences of prematurity on adult morbidities. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):624-626. doi:10.1016/j.ejim.2013.01.011
  41. Yadav DK, Chaudhary U, Shrestha N. Risk factors associated with low birth weight. *J Nepal Health Res Counc.* 2011;9(2):159-164.
  42. Arnold S, Ford-Jones EL. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 2000;5(8):463-469.
  43. Kim JK, Choi SR, Lee HJ, Kim DH, Yoon MS, Jo HS. Congenital Syphilis Presenting with a Generalized Bullous and Pustular Eruption in a Premature Newborn. *Ann Dermatol.* 2011;23(Suppl 1):S127-S130. doi:10.5021/ad.2011.23.S1.S127
  44. Kim KY, Kim SH. Hematological Aspects of Congenital Syphilis. *Yonsei Med J.* 1976;17(2):142-150.
  45. Hyman EL. Syphilis. *Pediatr Rev.* 2006;27(1):37-39. doi:10.1542/pir.27-1-37
  46. Yang H, Zhang H, Wang C, Pang L. An analysis of the clinical features of children with early congenital Syphilis and Syphilitic Hepatitis. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):498. doi:10.1186/s12887-021-02932-5
  47. Teberg A, Hodgman JE. Congenital Syphilis in Newborn. *West J Med.* 1973;(118):5-10.