



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CONVENCIONAIS DE DANO RENAL E DOS
NÍVEIS DE MCP-1 E NEFRINA EM RECÉM-NASCIDOS PORTADORES DE
SÍFILIS CONGÊNITA: CORRELAÇÃO COM OS TÍTULOS DE VDRL**

FORTALEZA

2023

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CONVENCIONAIS DE DANO RENAL E DOS
NÍVEIS DE MCP-1 E NEFRINA EM RECÉM-NASCIDOS PORTADORES DE SÍFILIS
CONGÊNITA: CORRELAÇÃO COM OS TÍTULOS DE VDRL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças Onco-hematológicas.

Orientador: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D215a Dantas, Suzzy Maria Carvalho.
Avaliação de biomarcadores convencionais de dano renal e dos níveis de mcp-1 e nefrina em recém-nascidos portadores de sífilis congênita: correlação com os títulos de VDRL / Suzzy Maria Carvalho Dantas. – 2023.
65 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de PósGraduação em Patologia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.
Coorientação: Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior.

1. Sífilis Congênita. 2. Nefropatias. 3. Biomarcadores. 4. Recém-nascido. I. Título.

CDD 571.9

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CONVENCIONAIS DE DANO RENAL E DOS
NÍVEIS DE MCP-1 E NEFRINA EM RECÉM-NASCIDOS PORTADORES DE SÍFILIS
CONGÊNITA: CORRELAÇÃO COM OS TÍTULOS DE VDRL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças Onco-hematológicas.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eleutério Junior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria do Socorro Queiroz Alves de Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus.

Aos meus pais, Dantas e Rosângela.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a extensão de seu amor em forma de pessoas que surgiram em minha jornada pessoal, acadêmica e profissional, para me inspirar, aconselhar, ensinar, incentivar, ajudar.

Aos meus pais, José Silveira Dantas Júnior e Rosângela Maria Carvalho Dantas, aos meus irmãos Susane Maria Carvalho Dantas e Benghson da Silveira Dantas e toda minha família pelos incentivos, conselhos e paciência. Sou grata a todos.

À minha orientadora, professora Romélia, por me receber tão bem como profissional e orientanda. Sua empolgação com a pesquisa e o ensino emanam boas energias que me incentivam diariamente. Tive a felicidade de conhecer, além de uma grande profissional, um ser humano incrível, que está sempre em busca do autoconhecimento e de sua melhor versão. Sou grata pela sua presença em minha jornada.

Aos meus amigos, por entenderem minha fase de reclusão e meus objetivos. Por sempre lembrarem de mim e incentivarem o meu melhor. Agradecimento especial a Mel, Ciro, Karina, Johnnatan e Ícaro que se fizeram presentes mesmo quando tive que me afastar dos meus hobbies em prol do meu aperfeiçoamento acadêmico e profissional. Estas foram pessoas que conheci no esporte e que ficaram para a vida. Suas lutas são exemplos para mim, tenho orgulho de vocês!

Aos meus colegas de trabalho, em especial Professora Alcínia e Eduardo, da disciplina de Hematologia, pela compreensão e apoio nesta fase. Ao colega Duaran, do laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT), pelo suporte nas análises. Às doutoras Zilma e Eveline da Maternidade Escola (MEAC) pela receptividade e suporte à pesquisa, bem como ao técnico Alan pela grande colaboração.

Aos meus colegas do mestrado e do laboratório, por tornarem essa caminhada mais leve. Agradecimento especial as queridas Thawanny e Joyce e aos queridos Tarcísio e Pedro pelos momentos de descontração, e pela disposição quando precisei de ajuda. Aos queridos Arthur, Amanda e Gabriela pela luta compartilhada. E aos novos integrantes Luan Rebouças, Eliziane Souza e aos demais colegas de convivência diária que já tem lugarzinho no meu coração.

A esta banca de defesa composta pelos professores Dr. José Eleutério Junior, Dra. Maria do Socorro Queiroz Alves de Souza, Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado, Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes, e ao meu coorientador Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior:

Agradeço a disposição do tempo para contribuir com esta pesquisa e meu desenvolvimento acadêmico.

Às professoras Alice, Elizabeth, ao Gdayllon e equipe técnica do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica pela receptividade e apoio nas realizações dos experimentos e análises estatísticas.

RESUMO

O dano renal é uma das complicações associadas a sífilis congênita (SC), sendo a glomerulonefrite a principal manifestação, contribuindo para o aumento nas taxas de morbimortalidade, sobretudo em recém-nascidos (RN) prematuros. Destaca-se que o diagnóstico da SC consiste em avaliação do histórico materno, sinais e sintomas clínicos, e título de VDRL do RN comparado ao da mãe. Devido as dificuldades inerentes aos marcadores de função renal convencionais nessa população, faz-se necessária a pesquisa de biomarcadores que não sofram interferência dos biomarcadores maternos como o MCP-1 e a nefrina, ambos relacionados a danos glomerulares e túbulointerciliais. O objetivo do estudo foi avaliar os biomarcadores convencionais e inovadores de dano renal em RNs com SC e correlacioná-los com os títulos de VDRL. Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico em que participaram 77 RNs, sendo 52 com diagnóstico de SC e 25 normais, provenientes da Maternidade Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará. Os níveis de creatinina urinária, albuminúria e proteinúria foram mensurados por imunoturbidimetria automatizado e o MCP-1 e nefrina por imunoensaio. Os dados clínicos e laboratoriais dos RNs e dados sociodemográficos e de pré-natal das mães foram obtidos de prontuários médicos. Foi utilizando o programa estatístico SPSS com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A maioria dos RNs foi do sexo masculino, idade gestacional mediana de 38 semanas e 3 dias, 70 (90,9%) a termo e 7 (9,1%) prematuros, peso medio de $3165,8g \pm 493,4$, sendo 66 (85,71%) adequado para idade gestacional, 4(5,2%) pequeno para idade gestacional e 7 (9,1%) grande para idade gestacional. Apresentaram sintomatologia 10 (19,23%) dos RNs do grupo SC, os demais 42(80,77%) foram assintomáticos. Não houve diferença estatística entre o APGAR e temperatura dos RNs avaliados. Apenas 1 RN com SC apresentou malformação. As mães apresentaram média de idade de 24 anos, sendo a maioria do município de Fortaleza, 50 (64,93%) eram casadas ou possuíam união estável, 25(32,46%) solteiras. Realizaram parto normal 47 (61,03%) mães. O número médio de gestações foi igual a 2. Um total de 16 (20,77%) mães apresentaram histórico de aborto e 3 (3,89%) não fizeram pré-natal. A média de consultas foi de sete. Não houve diferença estatística quanto a idade, estado civil, tipo de parto, antecedentes gestacionais, realização de pré-natal ou número de consultas entre mães de RNs com SC e controle. O teste qui-quadrado mostrou associação significativa entre os títulos maiores que 1:4 e mães do grupo SC. Foi verificada associação do uso de substâncias (álcool, tabaco, entorpecentes) durante a gestação ao grupo de mães de RNs com SC. Quanto ao perfil sociodemográfico das mães do estudo, apenas 30 (38,96%) estavam empregadas, 30 (38,96%) mães possuíam o Ensino Fundamental, 42(54,54%) o Ensino Médio, 2 (2,59%) o ensino superior incompleto, 1 (1,29%) sem escolaridade. Não houve associação significativa quanto a escolaridade, nem quanto ao *status* de ocupação profissional entre os grupos avaliados. Não houve diferença estatística entre as medianas dos biomarcadores proteinúria (mg/mgCr): (0,52 e 0,48); albuminúria (mg/gCr): 103,84 e 82,65; MCP-1 (pg/mgCr): 729,1 e 955,3; e nefrina (pg/mgCr): 0 e 0, entre os grupos de RNs controle e com SC, respectivamente. Em relação a avaliação da correlação dos títulos de VDRL com os biomarcadores de função renal no grupo de RNs com SC, verificou-se uma correlação positiva dos títulos de VDRL com albuminúria ($r=0,850$; $p < 0,001$), com proteinúria($r=0,764$; $p < 0,001$) e com uMCP-1 ($r=0,292$; $p=0,044$).

Na avaliação da correlação entre os biomarcadores de dano renal, verificou-se correlação positiva entre Albuminúria e uMCP-1 ($r=0,500$; $p=0,001$), Albuminúria e proteinúria ($r=0,973$; $p<0,001$), proteinúria e uMCP-1 ($r=0,525$; $p<0,001$). Não houve correlação de uNefrina com os títulos de VDRL, nem com os demais biomarcadores. Os resultados demonstram que não houve diferença entre os biomarcadores avaliados nos grupos em estudo, porém verificou-se que os mesmos, ainda que sem dano renal aparente, alteraram-se precocemente na população com SC conforme aumento dos títulos de VDRL, sendo necessários estudos prospectivos para avaliar o efetivo comprometimento renal.

Palavras-chave: Sífilis congênita; Nefropatias; Biomarcadores; Recém-Nascido

ABSTRACT

Kidney damage is one of the complications associated with congenital syphilis (CS), with glomerulonephritis being the main manifestation, favorable for the increase in morbidity and mortality rates, especially in premature newborns (NB). It is noteworthy that the diagnosis of CS consists of evaluating the maternal history, clinical signs and symptoms, and the NB's VDRL title compared to the mother's. Due to the difficulties inherent to conventional renal function markers in this population, it is necessary to research biomarkers that do not suffer interference from maternal biomarkers such as MCP-1 and nephrin, related to both glomerular and tubulointerstitial damage. The aim of the study was to evaluate conventional and innovative biomarkers of kidney damage in NBs with CS and to correlate them with VDRL titers. This is a cross-sectional, observational and analytical study involving 77 NBs, 52 diagnosed with CS and 25 normal, from the Maternidade Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará. Chronic creatinine, albuminuria and proteinuria levels were measured by integrated immunoturbidimetry and MCP-1 and nephrin by immunoassay. The clinical and laboratory data of the NBs and sociodemographic and prenatal data of the mothers were obtained from medical records. The statistical program SPSS was used with a significance level of 5% ($p < 0.05$). Most NBs were male, median gestational age of 38 weeks and 3 days, 70 (90.9%) full term and 7 (9.1%) premature, mean weight of $3165.8\text{g} \pm 493.4$, being 66 (85.71%) adequate for gestational age, 4 (5.2%) small for gestational age and 7 (9.1%) large for gestational age. Ten (19.23%) of the NBs in the SC group presented symptoms, the remaining 42 (80.77%) were asymptomatic. There was no statistical difference between the APGAR and temperature of the evaluated newborns. Only 1 NB with CS presented malformation. The mothers had an average age of 24 years, most from the city of Fortaleza, 50 (64.93%) were married or had a stable relationship, 25 (32.46%) were single. A total of 47 (61.03%) mothers had a normal delivery. The average number of pregnancies was equal to 2. A total of 16 (20.77%) mothers had a history of abortion and 3 (3.89%) did not receive prenatal care. The average of consultations was seven. There was no statistical difference regarding age, marital status, type of delivery, gestational history, prenatal care or number of consultations between mothers of NBs with CS and controls. The chi-square test showed a significant association between titles greater than 1:4 and mothers in the SC group. The association of substance use (alcohol, tobacco, narcotics) during pregnancy with the group of mothers of NBs with CS was verified. As for the sociodemographic profile of the mothers in the study, only 30 (38.96%) were housemaids, 30 (38.96%) mothers had completed elementary school, 42 (54.54%) high school, 2 (2.59%) incomplete higher education, 1 (1.29%) without schooling. There was no significant association with regard to education or professional occupation status between the evaluated groups. There was no statistical difference between the medians of proteinuria biomarkers (mg/mgCr): (0.52 and 0.48); albuminuria (mg/gCr): 103.84 and 82.65; MCP-1 (pg/mgCr): 729.1 and 955.3; and nephrine (pg/mgCr): 0 and 0, between the groups of control and CS NBs, respectively. Regarding the evaluation of the dynamics of VDRL titers with biomarkers of renal function in the group of NBs with CS, a positive result was found for VDRL titers with albuminuria ($r=0.850$; $p < 0.001$), with proteinuria ($r=0.764$; $p < 0.001$) and with uMCP-1 ($r=0.292$; $p=0.044$). In the evaluation of immunology among the biomarkers of renal damage, the positive defense

between Albuminuria and uMCP-1 ($r=0.500$; $p=0.001$), Albuminuria and proteinuria ($r=0.973$; $p<0.001$), proteinuria and uMCP-1 ($r=0.525$; $p<0.001$). There was no transpiration of uNephrine with the VDRL titers, nor with the other biomarkers. The results showed that there was no difference between the biomarkers evaluated in the groups under study, but it was tolerated that they, even without apparent kidney damage, changed early in the population with CS according to the increase in VDRL titers, therefore prospective studies are necessary to assess actual renal impairment.

Keywords: Congenital syphilis; Kidney Diseases; Biomarkers; Newborn

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2015 a 2021.....	15
Figura 2	Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico no Brasil e Ceará, 2015 a 2021.....	16
Figura 3	Estágios da sífilis (primária, secundária, terciária e latente) e respectivos riscos de transmissão.....	18
Figura 4	Representação esquemática da reação de floculação e composição das micelas.....	20
Figura 5	Fluxograma de definição de caso de sífilis congênita para notificação.....	21
Figura 6	Representação do glomérulo e secção transversal da alça capilar, demonstrando a barreira de filtração glomerular.....	24
Figura 7	Representação da secção transversal do capilar glomerular, demonstrando a barreira de filtração em situação normal e na glomerulonefrite membranosa por depósito de IgG.....	25
Figura 8	Fluxograma de definição de grupo com sífilis congênita (grupo SC) e grupo sem SC (grupo controle).....	36
Figura 9	Fluxograma ELISA sanduíche para quantificação de MCP-1 e Nefrina.....	39
Figura 10	A - Dosagem da Albuminúria (mg/g-Cr) e B - Proteinúria (mg/mg-Cr) nos grupos controle (n=9) e SC (n=41).....	45
Figura 11	A - Dosagem de uMCP-1 (pg/mg-Cr) e B - uNefrina (pg/mg-Cr) nos grupos controle e SC.....	46
Figura 12	Gráficos de dispersão em matriz, representando correlações entre biomarcadores VDRL, Proteinúria/Cr (PCR), Albuminúria/Cr (ACR), uMCP-1 e uNefrina no grupo SC.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Esquema terapêutico na sífilis congênita.....	22
Tabela 2	Resumo das alterações renais sifilíticas relatadas na literatura	27
Tabela 3	Dados antropométricos e clínicos ao diagnóstico dos RNs com sífilis congênita (grupo SC) e os RNs sem sífilis congênita (grupo controle).....	41
Tabela 4	Achados laboratoriais ao diagnóstico dos RNs com SC (grupo SC) e os RNs sem sífilis (grupo controle). Dados quantitativos expressos como mediana e percentil ou média e desvio padrão.....	42
Tabela 5	Dados sociodemográficos e laboratoriais das mães dos RNs com sífilis congênita (grupo SC) e o RNs sem sífilis (grupo controle).....	44
Tabela 6	Correlações entre os biomarcadores e os títulos de VDRL em RNs com SC.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IRA	Injúria Renal Aguda
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
OMS	Organização mundial de saúde
RN	Recém-nascido
SC	Sífilis congênita
Sinan	Sistema de informação de agravos de notificação
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Sífilis congênita	14
1.2	Epidemiologia	14
1.3	Agente etiológico e estágios da doença	16
1.4	Manifestações clínicas	18
1.5	Diagnóstico laboratorial da sífilis congênita	19
1.5.1	Testes não treponêmicos	19
1.5.1.1	<i>VDRL</i>	20
1.5.1.2	<i>Interpretação do VDRL na sífilis congênita</i>	21
1.6	Tratamento da sífilis congênita	22
1.7	Acometimento renal na sífilis	23
1.7.1	Mecanismo fisiopatológico da alteração glomerular na sífilis	23
1.7.1.1	<i>Barreira de filtração glomerular</i>	23
1.7.1.2	<i>Alterações glomerulares sífilíticas</i>	25
1.7.2	Outras alterações renais	27
1.7.3	Alterações renais na sífilis congênita	28
1.8	Biomarcadores tradicionais de função renal	29
1.8.1	Creatinina	29
1.8.1.1	<i>Creatinina como marcador da lesão renal aguda</i>	29
1.8.2	Proteinúria e Albuminúria	29
1.9	Biomarcadores não convencionais de alteração renal	30
1.9.1	MCP-1	30
1.9.2	Nefrina	31
2	OBJETIVOS	34
3	MÉTODOS	35
4	RESULTADOS	41
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO	61
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sífilis Congênita

A sífilis é uma doença infecciosa, ocasionada por uma bactéria espiroqueta denominada *Treponema pallidum*. Sua transmissão ocorre pelo contato sexual desprotegido com pessoas infectadas, ou por via transplacentária durante a gestação ou parto (PEELING *et al.*, 2017; GHANEM *et al.*, 2020). Apresenta estágios e tratamento bem estabelecidos, embora nem sempre de fácil diagnóstico devido às diversas manifestações clínicas e por se apresentar em apenas um órgão ou de maneira multissistêmica (MATTEI *et al.*, 2012; HARTLEY *et al.*, 2014; INAYAT *et al.*, 2020; KASPER *et al.*, 2020;), sendo denominada por muitos de “grande imitador” (VIECELLI *et al.*, 2014).

A sífilis congênita ocorre pela transmissão vertical, pela disseminação transplacentária do *T. pallidum* durante a gravidez ou parto de gestantes não tratadas ou inadequadamente tratadas. Alguns fatores de risco para a transmissão vertical são títulos de anticorpos não treponêmicos aumentados, diagnóstico em idade gestacional superior a 36 semanas, tratamento inferior a 4 semanas antes do parto (KEUNING *et al.*, 2020). Além desses, os fatores socioeconômicos são de grande relevância, tais quais nível de escolaridade, renda, número de parceiros, uso de drogas (GALVIS; ARRIETA, 2020).

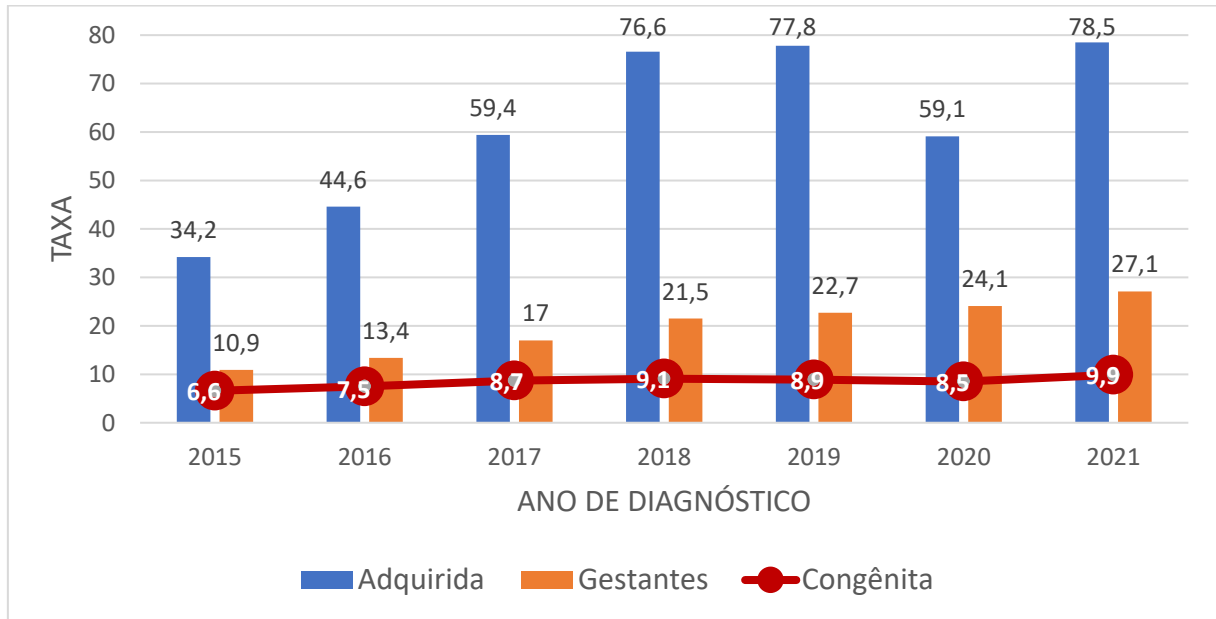
1.2 Epidemiologia

Em 2012 a prevalência global estimada de sífilis em gestantes foi de 0,70% e 0,69% em 2016, sendo estável na maioria das regiões, exceto por aumentos nas Américas (de 0,64% para 0,86%) e na região do mediterrâneo oriental (de 0,69% para 0,77%). A taxa estimada de casos de sífilis congênita em 2012 foi de 557/100.000 nascidos vivos e de 427/100.000 nascidos vivos em 2016, o número estimado de sífilis congênita, nesse período, caiu em 133 dos 205 países avaliados. Dos eventos adversos ao nascimento relacionados a sífilis congênita, a morte fetal precoce ou natimortos representaram 143.000 casos do total de 355.000 dos eventos em 2016 (KORENROMP *et al.*, 2019).

No Brasil, entre os anos de 2011 e 2021, segundo Boletim Epidemiológico de Sífilis (BRASIL, 2022), houve aumento de detecção dos casos de sífilis em gestantes e sífilis congênita. Cabe ressaltar, entretanto, que houve declínio no número de casos de sífilis adquirida ocorreu em 2020, possivelmente devido a subnotificação ao sistema de informação de agravos

de notificação (Sinan) devido à mobilização local dos profissionais de saúde ocasionada pela pandemia de COVID-19. Não foi observado impacto da pandemia por covid-19 na detecção das gestantes com sífilis, como houve na sífilis adquirida, uma vez que as gestantes com sífilis podem ser detectadas e notificadas no pré-natal e no parto (Figura 1).

Figura 1. Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2015 a 2021

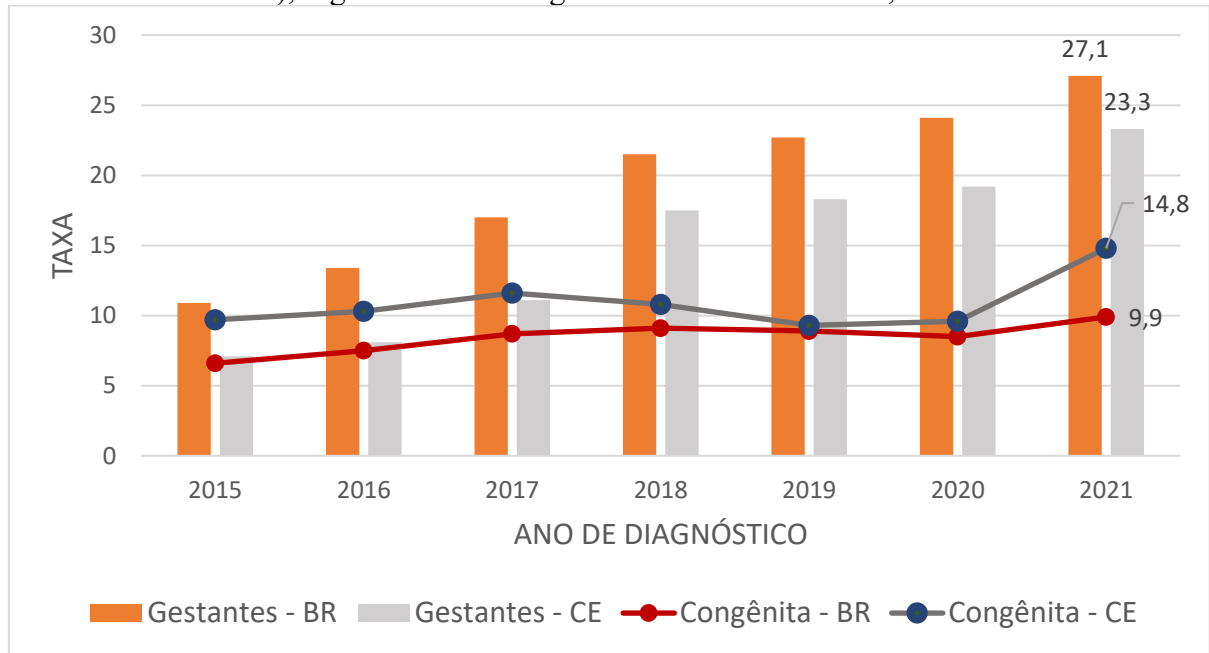


Fonte: Adaptado de Boletim Epidemiológico – Sífilis 2022.

Ainda neste mesmo boletim, em 2021, a taxa de detecção de sífilis em gestantes e a taxa de incidência de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos foi maior na região sudeste, com valores de 31,4 e 11,2 por 1000 nascidos vivos respectivamente, superando a média nacional de 27,1 e 9,9 por 1000 nascidos vivos respectivamente. A taxa de mortalidade nacional de crianças menores que um ano foi de 7,0 óbitos por 100.000 nascidos vivos e, quando avaliados os coeficientes segundo região da federação, a maior taxa de mortalidade foi da região Norte, correspondendo a 10,3 óbitos por 100.000 nascidos vivos.

No Ceará, em 2021, segundo boletim epidemiológico do estado do Ceará, a taxa de incidência de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos foi maior que a média nacional, concentrando os casos na capital. Já a taxa de detecção de sífilis em gestantes por 1000 nascidos vivos foi de 23,3, estando abaixo da média nacional (27,1), com casos concentrados na capital (Figura 2).

Figura 2. Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico no Brasil e Ceará, 2015 a 2021



Fonte: Adaptado de Boletim Epidemiológico – Sífilis (2022) e Boletim Epidemiológico – Sífilis – Ceará (2022).

Em 2017, segundo estudo de Canto e colaboradores (2021), a SC correspondeu a 21,5% das autorizações de internação hospitalar aprovadas para crianças menores de um ano de idade, considerando doenças infecciosas e parasitárias em hospitais públicos e conveniados ao SUS no Ceará, sendo gastos 144.502,77 dólares para o total de internações por SC, demonstrando o impacto na saúde pública e necessidade de melhor rastreio e tratamento pré-natal afim de evitar internações e desfechos negativos para os RNs com SC.

1.3 Agente etiológico e estágios da doença

O *T. pallidum* possui uma grande invasividade e imunoevasão. As espiroquetas não são facilmente opsonizadas, sendo observadas bactérias viáveis circulantes apesar de altos títulos de anticorpos antitreponêmicos durante a sífilis secundária e latente precoce (RADOLF *et al.*, 2016)

Não é possível o cultivo do *T. pallidum* em meio artificial. A fragilidade da membrana externa e seu baixo teor de proteína dificultam a caracterização de moléculas da interface hospedeiro-patógeno. A membrana externa é escassa em proteínas integrais e de lipoproteínas expostas à superfície. Os principais imunógenos de membrana da espiroqueta são lipoproteínas, com a maioria ligada por seus lipídios N-terminais ao espaço periplasmático,

justificando a baixa antigenicidade de superfície “in vitro” e sua patogenicidade furtiva “in vivo” (RADOLF; KUMAR, 2018).

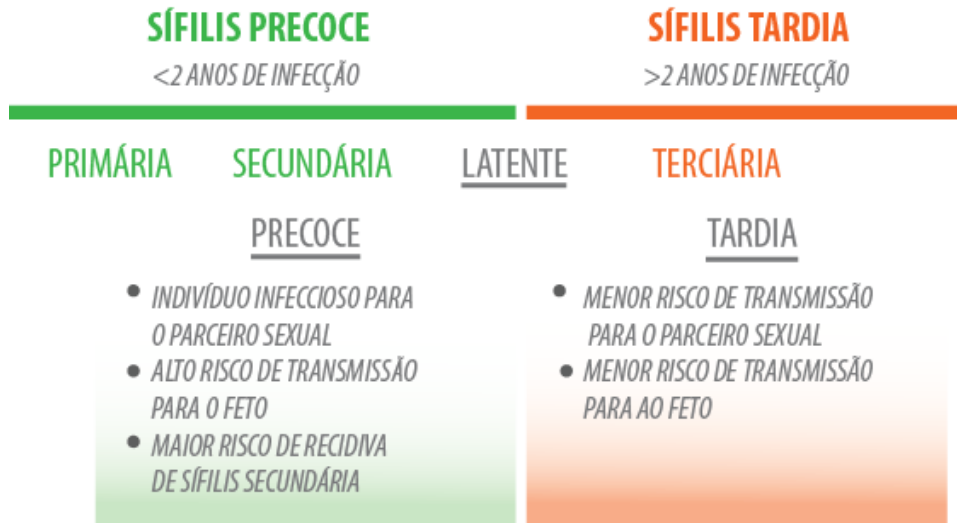
O genoma do *T. pallidum* é pequeno, sendo 1,14 Mb e codificando 1041 proteínas putativas. A bactéria possui uma deficiente capacidade metabólica. Por mais que seja capaz de realizar a glicólise, não possui enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico e uma cadeia de transporte de elétrons. Devido à escassez de vias biossintéticas, suspeita-se que a bactéria deriva a maioria das macromoléculas essenciais do hospedeiro, usando vias de interconversão para gerar outras (LAFOND; LUKEHART, 2006).

Embora a transmissão vertical da sífilis possa ocorrer no momento do parto, a maioria dos casos é causada por disseminação transplacentária. Com 9 a 10 semanas de gestação espiroquetas podem estar presentes em amostras de placenta e cordão umbilical, configurando a passagem transplacentária para o feto (PEELING *et al.*, 2017). Em estudo de Cerqueira e colaboradores (2017), foi verificado que a transmissão vertical ocorreu em 65,8% dos casos de gestantes infectadas, também foi verificado que os títulos maternos de VDRL eram de 1/4 em 34,6% dos casos de sífilis congênita.

Os estágios da sífilis estão relacionados à suas manifestações clínicas, classificando-se em sífilis primária, secundária, latente e terciária, podendo ser precoce ou tardia, conforme o tempo de infecção (OMS, 2021). As manifestações clínicas da sífilis são variadas e resultam de respostas inflamatórias locais à replicação das espiroquetas, confundindo-se, muitas vezes, com outras doenças (PEELING *et al.*, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica como sífilis precoce, a sífilis primária, secundária ou latente que foi diagnosticada com menos de 2 anos de infecção, já a sífilis tardia se trata da sífilis terciária ou latente que foi diagnosticada depois de 2 anos da infecção. A sífilis pode se apresentar assintomática, fase denominada como latente. Apesar de assintomática, a fase latente precoce continua infecciosa (OMS, 2021). A figura 3 ilustra a classificação dos estágios da sífilis segundo a OMS.

Figura 3. Estágios da sífilis (primária, secundária, terciária e latente) e respectivos riscos de transmissão



Nota: Classificação dos estágios da sífilis, segundo a OMS (2021). Sífilis precoce compreende a fase de diagnóstico antes dos dois anos de infecção e a sífilis tardia quando ocorre após esse período.

Fonte: Autoria própria.

1.4 Manifestações clínicas

É comumente assintomática ao nascer (60-90%), podendo ter início da sintomatologia aos três primeiros meses de vida. Alguns casos, entretanto, são precocemente sintomáticos (KEUNING *et al.*, 2020; SAIZ *et al.*, 2021) com quadros diversos como lesões mucocutâneas, prematuridade, baixo peso ao nascer, neurosífilis, hepatoesplenomegalia, lesões vesículo-bolhosas (pênfigo sífilítico), miocardite, alterações oculares, comprometimento pulmonar, podendo apresentar também, quanto aos achados laboratoriais, alterações em raio x de ossos longos, alterações hematológicas (anemia, elevada contagem de leucócitos, trombocitopenia ou trombocitose), proteinúria, entre outros (GALVIS; ARRIETA, 2020).

Assim como a sífilis adquirida, a sífilis congênita pode ser dividida em estágios conforme tempo de infecção. Quando diagnosticada até os dois anos de idade, é classificada como sífilis congênita precoce e acima de dois anos de idade é classificada como sífilis congênita tardia (YANG *et al.*, 2021).

A triagem para sífilis congênita deve ser considerada em caso de diagnóstico desafiador, mesmo em países desenvolvidos, independente de triagem pré-natal, visto que casos assim ainda são relatados na literatura (ARRIETA; SINGH, 2019; KEUNING *et al.*, 2020). Os recém-nascidos podem ser tratados com sucesso com antibióticos adequados iniciados logo

após o parto, mas isso requer alto índice de suspeição e diagnóstico adequado (GALVIS; ARRIETA, 2020).

1.5 Diagnóstico laboratorial da sífilis congênita

O diagnóstico de sífilis congênita segue protocolos específico de cada país, não há um exame específico, sendo necessária uma combinação de avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial. No Brasil, a avaliação inicial de crianças expostas considera histórico materno de sífilis quanto ao tratamento e acompanhamento, além de sinais e sintomas clínicos da criança, os quais são geralmente inespecíficos ou ausentes, e testes laboratoriais normais. (DOMINGUES *et al.*, 2021).

Para excluir sífilis congênita em criança exposta ao *T. pallidum*, a mãe deve ter sido tratada adequadamente, com documentação em prontuário ou acompanhamento de pré-natal, ausência de manifestações clínicas/alterações laboratoriais e teste não treponêmico inferior a duas diluições quando comparado ao mesmo teste na mãe. Entretanto, basta que um destes critérios não sejam atendidos para que a criança seja classificada como caso de SC, com necessidade de notificação e manejo clínico (BRASIL, 2020).

1.5.1 Testes não treponêmicos

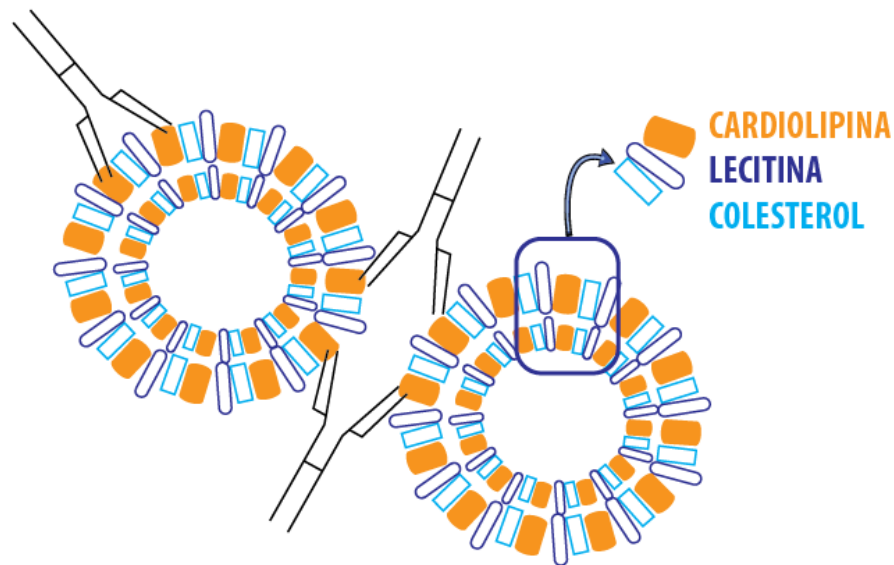
Os testes não treponêmicos são testes para identificação da presença de anticorpos não específicos, mais precisamente denominados de anticorpos antifosfolípidos, representa o anticorpo imunoglobulina M ou G do hospedeiro produzidos em resposta a fosfatidilcolina captada de tecido de mamífero por *T. pallidum* ou em resposta a cardiolipina do *T. Pallidum* (LUO; XIE; XIAO, 2021)

Os principais testes não treponêmicos são Rapid Plasma Reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Tolidine Red Unheated Serum Test (TRUST). A prevalência geral de falsos positivos biológicos é de $\leq 1,5\%$, cujos fatores associados são principalmente hanseníase, condições autoimunes e HIV. Geralmente ocorre em títulos baixos $\leq 1/8$. (TUDDENHAM; KATZ; GHANEM, 2020).

1.5.1.1 VDRL

O VDRL é um teste não treponêmico, semi-quantitativo, que se baseia em reação de floculação gerada pela interação de anticorpos inespecíficos e cardiolípinas, lecitinas, colesterol, formando agregados que são vistos em microscopia ótica. O título corresponde a última diluição em que a reação é observada (Figura 4) (BRASIL, 2010).

Figura 4. Representação esquemática da reação de floculação e composição das micelas



Nota: Representação esquemática da reação de floculação demonstrando anticorpos não treponêmicos se ligando às cardiolípinas de várias micelas da suspensão antigênica utilizada no teste.

Fonte: Autoria Própria

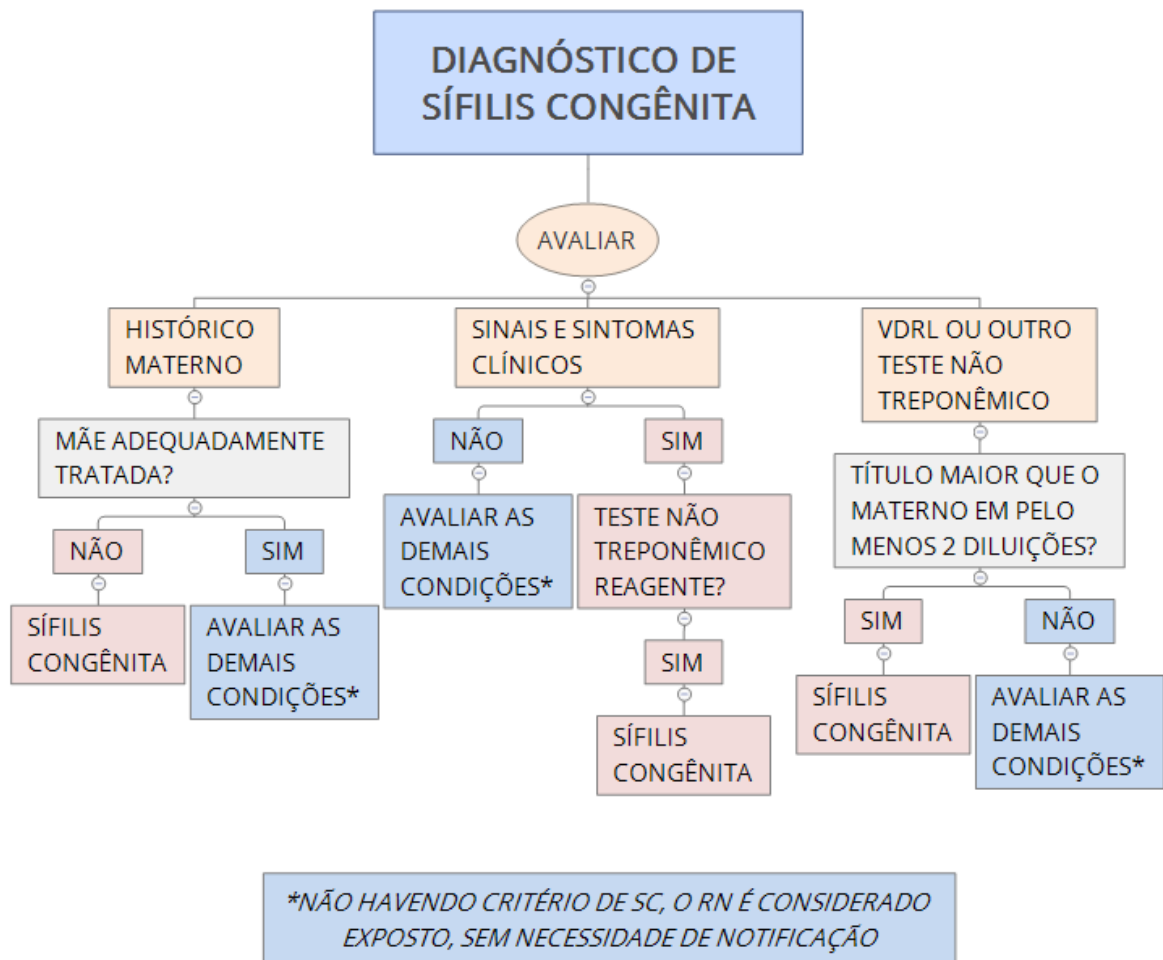
O estudo de Li e colaboradores (2022) trouxe evidências da presença de cardiolípinas na membrana externa das espiroquetas em modelo de coelhos infectados. Os anticorpos não treponêmicos são induzidos pelos lipídios do próprio *T. pallidum*, e pela liberação de complexos de cardiolípinas por células hospedeiras danificadas pela espiroqueta, provocando reação autoimune.

O teste VDRL isolado não define o diagnóstico em sífilis adquirida ou congênita. No estudo de Patwardhan e colaboradores (2020), 11% das amostras VDRL reativas estiveram relacionadas a falso positivos biológicos e em análise de pré-natal esse percentual subiu para 24%, demonstrando que estes números podem ser alarmantes, sendo necessário um teste treponêmico para confirmação dos soros VDRL reagentes na sífilis adquirida.

1.5.1.2 Interpretação do VDRL na sífilis congênita

Quanto ao diagnóstico de sífilis congênita no Brasil, segundo Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas 2022 – PCDT 2022, não havendo sintomas no RN ou histórico materno de sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, apenas valores de VDRL maiores em duas diluições quanto comparado ao da mãe tem significado diagnóstico. Testes treponêmicos, por sua vez, não são recomendados para fins diagnósticos nos RNs visto que pode haver passagem transplacentária de anticorpos maternos. Havendo sintomas no RN, entretanto, o simples fato do VDRL estar reagente caracteriza caso de SC independente dos títulos do teste ou do histórico materno (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma de definição de caso de sífilis congênita para notificação



Nota: O fluxograma mostra critérios de definição de caso de sífilis congênita em recém-nascidos de mães com teste rápido positivo para sífilis, segundo PCDT 2022.

Fonte: Autoria própria

Apesar de inespecífico, o VDRL é recomendado para monitorar o curso da doença durante e após o tratamento, além de auxiliar a detecção de reinfeção, diagnóstico de sífilis

congenita e estar relacionados a desfechos negativos da gestação. No estudo de Manzanilla e colaboradores (2008), títulos mais altos de VDRL na mãe foram associados a pesos mais baixos ao nascer em RNs com SC, sugerindo que resposta inflamatória no sistema vascular da placenta poderia resultar em irrigação efetiva reduzida, explicando, em parte, o baixo ganho de peso dos RNs durante a gravidez.

1.6 Tratamento da sífilis congênita

No Brasil, segundo o PCDT 2022, para crianças com sífilis congênita que apresentem neurosífilis, a benzilpenicilina cristalina é o medicamento de escolha com internação hospitalar obrigatória, e, na ausência de neurosífilis, o medicamento de escolha é benzilpenicilina procaína ou benzilpenicilina potássica (cristalina). A Benzilpenicilina benzatina é a opção terapêutica restrita às crianças que apresentem exame físico normal, exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento, quando nascidas de mães não tratadas ou tratadas inadequadamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Esquema terapêutico na sífilis congênita

Condição	Antibiótico	Via	Dose	Dias
SC ¹ com Neurosífilis	Benzilpenicilina potássica (cristalina) ²	Endovenosa	50.000UI/Kg 12/12h (<1 semana de vida) ou 8/8h (>1 semana de vida)	10 dias
SC sintomático sem Neurosífilis	Benzilpenicilina procaína	Intramuscular	50.000UI/Kg 1x ao dia	10 dias
	Benzilpenicilina potássica (cristalina) ²	Endovenosa	50.000UI/Kg 12/12h (<1 semana de vida) ou 8/8h (>1 semana de vida)	10 dias
SC assintomático e teste não treponêmico não reagente	Benzilpenicilina benzatina	Intramuscular	50.000UI/Kg	Dose única
Criança exposta (mãe adequadamente tratada)	Sem recomendação	-	-	-

1- SC= Sífilis Congênita

2- Para o tratamento com benzilpenicilina cristalina deve haver internação hospitalar

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas 2022 (PCDT)(BRASIL, 2022)

1.7 Acometimento renal na sífilis

Embora o acometimento renal não seja uma característica comum da doença, alguns estudos de caso relatam ocorrência de nefropatias, sendo mais comum as alterações glomerulares, destacando a importância da triagem para sífilis em toda investigação de pacientes com doença renal, para o correto tratamento da doença (SOEHARDY *et al.*, 2006; VIECELLI *et al.*, 2014; ROH *et al.*, 2015; FERNANDES *et al.*, 2017; NOUTONG *et al.*, 2017; TOGNETTI *et al.*, 2018; INAYAT *et al.*, 2020).

Em estudo de Weathers e colaboradores (2020), investigou-se a sífilis em pacientes com insuficiência renal terminal nos Estados Unidos, obtendo-se um valor de incidência três vezes maior (53,84 por 100.000 habitantes) em pacientes com diálise quando comparada com a população em geral (14,9 por 100.000 habitantes), entretanto, não foi esclarecido se o motivo desta diferença está ou não associada a alteração renal.

O envolvimento renal na sífilis é mais relatado em seu estágio secundário, muito embora haja relatos de sua ocorrência em caso de sífilis terciária (CARVALHO; SLONGO; SOBRAL, 2007) e congênita (GARCIA *et al.*, 2021).

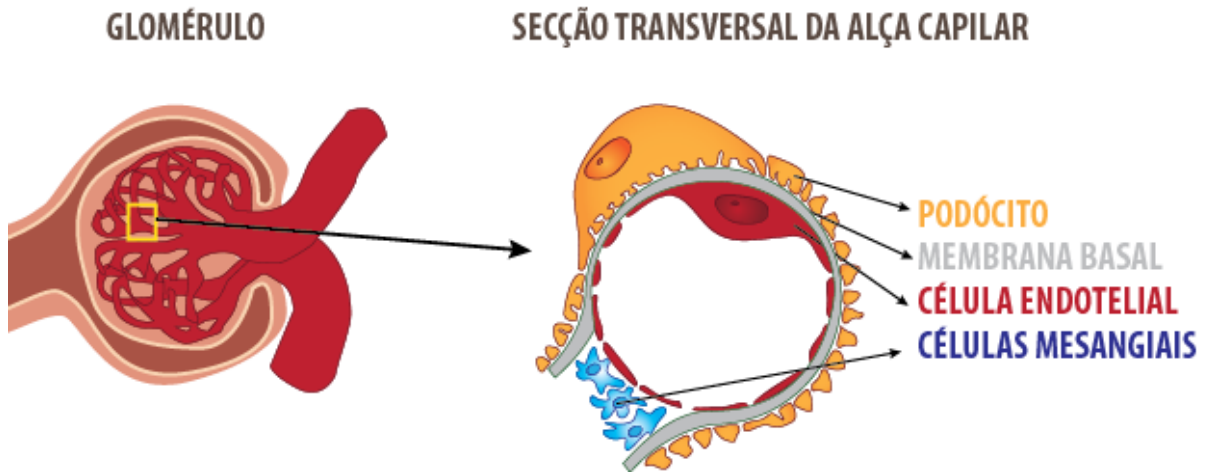
1.7.1 Mecanismo fisiopatológico da alteração glomerular na sífilis

O glomérulo permite a produção de urina graças a ultrafiltração do sangue através de uma estrutura denominada barreira glomerular, a qual é uma estrutura funcional, impermeável aos elementos figurados do sangue, grandes moléculas como lipídios e proteínas cuja massa molecular é igual ou superior à da albumina (66.458 daltons) (DEMBELE *et al.*, 2021).

1.7.1.1 Barreira de Filtração glomerular

A barreira de filtração glomerular é composta por três camadas: células endoteliais glomerulares, membrana basal glomerular e podócitos. É uma estrutura complexa, onde alterações em cada camada tem importantes consequências biofísicas para as camadas adjacentes (SALMON; NEAL; HARPER, 2009) (Figura 6).

Figura 6 – Representação do glomérulo e secção transversal da alça capilar, demonstrando a barreira de filtração glomerular



Nota: Representação do glomérulo renal normal demonstrando a barreira de filtração glomerular composta por três camadas: células endoteliais glomerulares, membrana basal glomerular e podócitos. É uma estrutura complexa, onde alterações em cada camada tem importantes consequências biofísicas para as camadas adjacentes. Fonte: Autoria própria.

As células endoteliais são dotadas de fenestrações que se reorganizam por movimento do citoesqueleto de actina. Também possuem glicocálice em sua superfície. Juntas, estas estruturas auxiliam na permeabilidade à água e solutos de baixa massa molecular, devido às interações estéricas e hidrodinâmicas, impedindo o transporte difusivo e convectivo das macromoléculas através do glicocálice (BERG *et al.*, 2019).

A membrana basal glomerular é uma estrutura matricial composta por redes de colágeno tipo IV e rede laminina, às quais proteoglicanos estão associados, presumivelmente formando uma estrutura densa que impede a passagem de macromoléculas (FISSELL; MINER, 2018; DEMBELE *et al.*, 2021;).

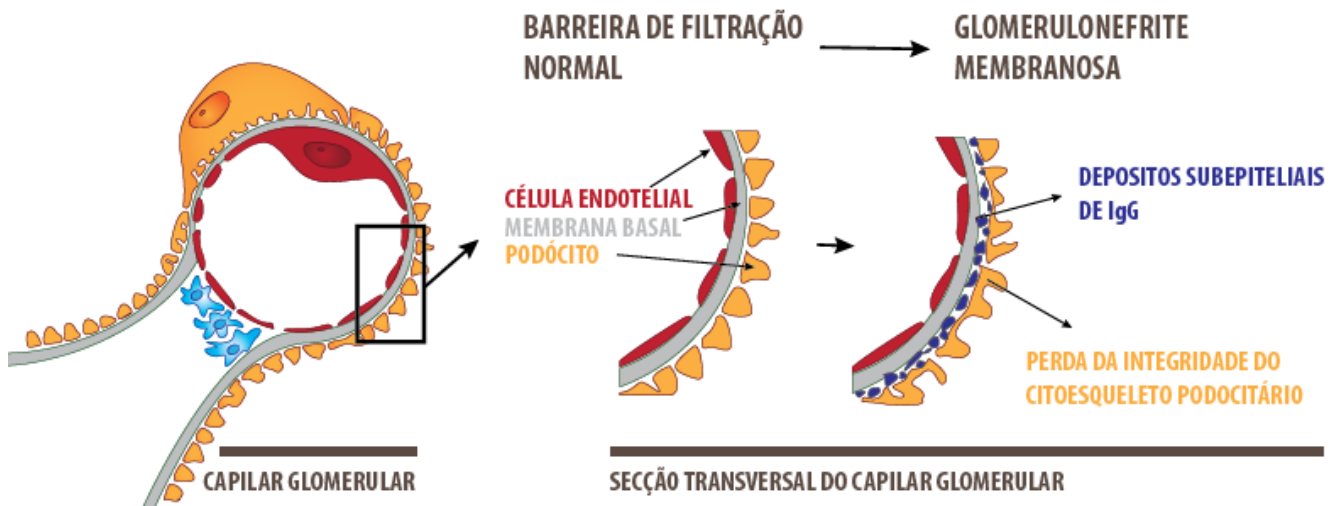
Os podócitos são células epiteliais viscerais que formam uma malha, deixando pequenos espaços denominados diafragmas de fenda, cuja integridade é assegurada por uma rede complexa de proteínas transmembranares como podocina e nefrina (DEMBELE *et al.*, 2021).

Os podócitos sofrem estímulos gerados por processos patológicos e estresses, adaptando-se para manter a homeostase. Em caso de estresse excessivo podem ocorrer alterações biológicas complexas como perda de integridade do citoesqueleto, alterações nas proteínas do diafragma em fenda e desregulação do metabolismo celular, resultando em proteinúria e, ocasionalmente, descolamento celular da membrana basal (NAGATA, 2016).

1.7.1.2 Alterações glomerulares sífilíticas

Na sífilis, o envolvimento renal pode variar de proteinúria transitória leve a complicações mais graves, como síndrome nefrótica ou nefrite (KIM *et al.*, 2017). Alguns trabalhos apresentaram casos de glomerulonefrite membranosa em portadores de sífilis congênita e secundária, sugerindo como patogênese a deposição de imunocomplexo à membrada basal dos glomérulos, assim como em antígenos da membrana de podócitos, com subsequente deposição de imunocomplexo subepitelial (Figura 7), gerando reação inflamatória e danos à função glomerular. Isso é mediado pela cascata de complemento, leucócitos polimorfonucleares, sistema de coagulação e provavelmente outros mecanismos (CAM *et al.*, 2004; WIKONKÁL *et al.*, 2015; NOUTONG *et al.*, 2017; TOGNETTI; CINOTTI *et al.*, 2018).

Figura 7 – Representação da secção transversal do capilar glomerular, demonstrando a barreira de filtração em situação normal e na glomerulonefrite membranosa por depósito de IgG.



Nota: Representação do glomérulo renal normal e na glomerulonefrite membranosa sífilítica, sugerindo como patogênese a deposição de imunocomplexo à membrada basal dos glomérulos, assim como em antígenos da membrana de podócitos, com subsequente deposição de imunocomplexo subepitelial, gerando reação inflamatória e danos à função glomerular. Isso é mediado pela cascata de complemento, leucócitos polimorfonucleares, sistema de coagulação e provavelmente outros mecanismos. Fonte: Autoria própria.

A sífilis adquirida durante a vida intra-uterina, por estar presente por semanas ou meses antes do diagnóstico, pode ocasionar o desenvolvimento da glomerulonefrite por imunocomplexos dependendo do grau de exposição ao antígeno e resposta de anticorpos, sendo interessante especular que, no recém-nascido, a IgG materna transmitida através da barreira placentária pode participar da formação de imunocomplexos. Além disso, exposição prolongada ao agente pode resultar em grave lesões glomerulares e danos irreversíveis (WIGGELINKHUIZEN *et al.*, 1973; KIM *et al.*, 2017).

As investigações imunohistopatológicas da nefropatia sífilítica demonstram um

padrão de biópsias renais com achados de deposição glomerulares de IgG, de proteína C3 do sistema complemento, aumento da matriz mesangial, com espessamento de alças capilares e presença de células. A microscopia eletrônica apresenta comumente depósitos subepiteliais (VIECELLI *et al.*, 2014; NOUTONG *et al.*, 2017; INAYAT *et al.*, 2020). Embora estes achados sejam comuns, a glomerulonefrite pode cursar sem evidência de alterações estruturais à microscopia de luz, mas com deposições granulares de imunoglobulinas à microscopia de imunofluorescência, caracterizando glomerulonefrite em estágio inicial (VAN HERWERDEN *et al.*, 2019; CHAN *et al.*, 2020;).

Ainda que a marcação para depósitos glomerulares de IgG e C3 se destaquem na análise por imunofluorescência de biópsias renais de nefropatias sifilíticas (VIECELLI *et al.*, 2014; NOUTONG *et al.*, 2017; SCIAUDONE; RUTSTEIN; FAREL, 2019; INAYAT *et al.*, 2020), ocasionalmente o painel de marcações pode ser amplo, com marcações para IgA, IgM, frações de complemento C1q, além de cadeias leves kappa e lambda conhecido como padrão *full house* (KHWAJA, 2012; COOK; GOMPELS, 2020;), similar aos achados em nefrite lúpica. Em estudo de Wanderley e colaboradores (2021), 3 de 10 pacientes sifilíticos avaliados com nefropatia membranosa apresentaram padrão *full house* em achados de imunofluorescência.

Poucos estudos relatam a remissão espontânea da proteinúria causada pela glomerulonefrite membranosa sifilítica (ROH *et al.*, 2015), sendo mais comum a rápida melhora da função renal após antibioticoterapia adequada (SATOSKAR *et al.*, 2010; HANDOKO *et al.*, 2013; ARAÚJO *et al.*, 2015; FERNANDES *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2017; ERLIJ; SEPÚLVEDA, 2020). Imunossupressores comumente utilizados no tratamento da glomerulonefrite membranosa idiopática poderiam resultar em avanço do estágio da sífilis por suprimir o sistema imunológico (KAYNAR *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2017).

A glomerulonefrite membranosa é uma das principais causas de síndrome nefrótica, em geral. Esta síndrome pode ter causas primárias ou secundárias, apresentando apenas 25% de causas secundárias, sendo a sífilis listada como uma delas. As principais manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome nefrótica são edema, hipoalbuminemia, hipertensão, dislipidemia e proteinúria acima de 3,0 a 3,5g em 24 horas (POLITANO; COLBERT; HAMIDUZZAMAN, 2020; PAMPOLS; HERRERA; COLOMA, 2021). Há poucos relatos de casos de sífilis cursando unicamente com síndrome nefrótica, sendo mais comum relatos desta nefropatia somada a outras manifestações clínicas, caracterizando uma doença sistêmica, tais quais: alteração ocular (BELLOMO *et al.*, 2008), vasculite leucocitoclástica (CAM *et al.*, 2004), sífilis gástrica (FERNANDES *et al.*, 2017; ROH *et al.*, 2015), sífilis intestinal (GOOSKENS *et al.*, 2008), artralgia (PAMPOLS; HERRERA; COLOMA, 2021), alterações hepáticas

(ISHIWATARI *et al.*, 2015; MAKKER; BAJANTRI; NAYUDU, 2016; TATU *et al.*, 2013; YOSHIKAWA *et al.*, 2014), sendo as erupções maculopapulares as mais relatadas (CHAN *et al.*, 2020; CARVALHO; SLONGO; SOBRAL, 2007; KOENIG *et al.*, 2005; LUWAWU *et al.*, 2014; HERWERDEN *et al.*, 2019).

1.7.2 Outras alterações renais

Diversas alterações glomerulares já foram descritas na sífilis como glomeruloesclerose segmentar e focal (HARTLEY *et al.*, 2014), glomerulopatia por lesão mínima (STUBANUS *et al.*, 2007), glomerulonefrite rapidamente progressiva (SIDDIQUI; SUMBLY; ABRUDESCU, 2021), glomerulonefrite pós-infecciosa com predomínio de depósitos de IgA (OROZCO *et al.*, 2019). Poucas nefropatias sífilíticas relatadas não envolvem diretamente o glomérulo, como é o caso da nefrite túbulointersticial (CHEN *et al.*, 2005; ZHOU *et al.*, 2013) (Tabela 2).

As nefropatias relacionadas à sífilis com vaga sintomatologia clínica, podem se confundir às manifestações renais de outras doenças sistêmicas (INAYAT *et al.*, 2020).

O acometimento renal pode ter causa indireta, como é o caso da injúria renal aguda (IRA) associada à rabdomiólise na sífilis (ESTÉVEZ, 2006; NELSON; BLACERI; BIEDERMAN, 2016) e presença de massa renal (CARVALHO; SLONGO; SOBRAL, 2007).

Tabela 2 - Resumo das alterações renais sífilíticas relatadas na literatura

Localização da alteração	Especificação da alteração	Referência
Alterações glomerulares	Glomerulonefrite membranosa	(SATOSKAR <i>et al.</i> , 2010)
	Glomeruloesclerose segmentar	(BANI-HANI <i>et al.</i> , 2010)
	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	(SIDDIQUI; SUMBLY; ABRUDESCU, 2021)
	Glomerulopatia de alteração mínima	(STUBANUS <i>et al.</i> , 2007)
Alterações tubulointersticiais	Glomérulonefrite pos-infecciosa com predomínio de depósitos de IgA	(OROZCO <i>et al.</i> , 2019)
	Nefrite intersticial	(CHEN <i>et al.</i> , 2005); (ARAÚJO <i>et al.</i> , 2015)
Alterações mistas	Glomerulonefrite e atrofia tubular	(NOUTONG <i>et al.</i> , 2017)
Outras alterações/associações	Massa renal	(CARVALHO; SLONGO; SOBRAL, 2007)
	Injúria renal aguda associada a rabdomiólise	(ESTÉVEZ, 2006; NELSON; BLACERI; BIEDERMAN, 2016)

Fonte: Autoria própria

1.7.3 Alterações renais na sífilis congênita

Na literatura, o acometimento renal também tem sido reportado na sífilis congênita desde meados do século XX, havendo relatos antes de 1939 (KAPLAN *et al.*, 1972).

A síndrome nefrótica tem sido descrita na sífilis congênita, alguns com análise histológica, com achados comuns de espessamento de membrana basal devido a deposição de IgG (KAPLAN *et al.*, 1972; SUSKIND; WINKELSTEIN; SPEAR, 1973), similar aos achados na glomerulonefrite da sífilis secundária. Apenas um caso de glomerulopatia membranosa com depósitos de anticorpos padrão *full-house*, similar ao achado em nefrite lúpica, foi relatado (FAURE *et al.*, 2022).

Esta síndrome, quando congênita, apresenta-se na faixa etária de 0 a 3 meses de vida, podendo ser associada a infecções como a toxoplasmose ou infecções virais, acontecendo também em decorrência de defeitos genéticos nas proteínas estruturais que formam a barreira de filtração glomerular (WANG; MAO, 2016; DOWNIE *et al.*, 2017).

No relato de caso de Yun Hee Kim e colaboradores (2017) foi enfatizada a importância do rastreamento de sífilis congênita na síndrome nefrótica congênita para o seu adequado tratamento. Neste caso, um lactente de 2 meses do sexo masculino foi internado em um hospital apresentando unicamente hematúria macroscópica e edema generalizado, sendo diagnosticado com síndrome nefrótica após exames médicos e laboratoriais. Posteriormente, constatou-se VDRL reativo no título 1:16, caracterizando caso de sífilis congênita. Após a adequada antibioticoterapia, houve remissão da proteinúria e hematúria, indicando que a síndrome nefrótica apresentada foi secundária a sífilis congênita.

Em estudo de coorte de Garcia e colaboradores (2021), entre 61 recém-nascidos com sífilis congênita acompanhados, 4 (6,5%) tiveram persistência de distúrbios renais, apresentando síndrome nefrótica, dois dos quais expressaram proteinúria massiva, e os outros dois com leve proteinúria e hematúria, destacando a importância da análise sorológica materna e infantil adequada para o diagnóstico e tratamento precoces.

1.8 Biomarcadores tradicionais de função renal

1.8.1 Creatinina

A creatinina é uma molécula pequena, com massa molar de 113 g/mol, com alta solubilidade em água. É um subproduto do metabolismo muscular, sendo eliminada do plasma quase exclusivamente por filtração glomerular com secreção ativa mínima pelos túbulos renais, sendo um biomarcador comumente utilizado para estimar a taxa de filtração glomerular (KRZYZANSKI *et al.*, 2021).

A ultrafiltração glomerular do plasma se inicia por volta da 10 semana de gestação, aumentando conforme a idade gestacional até o final da nefrogênese, a qual é alcançada em 35-36 semanas de gestação. Embora a nefrogênese finalize antes do nascimento a termo, o rim continua a amadurecer do ponto de vista funcional quanto anatômico, através do aumento da área de filtração, crescimento capilar, características do fluxo sanguíneo e maturação de células tubulares. Dessa forma, em neonatos, a creatinina sérica muda dinamicamente durante as primeiras semanas de vida (IACOBELLI; GUIGNARD, 2021).

1.8.1.1 Creatinina como marcador na lesão renal aguda

A creatinina, associada à medida de diurese, é o marcador utilizado para a avaliação de injúria renal aguda (IRA). A IRA se trata da redução súbita da função renal, podendo causar desde discretas alterações em marcadores bioquímicos até a falência renal. Trata-se de uma condição grave, de etiologia multifatorial e com mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes submetidos à diálise (CLETO-YAMANE *et al.*, 2019).

Sabe-se, entretanto, que a creatinina sérica é um marcador tardio de comprometimento renal. A concentração de creatinina pode não se alterar até que tenha havido perda de 25% a 50% da função renal. Somado a isso, outros fatores influenciam de forma substancial seus valores, como métodos de aferição, uso de medicamentos, massa corpórea, e o próprio volume de distribuição alterado em pacientes críticos (FREIRE *et al.*, 2010).

1.8.2 Proteinúria e Albuminúria

A proteinúria é consequência da passagem transglomerular anormal de proteínas devido ao aumento da permeabilidade da parede capilar glomerular e sua subsequente reabsorção prejudicada pelas células epiteliais dos túbulos proximais. O aumento de proteínas

no lúmen tubular leva à saturação do mecanismo reabsortivo pelas células tubulares e, na condição mais grave seu dano tóxico favorece o aumento da excreção urinária de todas as proteínas, inclusive proteínas de baixo peso molecular que são completamente reabsorvidas em condições fisiológicas (D'AMICO; BAZZI, 2003).

A avaliação de proteinúria é importante na estratégia de diagnóstico quando há suspeita de doença glomerular, como presença de edema, baixa albumina sérica, suspeita de síndrome nefrótica congênita (HAMEL *et al.*, 2017).

A proteinúria neonatal pode ser decorrente de causas genéticas, imunomediadas, anomalias estruturais ou infecções. A sua gravidade varia de acordo com a etiologia e determina a apresentação clínica no neonato. A excreção normal de proteínas em um recém-nascido a termo é 68 - 309 mg/m²/24 horas (JOSEPH; GATTINENI, 2016).

Embora os valores normais da razão proteína/creatina urinária estejam bem estabelecidos em adultos e crianças (504mg/g e 203mg/g, respectivamente), para neonatos ainda não há um consenso, visto que essa população além de possuir imaturidade fisiológica dos túbulos renais, com reabsorção reduzida, levando à perda urinária de proteínas de baixo peso molecular, também tem a dosagem de creatinina influenciada pelos valores da creatinina da mãe logo nas primeiras 24 horas. Em estudo de Hamel e colaboradores (2017), foi estabelecido o limite superior para razão proteinúria/creatinina em neonatos a termo de 1431 mg/g e a razão albuminúria/creatinina foi de 746 mg/g, reduzindo para 301mg/g no terceiro dia de vida.

1.9 Marcadores não convencionais de alteração renal

1.9.1 MCP-1

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) é membro de família de quimiocinas, as quais podem ser agrupadas em duas principais famílias funcionais: inflamatória e homeostática. A principal função de MCP-1 é regular o tráfego de células inflamatórias e controlar o recrutamento de leucócitos na inflamação e injúria tecidual (HALLER *et al.*, 2016).

MCP-1 é produzida por células renais mesangiais, células endoteliais, células tubulares e monócitos em resposta aos depósitos de imunocomplexos e mediadores inflamatórios (HALLER *et al.*, 2016; LEE; SONG, 2017).

A inflamação pode desempenhar um papel crítico no início e progressão de fibrose renal. Na lesão renal aguda, a isquemia renal transitória pode desencadear respostas semelhantes às das doenças renais crônicas, incluindo aumento da liberação de citocinas,

infiltração de células inflamatórias, transformação epitelial para mesenquimal e ativação de fibroblastos (LV; BOOZ; WANG; FAN *et al.*, 2018).

Os níveis de MCP-1 urinários estão significativamente elevados em pacientes com síndrome nefrótica e lesões túbulo intersticiais, havendo correlação com níveis de albuminúria (GONZÁLEZ *et al.*, 2011).

Muito embora o MCP-1 esteja mais bem relacionado a lesões tubulares, anormalidades nesta proteína têm sido relacionadas a podocitopatias (TARABRA *et al.*, 2009). Em estudo de Tarabra e colaboradores (2009), foi demonstrado que culturas de podócitos humanos expressam constitutivamente o CC chemokine receptor 2 (CCR2), receptor de MCP-1, e que exposição de podócitos ao MCP-1 induz a regulação negativa de nefrina.

Em meta-análise de Lee e colaboradores (2017), envolvendo 399 pacientes com nefrite lúpica e 130 amostras-controle, revelou que o nível de MCP-1 foi significativamente maior em pacientes com nefrite lúpica ativa do que em amostras controle ou em pacientes com nefrite lúpica inativa, sugerindo que este marcador pode ser utilizado para diferenciar estágios de nefrite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com envolvimento renal.

Diversos estudos apontam a participação de MCP-1 na progressão de doenças renais, tanto tubulares quanto glomerulares. Além de ter sido relacionado à nefropatia membranosa, também já foi detectado e descrito em nefropatia por IgA, glomérulo esclerose e nefropatia diabética (HALLER *et al.*, 2016).

A nefropatia sífilítica, embora multifacetada, com relatos de casos diversos como glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite rapidamente progressiva, glomerulonefrite pós-infecciosa com predomínio de depósitos de IgA, nefrite túbulo intersticial, há predomínio de alterações glomerulares, e, em alguns casos, pode haver similaridade com os achados da nefrite lúpica em se tratando de depósitos glomerulares de padrão *full-house* (SATOSKAR *et al.*, 2010; ARAÚJO *et al.*, 2015; OROZCO GUILLÉN *et al.*, 2019; SIDDIQUI; SUMBLY; ABRUDESCU, 2021; WANDERLEY *et al.*, 2021).

1.9.2 Nefrina

A nefrina é uma proteína transmembrana associada aos podócitos e desempenha papel-chave na manutenção da estrutura e integridade funcional da barreira de filtração do rim.

A nefrina localiza-se no diafragma de fenda dos processos do pé do podócito, favorecendo a junção intercelular pela interação com outras proteínas nefrinas dentro e fora da célula, impedindo a filtração de grandes moléculas no espaço urinário. Lesões podocitárias

também podem resultar em alterações na nefrina que podem levar a mudanças na estrutura de actina dos processos do pé do podócito. Os eventos de sinalização pela qual a nefrina afeta a montagem e polimerização dos complexos de actina na membrana celular ainda não foram completamente elucidados (GARG, 2018).

A eliminação urinária de nefrina tem sido relatada em doenças glomerulares como nefropatia diabética, nefropatia membranosa e nefropatia por IgA em seus estágios iniciais com níveis urinários significativamente aumentados e bem correlacionados com os parâmetros renais como taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), proteinúria e podocitúria (AKANKWASA *et al.*, 2018).

Estudos com avaliação de nefrina na urina de crianças com alterações glomerulares sugerem que a sua expressão pode ser usada como marcador e o aumento de seus níveis na urina pode ser potencialmente igual a uma lesão precoce do podócito (WANG *et al.*, 2015). Em neonatos, os estudos ainda são incipientes. O primeiro e único estudo, até então, de nefrina urinária nesse grupo, foi realizado por Chen e colaboradores (2019), apresentando uma significativa associação da nefrina urinária com lesão e maturação glomerular, demonstrando também significativa associação com injúria renal aguda e mortalidade em unidade de tratamento intensivo neonatal.

A injúria renal aguda (IRA) é uma condição de difícil diagnóstico em neonatos devido a uma grande divergência na triagem de lesão renal aguda com avaliações de creatinina sérica e débito urinário. Ao nascimento, ocorre adaptação renal, com variação do número de néfrons de 300.000 a 1,8 milhão por rim atribuída a fatores genéticos e ambientais fetais. A taxa de filtração glomerular aumenta de cerca de 5 para 40mL/min/1,73m² ainda na primeira semana de vida, chegando ao nível adulto de 120mL/min/1,73 m² aos dois anos de idade (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017).

Atualmente a definição de KDIGO modificada para avaliação neonatal é a mais indicada, esta definição parte de aferições de creatinina sérica afim de verificar o aumento dos seus níveis. Também é utilizado o débito urinário (STARR *et al.*, 2021). O prognóstico da IRA em neonatos está relacionado a etiologia e a idade gestacional. Apesar do tratamento adequado, a IRA aumenta o risco do desenvolvimento da doença renal crônica e, além disso, em torno de 25-50% dos neonatos com IRA vêm a óbito (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017).

Nesse cenário, considerando as apresentações da nefropatia sífilítica similares aos casos nos quais o MCP-1 e Nefrina têm sido avaliados, e considerando ainda o contexto da dificuldade de avaliação renal de RNs quer seja pela interferência da creatinina da mãe nos

exames laboratoriais durante as primeiras 24h de vida, ou pelo espólio causado por estas dosagens seriadas no soro e até mesmo a alteração tardia da creatinina quanto ao comprometimento renal, entende-se que estes marcadores podem vir a ser úteis na análise da extensão e atividade da nefropatia sífilítica, além de ser um método não invasivo e adaptável à rotina de acompanhamento e avaliação renal. Ressalta-se ainda a importância da interpretação dos títulos de VDRL em conjunto com os biomarcadores de função renal em RNs com SC, visto que este é o teste não treponêmico mais utilizado no país para auxiliar o diagnóstico, bem como acompanhar a resposta ao tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar biomarcadores tradicionais e inovadores de função renal em recém-nascidos (RNs) com sífilis congênita (SC) e correlacionar com títulos de VDRL.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil antropométrico, clínico e laboratorial dos RNs do grupo SC e do grupo controle;
- Descrever perfil das mães dos RNs em estudo quanto aos dados sociodemográficos e realização do pré-natal;
- Avaliar biomarcadores tradicionais (proteinúria/Cr, albuminúria/Cr) e biomarcadores inovadores (uMCP-1 e uNefrina) de função renal em RNs do grupo SC e comparar com o grupo controle;
- Avaliar correlação dos biomarcadores Proteinúria/Cr (PCR), Albuminúria/Cr (ACR), uMCP-1 e uNefrina entre si e com os títulos de VDRL nos RNs do grupo SC;

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da MEAC, sob CAAE: 36466620.3.0000.5050 e número do parecer: 4.246.805. O Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi aplicado aos responsáveis dos recém-nascidos que participaram da pesquisa (Apêndice A).

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, analítico e descritivo realizado no período de setembro 2020 a setembro de 2022.

3.3 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Alojamento Conjunto 1 e 2 (AC1 e AC2, respectivamente) da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), a qual é vinculada à Universidade Federal do Ceará (UFC) e administrada pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserrh).

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH) e no Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LPNDT) que estão localizados no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da UFC.

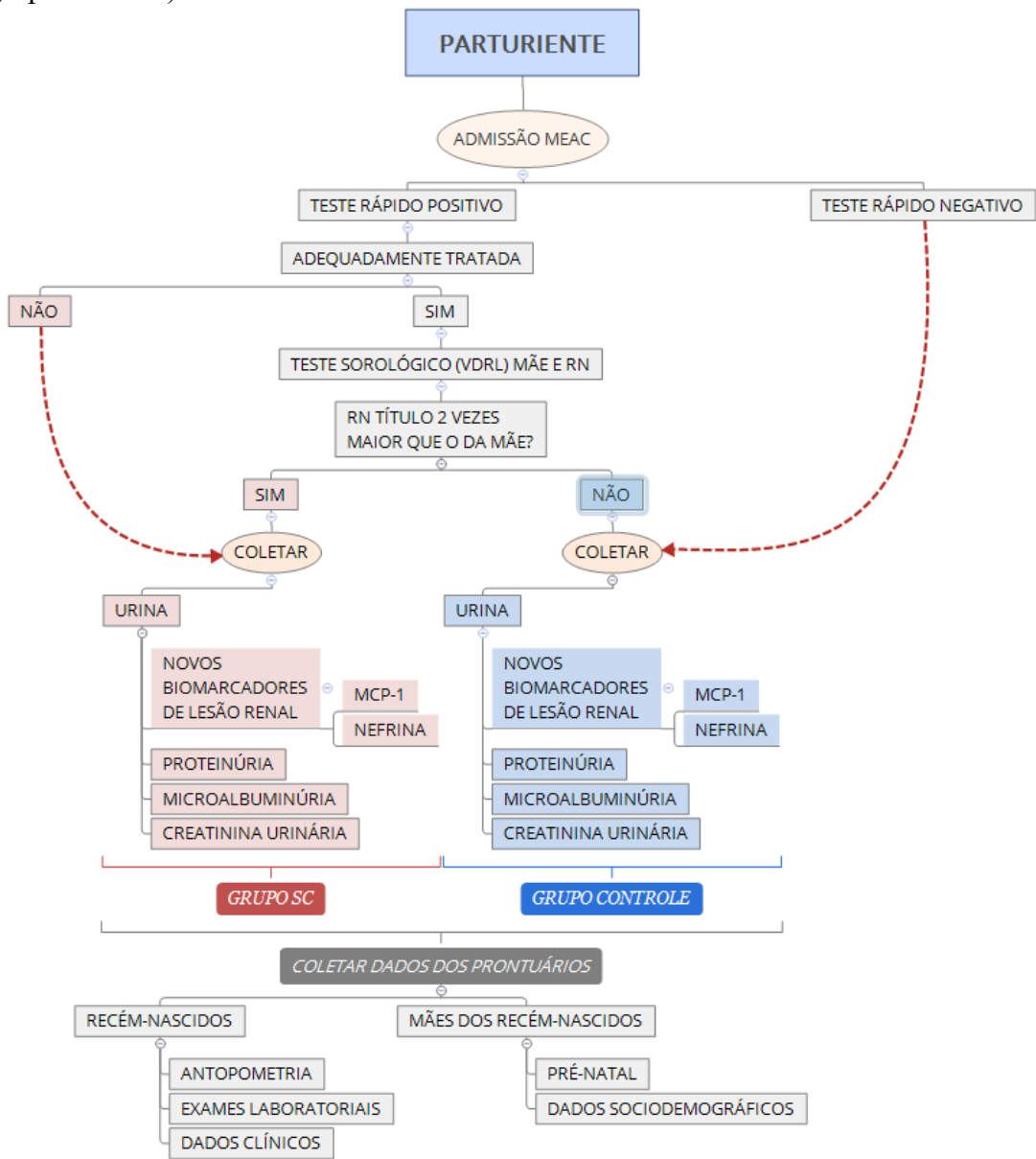
3.4 Casuística

Participaram do estudo 77 recém-nascidos, dentre eles, 52 com diagnóstico de sífilis congênita (SC) e 25 sem a doença. O diagnóstico de SC e notificação epidemiológica foi feito pela Maternidade Assis Chateaubriand (MEAC) segundo os critérios recomendados pelo Ministério da Saúde no PCDT 2022, o qual define que é tratado como SC o recém-nascido de mãe com teste rápido positivo que não foi tratada ou teve tratamento não adequado. Nenhum exame adicional foi realizado nesta pesquisa com fins diagnósticos.

O teste rápido usado para a triagem das mães foi o Sífilis Bio, da Bioclin, utilizando amostra de sangue total. O teste consiste em um ensaio imunocromatográfico para detecção de anticorpos totais anti-*Treponema pallidum*.

Para os casos em que o teste rápido foi positivo e a mãe foi tratada, realizou-se o teste VDRL para o RN e mãe, sendo a titulação da amostra do RN maior em duas diluições, configurou-se SC. Foi definido como grupo SC os RNs com SC e, como grupo controle, os RNs nascidos de mães adequadamente tratadas e que os títulos de VDRL não fossem pelo menos duas diluições maiores que os das mães, além disso foram incluídos no grupo controle RNs cujas mães apresentaram teste rápido negativo na admissão da MEAC (Figura 8).

Figura 8 - Fluxograma de definição de grupo com sífilis congênita (grupo SC) e grupo sem SC (grupo controle).



Fonte: Autoria própria

3.4.1 Critérios de inclusão

RNs com diagnóstico de SC segundo critérios do ministério da saúde adotados pela da MEAC (BRASIL, 2020).

3.4.2 Critérios de exclusão

RNs com doenças renais, coinfectados com HIV, mal formação renal, com dados insuficientes no prontuário e amostras de urina com volume escasso.

3.4.3 Grupo Controle

Foram incluídos no grupo controle RNs nascidos de mães com teste rápido negativo na admissão da MEAC ou de mães teste rápido positivo devido a cicatriz sorológica (possui antecedente de sífilis, mas foi adequadamente tratada). Foram excluídos do grupo controle RNs com doenças renais, coinfectados, mal formação renal, dados insuficientes no prontuário e amostras de urina com volume escasso.

3.5 Coleta de amostras biológicas e dados

3.5.1 Coleta de amostras biológicas

Após a assinatura do TCLE por parte dos pais ou responsáveis pelo RN, prosseguiu-se com a coleta das amostras.

A amostra utilizada para a pesquisa foi a urina, a qual foi coletada por técnicos de enfermagem da MEAC. A urina foi coletada especificamente para a pesquisa, em volume variável de 0,5mL a 4mL, por meio de sacos coletores infantil unissex. As amostras de urina foram aliquotadas em 1 a 3 microtubos apropriados conforme volume de urina obtido, identificadas e armazenadas a -80°C até o dia da quantificação dos biomarcadores.

3.5.2 Coleta de dados

Os dados clínicos, laboratoriais dos RNs, assim como os dados sociodemográficos e de pré-natal das mães foram obtidos a partir dos prontuários médicos, utilizando para isso um questionário pré-determinado (Apêndice B).

Foram selecionadas as seguintes variáveis neonatais:

- Sexo
- Peso de nascimento
- Idade gestacional
- Adequação do peso para a idade gestacional
- Escore de Apgar
- Investigação diagnóstica da sífilis, incluindo o exame clínico (sinais e sintomas),
- Hemograma
- Exames bioquímicos: Proteína C reativa, bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta.
- Radiografia de ossos longos
- Análise de líquido (celularidade e bioquímica)
- Sorologias do recém-nascido (VDRL sérico e do líquido).
- Neurosífilis foi definida como a presença de VDRL positivo no líquido ou contagem de leucócitos no líquido > 25 células / mm^3 ou presença de hiperproteinorraquia $> 150\text{mg/dL}$

Foram selecionadas as seguintes variáveis maternas:

- Idade
- Estado civil
- Escolaridade
- Naturalidade
- Pré-natal
- Co-infecção com HIV
- Uso de drogas lícitas e ilícitas
- Sorologia para sífilis,
- Tipo de parto

3.6 Análise laboratorial

Foram mensurados os marcadores urinários convencionais utilizados para avaliação renal: proteinúria, albuminúria e creatinina urinária e foram quantificados marcadores de lesão renal MCP-1 e nefrina.

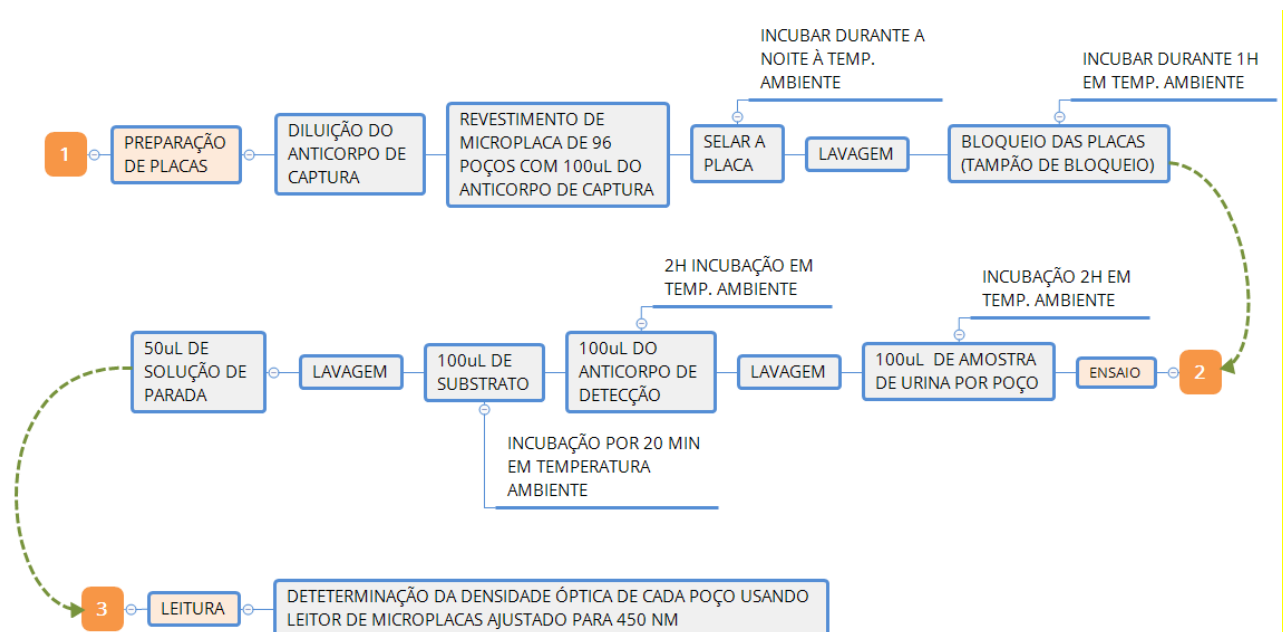
3.6.1 Quantificação de marcadores urinários convencionais

- Creatinina urinária: Determinada pela formação de um complexo de cor vermelha quando a creatinina reage com picrato em meio alcalino - reação de Jaffé automatizado (Cobas C 111, Roche®).
- Proteinúria: Determinada pelo método Vermelho de pirogalol (Sensiprot - Labtest®). Os resultados foram normalizados pela creatinina urinária.
- Albuminúria: Determinados pelo método de imunoturbidimetria automatizado (Cobas C 111, Roche®). Os resultados foram normalizados pela creatinina urinária.

3.6.2 Quantificação de MCP-1 e Nefrina urinária

Os biomarcadores MCP-1 e Nefrina foram quantificados utilizando kit de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da marca R&D Systems ® (R&D Systems, (MN, USA), seguindo o protocolo do próprio fabricante, cujas etapas estão ilustradas na figura 9.

Figura 9 – Fluxograma ELISA sanduíche para quantificação de MCP-1 e Nefrina



Nota: A figura representa o fluxograma da técnica ELISA para quantificação dos biomarcadores urinários MCP-1 e Nefrina dividido em 3 etapas: 1-preparação das placas, 2-ensaio e 3-leitura.

Fonte: Autoria própria

A reação enzimática alterou a cor dos poços com intensidade proporcional a sua atividade, a qual foi avaliada por um espectrofotômetro a 450 nm. O aumento dos valores de absorbância é diretamente proporcional à concentração dos biomarcadores dosados.

3.7 Análise Estatística

Os dados coletados foram armazenados e organizados em planilhas usando o programa Microsoft Excel (2016). Depois os dados foram transferidos e analisados usando o software SPSS (Chicago, IL, EUA), versão 23 para MACOSX. As variáveis qualitativas ou nominais foram expressas como contagem absoluta e frequência relativa através de porcentagens, sendo comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. Variáveis quantitativas foram inicialmente testadas quanto a normalidade dos dados nos diferentes grupos. Depois foram realizados testes de normalidade usando o teste do Shapiro Wilk. Dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão, e dados não normais como mediana e amplitude interquartil. Foram usados testes t de Student ou Mann-Whitney para comparação entre dois grupos. Foi realizado teste de correlação de Pearson entre as variáveis VDRL, proteinúria, albuminúria, MCP-1 e Nefrina. Todas as análises consideraram como significativo $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização do grupo de estudo

4.1.1 Parâmetros gerais dos Recém-nascidos (RNs)

O grupo de estudo consistiu em 77 RNs, dos quais 52 (67,53%) foram diagnosticados com SC (grupo SC) e 25 (32,46%) não apresentaram a doença (grupo controle). A maioria é do sexo masculino (n=52) e a idade gestacional mediana foi de 38 semanas e 3 dias, sendo 70 (90,90%) RNs a termo e 7 (9,10%) RNs prematuros. Apenas 10 (19,23%) RNs do grupo SC apresentaram sintomatologia, os demais 42 (80,77%) foram assintomáticos. As manifestações clínicas apresentadas foram: síndrome nefrótica, lesões cutâneas, ascite, hepatoesplenomegalia, icterícia e granuloma. A média geral do peso foi de 3165,8g ± 493,4, sendo 66 (85,71%) classificados como adequado para idade gestacional, 4 (5,2%) pequeno para idade gestacional e 7 (9,1%) grande para idade gestacional.

Quando comparados, os grupos SC e controle não apresentaram diferenças significantes em relação aos dados antropométricos, tais quais peso ($p=0,608$), estatura ($p=0,808$), perímetro cefálico ($p=0,151$) e perímetro torácico ($p=0,257$). Quanto aos exames clínicos, não houve diferença estatística entre a vitalidade dos grupos quando comparado o APGAR de 1 minuto e 5 minutos ($p=0,64$ e $p=0,98$, respectivamente), apresentando escore maior que sete em 76 (98,70%) dos RNs avaliados, com apenas um caso com pontuação menor que 7 em RN com sífilis congênita. A média de temperatura foi de 36,66 ± 0,23 °C, sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,571$). Apenas um RN do grupo SC apresentou malformação, caracterizado por genitália ambígua (Tabela 3).

Tabela 3 – Dados antropométricos e clínicos ao diagnóstico dos RNs com sífilis congênita (grupo SC) e os RNs sem sífilis congênita (grupo controle).

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Sexo			
Masculino	38 (73,07%)	14 (56,00%)	0,072
Feminino	14 (26,92%)	11 (43,00%)	
Idade Gestacional (IG)			
Semanas	38 (37 – 39)	39 (38 – 40)	0,267
Dias	3 (1 - 5)	2 (0 - 5)	0,265
Classificação quanto à IG			
Recém-nascido a termo	47 (90,38%)	23 (92,00%)	1
Recém-nascido pré-termo	5 (9,61%)	2 (8,00%)	

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Antropometria			
Peso (g)	3184,8 ± 525,2	3120 ± 414,4	0,608
Estatura (cm)	48,68 ± 2,56	48,52 ± 2,3	0,808
Perímetro cefálico (cm)	34,34 ± 1,48	33,8 ± 1,44	0,151
Perímetro Torácico (cm)	33 ± 2,3	32,5 ± 1,6	0,257
Achados Clínicos			
Sintomatologia			
Sintomático	10 (19,23%)	0 (0)	0,0255*
Assintomático	42(80,77%)	25(100%)	
APGAR			
1 minuto	8 (8 - 9)	8 (8 - 9)	0,64
5 minutos	9 (9 - 9)	9 (9 - 9)	0,984
Peso			
Baixo Peso ao nascer (<2500g)	5(9,61%)	0	
Adequado para a IG	43 (82,69%)	23 (92,00%)	0,633
Pequeno para a IG	3 (5,77%)	1 (4,00%)	
Grande para a IG	6 (11,53%)	1 (4,00%)	
Malformação			
Sim	1 (1,92%)	0 (0%)	1
Não	51 (98,07%)	25 (100%)	
Temperatura (°C)	36,66 ± 0,23	36,69 ± 0,23	0,571

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil ou média e desvio padrão.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor a partir de dados dos prontuários médicos.

*A diferença entre os grupos é estatisticamente significativa ao nível de $p < 0,05$

Quanto ao hemograma, ambos os grupos não apresentaram anemia. Além disso, não houve diferença estatística entre as variáveis do hemograma. Houve apenas um caso de plaquetopenia ($119.900/\text{mm}^3$) no grupo SC. O perfil bioquímico obtido por meio da Proteína C reativa, Bilirrubina total, Bilirrubina direta e Bilirrubina indireta também não apresentou diferença estatística quando comparado entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Achados laboratoriais ao diagnóstico dos RNs com SC (grupo SC) e os RNs sem sífilis (grupo controle). Dados quantitativos expressos como mediana e percentil ou média e desvio padrão.

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Exames Laboratoriais			
He (milhões/ mm^3)	5,36 ± 0,63	8,54 ± 13,68	0,1
Hb (g/dL)	18,54 ± 2,4	17,65 ± 2,08	0,185
Ht (%)	55,15 ± 6,6	51,17 ± 7,08	0,058
VCM (fL)	102,91 ± 4,16	100,69 ± 4,38	0,079

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Exames Laboratoriais			
HCM (pg)	35,02 ± 1,82	34,92 ± 2,33	0,866
CHCM(g/dL)	34,04 ± 1,15	32,69 ± 8,14	0,531
RDW (%)	15,47 ± 1,21	16,01 ± 1,94	0,319
Leucócitos (/mm ³)	18269,864 ± 5493,574	16555,533 ± 6155,837	0,306
Plaquetas (/mm ³)	267861,2 ± 69224,5	250966,7 ± 59379,5	0,397
Proteína C Reativa (mg/dL)	0,14 (0,08 - 0,37)	0,31 (0,22 - 1,4)	0,064
Bilirrubina total (mg/dL)	7,99 (4,77 - 9,76)	8,27 (6,1 - 9,13)	0,991
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,44 (0,37 - 0,57)	0,5 (0,43 - 0,67)	0,371
Bilirrubina indireta (mg/dL)	7,45 (4,28 - 9,32)	7,29 (5,43 - 8,46)	0,69

Abreviatura: He=contagem de hemácias; Hb=hemoglobina; Ht=hematócrito; VCM=Volume corpuscular médio; HCM=hemoglobina corpuscular média; CHCM=concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW=amplitude de distribuição das hemácias

Fonte: Elaborado pelo próprio autor a partir de dados dos prontuários médicos.

Quanto aos exames realizados apenas no grupo SC, a radiografia de ossos longos se apresentou normal em 25(100%) dos que foram avaliados nesse quesito, entretanto, apesar de não apresentar alteração em radiografia, um caso apresentou alteração no quadril identificada em manobra de Ortolani. A análise do Líquor cefalorraquidiano (LCR) foi realizada em 39(75%) de 52 casos de sífilis congênita, havendo apenas 1 (2.56%) VDRL líquido reagente. A média de proteína no líquido foi de 78.54 ± 23,81 mg/dL.

4.1.2 Perfil sociodemográfico das mães dos RNs do grupo SC e controle

As mães avaliadas (mães de RNs dos grupos SC e controle), apresentaram média de idade de 24 anos. Quanto ao município de origem, uma de Maranguape, uma de Pacatuba e as demais do município de Fortaleza. Quanto ao estado civil, 50 (64,93%) eram casadas ou possuíam união estável, 25(32,46%) eram solteiras.

Um total de 47 (61,03%) mães realizou parto normal. O perfil de antecedentes gestacionais revelou número médio de gestações igual a 2 e histórico de aborto para 16 (20,77%) mães. Três (3,89%) mães não fizeram pré-natal. A média de consultas foi de sete. Não foi verificada diferença estatística quanto a idade, estado civil, tipo de parto, antecedentes gestacionais, realização de pré-natal ou número de consultas entre mães de RNs SC e controle ($p < 0,05$). O teste qui-quadrado para independência mostrou que houve associação significativa entre títulos VDRL maiores ou iguais 1:4 e mães com sífilis, $X^2(1, N = 77) = 20.85, p < .00001$, assim como houve associação significativa, quanto ao uso de substâncias (álcool, tabaco,

entorpecentes) durante a gestação no grupo de mães de RNs do grupo SC, $X^2(1, N = 77) = 5.65$, $p = .0173$.

Quanto a ocupação profissional, de 77 (100%) mães apenas 30 (38,96%) estavam empregadas. Quanto a escolaridade, 30 (38,96%) mães possuíam o Ensino Fundamental, 42(54,54%) o Ensino Médio, 2 (2,59%) o ensino superior incompleto, 1 (1,29%) sem escolaridade. Não houve associação significativa quanto a escolaridade ($p=0.886$), e o *status* de ocupação profissional ($p=0.823$) em relação as mães de RNs SC e controle (Tabela 5).

Tabela 5 – Dados sociodemográficos e laboratoriais das mães dos RNs com sífilis congênita (grupo SC) e o RNs sem sífilis (grupo controle).

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Idade	23,4 ± 5,5	24,3 ± 4,7	0,516
Parto			0,407
Normal	37 (71,15%)	20 (80%)	
Cesário	15 (28,84%)	5 (20%)	
VDRL			<0,001*
Títulos até 1/2	13 (25%)	20 (80%)	
Título 1/4 ou maior	39 (75%)	5 (20%)	
Pré-natal			
Realizaram			1
Sim	49 (94,23%)	25 (100%)	
Não	3 (5,77%)	0 (0)	
Nº de consultas			0,538
≥6	36 (69,23%)	19 (76%)	
<6	16 (30,77%)	6 (24%)	
Antecedentes gestacionais			
≥2 gestações	38 (73,07%)	20 (80%)	0,596
≥1 aborto	11 (21,11%)	5 (20%)	0,874
Estado civil			0,569
Solteira	17 (32,69%)	8 (32%)	
Casada	4 (7,69%)	4 (16%)	
União Estável	29 (55,77%)	13 (52%)	
Sem informação	2 (3,85%)	0 (0)	
Escolaridade			0,886
Ensino Fundamental	20 (38,46%)	10 (4%)	
Ensino Médio	28 (53,84%)	14 (56%)	
Ensino Superior	1 (1,92%)	1 (4%)	
Sem escolaridade	1 (1,92%)	0 (0)	
Sem informação	2	0 (0)	

	SC (n=52)	Controle (n=25)	<i>p</i>
Ocupação profissional			0,823
Sim	16 (30,77%)	8 (32%)	
Não	36 (69,23%)	16 (64%)	
Sem informação	0 (0)	1 (4,00%)	
Uso de Álcool ou Tabaco ou Entorpecentes			0,0173*
Sim	14 (26%)	1 (4%)	
Não	38 (73,07%)	24 (96%)	

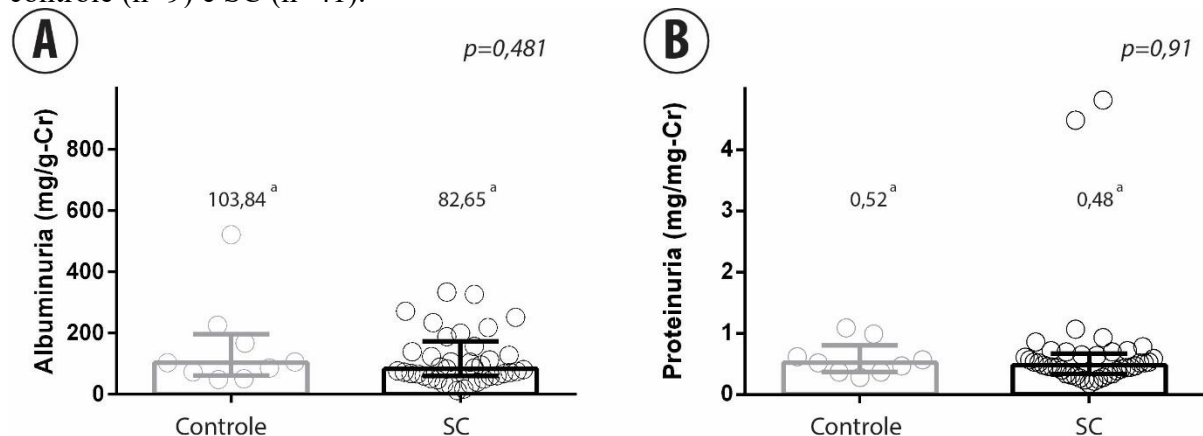
Dados quantitativos expressos como média e desvio padrão ou contagem e percentual. Fonte: Elaborado pelo próprio autor a partir de dados dos prontuários médicos.

*A diferença entre os grupos é estatisticamente significativa ao nível de $p < 0,05$

4.2 Exames laboratoriais: Marcadores clássicos de função renal e novos biomarcadores

Não houve significância estatística entre os grupos SC e controle quantos aos níveis dos biomarcadores de função renal albuminúria ($p=0,481$) (Figura 10-A), proteinúria ($p=0,91$) (Figura 10-B). As medianas e percentis 25 e 75 da dosagem de albuminúria foram de 103,84 (73,43 - 168,0) no grupo controle e 82,65 (60,48 - 157,27) no grupo SC, e da dosagem de proteinúria foram de 0,52 (0,37 - 0,62) para o grupo controle e 0,48 (0,34 - 0,65) para o grupo SC.

Figura 10: A - Dosagem da Albuminúria (mg/g-Cr) e B - Proteinúria (mg/mg-Cr) nos grupos controle (n=9) e SC (n=41).

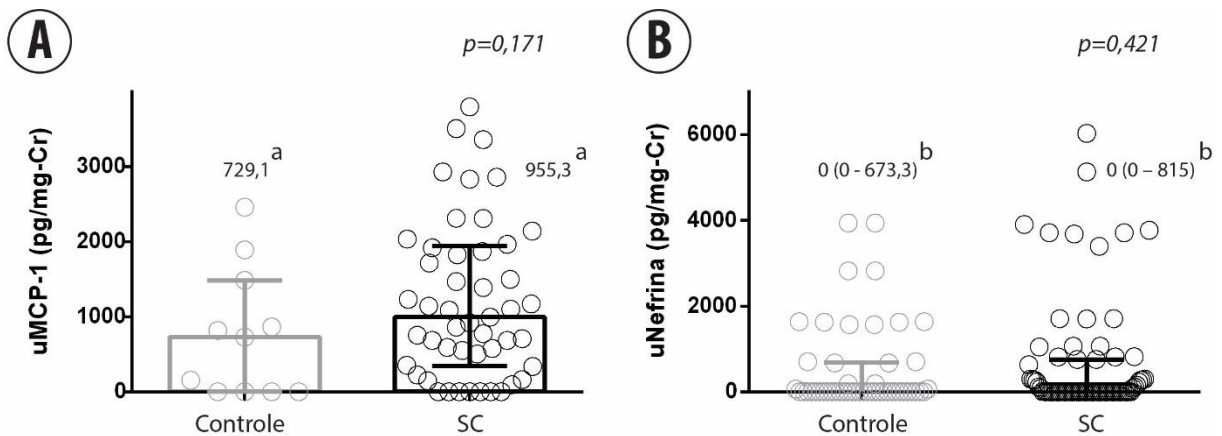


Fonte: Dados da pesquisa

a-Valor da mediana das dosagens de albuminúria e proteinúria nos grupos controle e SC
 Teste estatístico Mann-Whitney

Quanto ao biomarcador não convencional uMCP-1, também não houve diferença estatística ($p=0,171$) entre os grupos SC ($n=49$) e controle ($n=11$) (Figura 11-A). As medianas (percentis 25 - 75) foi de 729,1 (0 - 1485,5) para o grupo controle e de 955,3 (0 - 1485,5) para o grupo SC. O biomarcador apresentou-se detectável em 85,7% do grupo SC e em 63,60% no grupo controle. Em relação a uNefrina, apresentou-se detectável em apenas 45,3% do grupo SC e 36% do grupo controle ($n=53$) e 36% do grupo controle ($n=25$), obtendo-se uma mediana de zero para os dois grupos, sem diferença estatística entre os mesmos ($p=0,421$) (Figura 11-B).

Figura 11: A - Dosagem de uMCP-1 (pg/mg-Cr) e B - uNefrina (pg/mg-Cr) nos grupos controle e SC.



Fonte: Dados da pesquisa.

a-Dados quantitativos de uMCP-1 expressos como mediana nos grupos controle e SC

b-Dados quantitativos de uNefrina expressos como mediana e percentis 25 e 75 nos grupos controle e SC.

Teste estatístico Mann-Whitney

4.3 Correlação dos biomarcadores de função renal e VDRL dentro do grupo SC

Da análise dos recém-nascidos com sífilis congênita ($n=53$), houve correlação positiva entre VDRL com albuminúria ($p<0,001$; $r=0,850$), e com proteinúria ($p<0,001$; $r=0,764$). Também houve correlação positiva entre Albuminúria e uMCP-1 ($p<0,001$; $r=0,500$), e Albuminúria com proteinúria ($p<0,001$; $r=0,973$). Neste grupo, não houve correlação do biomarcador uNefrina com nenhum outro biomarcador ou títulos de VDRL (Tabela 6) (Figura 12).

Tabela 6 – Correlações entre os biomarcadores e os títulos de VDRL em RNs com SC

		VDRL	Proteinúria (PCR)	Albuminúria (ACR)	uMCP-1	uNefrina
VDRL	r	-	,764**	,850**	,292*	-0,108
	p	-	0	0	0,044	0,447
Proteinúria (PCR)	r	,764**	-	,973**	,525**	0,247
	p	0	-	0	0	0,12
Albuminúria (ACR)	r	,850**	,973**	-	,500**	0,209
	p	0	0	-	0,001	0,19
uMCP-1	r	,292*	,525**	,500**	-	0,186
	p	0,044	0	0,001	-	0,2
uNefrina	r	-0,108	0,247	0,209	0,186	-
	p	0,447	0,12	0,19	0,2	-

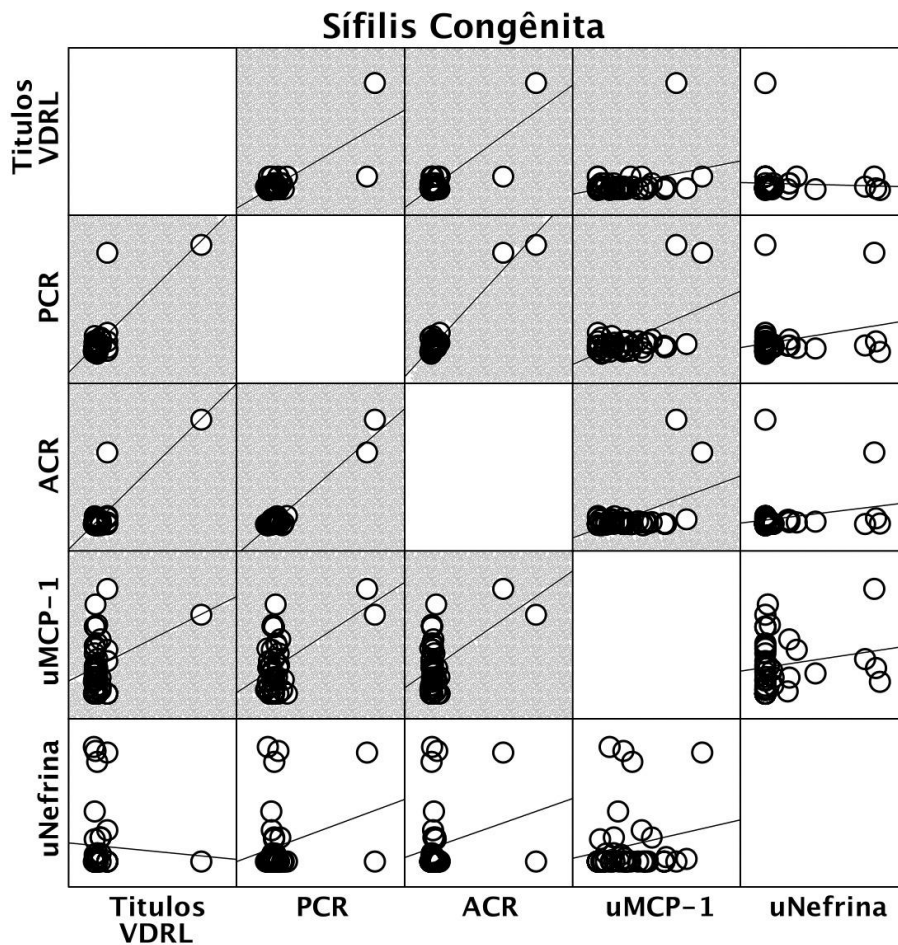
Fonte: Dados da pesquisa;

Teste de correlação de Pearson

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

** A correlação é significativa no nível 0,001 (bilateral).

Figura 12 – Gráficos de dispersão em matriz, representando correlações entre biomarcadores VDRL, Proteinúria/Cr (PCR), Albuminúria/Cr (ACR), uMCP-1 e uNefrina no grupo SC



Fonte: Dados da pesquisa;

Gráfico de dispersão em matriz a partir de teste de correlação de Pearson.

5 DISCUSSÃO

A sífilis congênita é uma doença causada por uma bactéria espiroqueta denominada *Treponema pallidum*, sua transmissão é transversal, podendo ocorrer em qualquer período da gestação, via transplacentária, ou no momento do parto (GHANEM; RAM; RICE, 2020). Por ser uma doença multi-sistêmica, tem uma diversidade de manifestações, podendo haver o acometimento renal.

Em relação aos RNs do presente estudo, foi verificada uma maioria do sexo masculino. Fato esse que pode ser atribuído as dificuldades de coleta de urina em recém-nascidos do sexo feminino, tais como o deslocamento do coletor, vazamento da urina e contaminação da urina com mecônio devido à proximidade da uretra e anus. O tamanho da amostra reflete as dificuldades inerentes da própria coleta e do rastreamento dos recém-nascidos ainda antes da administração de penicilina, a qual costuma ocorrer dentro das primeiras 24 horas do diagnóstico, reduzindo o tempo hábil de coleta. O volume de urina coletada de cada RN foi abaixo do esperado para a realização de todos os testes necessários, em muitos casos se obteve menos de 1 mL de urina. Mesmo com as limitações citadas, a casuística pouco difere dos estudos utilizados como referência no presente trabalho para a maioria das variáveis analisadas, entretanto não há outro estudo que avalie os marcadores de função renal MCP-1 e Nefrina em RNs com SC.

Quanto aos achados clínicos, a maioria dos RNs com SC foram assintomáticos ao nascer, achados similares ao de Silva e colaboradores (2020) no qual apresentou 86,9% RNs assintomáticos ao nascer, assim como achados de Garcia e colaboradores (2021), onde 78% dos RNs com sífilis congênita foram assintomáticos. Por outro lado, em estudos de coorte de Dai e colaboradores (2022) e Salomé e colaboradores (2023) mais de 70% de RNs com SC foram sintomáticos no período avaliado. As diferenças percentuais estão relacionadas ao tipo de estudo, visto que a maioria dos RNs são assintomáticos ao nascer, como o encontrado no presente estudo, mas desenvolvem os sintomas ao longo dos primeiros meses de vida (KEUNING *et al.*, 2020).

Entre os sintomas manifestados pelos RNs com SC neste estudo, houve apenas um caso de acometimento renal caracterizado pela síndrome nefrótica. Não há estudos robustos que avaliem a prevalência dessa manifestação ao nascimento, entretanto estudo de Garcia e colaboradores (2021) verificou que 33% dos RNs com SC acompanhados desenvolveram proteinúria como sequela do acometimento renal. E no estudo de Lim e colaboradores (2021), foi verificado que 8% dos RNs acompanhados desenvolveram complicações renais. O estudo

de Dai e colaboradores, relatou que 6,3% dos RNs com SC acompanhados desenvolveram proteinúria. Apesar da divergência percentual entre os estudos, o acometimento renal se mostra como uma manifestação não rara na sífilis congênita.

A prematuridade ocorrida em 9,61% dos RNs com sífilis congênita é próxima ao encontrado no estudo de Rocha e colaboradores (2015), realizado na mesma maternidade, no qual foi relatado 13,8% de prematuridade considerando um total de 469 RNs com sífilis congênita. No mesmo estudo, 18,55% dos RNs apresentaram baixo peso ao nascer, enquanto no presente estudo foram 9,61% RNs. Em revisão sistemática de Wu e colaboradores (2022) ocorreu prevalência de injúria renal aguda em 25% dos casos de prematuridade e baixo peso ao nascer. A vitalidade calculada pelo escore APGAR de 1 e 5 minutos foram favoráveis na grande maioria dos RNs com sífilis congênita. RNs com baixo escore de APGAR podem ter acidose e hipóxia, podendo ocasionar danos renais (WU *et al.*, 2022).

A respeito da malformação de genitália que foi encontrada em RN com sífilis congênita neste estudo, não há descrição na literatura, portanto sem dados suficientes para afirmar que esteja relacionado à infecção. As anormalidades congênitas relacionadas na literatura são: déficit de desenvolvimento neurológico, deformidades musculoesqueléticas, alterações renais e gastrointestinais, dentes de Hutchinson, ceratite intersticial e perda auditiva neurossensorial (BELANGER; LUI, 2022).

Quanto ao hemograma, o grupo SC e controle apresentaram resultados esperados para a idade gestacional, não havendo diferença estatística entre eles (HENRY; CHRISTENSEN, 2015). Os demais exames bioquímicos nos recém-nascidos tais como PCR, Bilirrubina total, Bilirrubina direta e Bilirrubina indireta se apresentaram dentro dos valores de normalidade para a idade e não se verificou diferença estatística entre os resultados obtidos nos grupos com SC.

Os exames realizados exclusivamente em RNs com SC, tais quais radiografia de ossos longos, e exames do LCR (celularidade, proteínas), apresentaram-se normais. Os valores obtidos para as proteínas do líquido foi similar aos valores verificados no estudo de Zimmermann e Curtis (2021) para RNs nascidos a termo sem a doença. O VDRL no LCR foi reagente em um caso caracterizando neurosífilis assintomático. Em relação a radiografia de ossos longos, todas se apresentaram normais.

Sabe-se que os fatores de risco para SC são RNs nascidos de mães de baixa escolaridade, baixa renda, elevado número de parceiros, uso de drogas (GALVIS; ARRIETA, 2020). O perfil das mães deste estudo foi caracterizado por serem jovens, a maioria residentes em Fortaleza, casadas ou com união estável, com ensino fundamental, a maioria sem ocupação

profissional. O número médio de consultas de pré-natal foi ideal segundo recomendações do ministério da saúde, que recomenda pelo menos 6 consultas durante o pré-natal (BRASIL, 2022). Não houve diferença estatística entre estas variáveis avaliadas nas mães de RNs SC e RNs controle.

Os títulos de VDRL apresentaram associação significativa entre mães de RNs dos grupos SC e controle, demonstrando que títulos maiores que 1:4 estavam mais associados às mães do grupo SC. As mães do grupo controle que apresentaram teste rápido positivo e VDRL reagente tiveram os resultados atribuídos à cicatriz sorológica, que pode ocorrer em sífilis tratada (THORNTON; CHAISSON; BLEASDALE, 2022). Quanto ao uso de substâncias (álcool, tabaco ou entorpecentes) durante a gestação, houve associação significativa, havendo maior proporção do uso em grupo de mães de RNs com sífilis congênita. Esses achados corroboram com o estudo de Thornton e colaboradores (2022) que relatou que mulheres em uso de substâncias apresentaram probabilidade cinco vezes maior de ter um RN com SC.

Quanto a avaliação dos biomarcadores renais dos RNs do presente estudo, não houve diferenças estatísticas entre o grupo SC e controle. Entretanto, em se tratando da avaliação dos RNs com SC, foi encontrada forte correlação positiva do VDRL com albuminúria ($p < 0,001$; $r = 0,850$) e moderada correlação positiva com proteinúria ($p < 0,001$; $r = 0,764$). Esse achado corrobora com a principal hipótese para o mecanismo de lesão renal na sífilis congênita que é a deposição de imunocomplexos a nível glomerular. Muito embora os valores para estes biomarcadores renais estejam dentro do esperado para os RNs, a correlação positiva com os títulos de VDRL pode dar indício de que há deposição destes anticorpos inespecíficos antifosfolípidos na membrana de podócitos ou envolvimento vascular, de modo a afetar a barreira de filtração glomerular. Não existe até então estudo de correlação de VDRL com marcadores de lesão renal, entretanto, existem estudos que relacionam o envolvimento renal em síndromes antifosfolípidos, as quais são geralmente de natureza autoimune (CARRILES; FÉLIX; AMIGO, 2018; TEKTONIDOU, 2018)

Curiosamente outras doenças com reatividade para o teste VDRL, possuem acometimento renal conhecido, sendo a glomerulonefrite como uma das principais causas, assim como ocorre na sífilis, tais quais: infecção por HIV, em hepatite C, em hanseníase e doenças autoimunes (TUDDENHAM; KATZ; GHANEM, 2020). Entretanto, não há estudos que relacionem acometimento renal e VDRL em nenhum desses casos.

Os relatos na literatura quanto ao mecanismo da nefropatia na sífilis não costuma abordar a invasividade das espiroquetas a nível glomerular, o que pode sugerir um mecanismo exclusivamente imunomediado e inespecífico decorrente da infecção. Em estudo de Wanderley

e colaboradores (2021), foi avaliado o perfil imunohistológico na nefropatia membranosa associada a sífilis, revelando que em 30% dos casos houve a deposição *full house*, na qual há positividade para todas as imunoglobulinas investigadas (IgG, IgA, IgM), frações do complemento (C3, C1q) e cadeias leves (Kappa e lambda). Achado esse que é comum em nefropatia lúpica, doença autoimune.

A nefrina não apresentou correlação com nenhum dos marcadores avaliados, quando analisada dentro do grupo SC. A nefrina é listada como um marcador específico da interface podócito/membrana basal glomerular. Esperava-se que, havendo aumento de marcadores glomerulares, como proteinúria e albuminúria, aumentassem também os níveis de nefrina urinária. Uma das hipóteses para este ocorrido decorre da possibilidade de que este dano incipiente não afete de maneira significativa os podócitos ao ponto de liberar a nefrina na urina em níveis detectáveis, entretanto que possa afetar a barreira de filtração glomerular em outros níveis ocasionando um discreto aumento de permeabilidade. Não se descarta ainda a sensibilidade deste marcador à degradação.

Os níveis de uMCP-1, por sua vez, apresentaram moderada correlação positiva com proteinúria e albuminúria, e fraca correlação com títulos de VDRL. O MCP-1 está mais relacionado a lesões túbulo intersticiais, havendo correlação com níveis de albuminúria (GONZÁLEZ *et al.*, 2011). Entretanto, anormalidades nesta proteína têm sido relacionadas a podocitopatias. Em estudo de Tarabra e colaboradores (2009), foi demonstrado que exposição de podócitos ao MCP-1 induz a regulação negativa de nefrina, o que justificaria aumento de permeabilidade glomerular sem haver necessariamente a eliminação da nefrina na urina.

Dessa forma, quanto ao perfil de acometimento renal, deve-se considerar também a possibilidade de lesão tubular, visto que a permeabilidade glomerular não é o único fator determinante da albuminúria. O túbulo proximal pode ter um papel maior na minimização da albuminúria por meio da reabsorção e transcitose da albumina em condições fisiológicas e de doença (MOLITORIS *et al.*, 2022). Em avaliação de nefropatia diabética (OSHIMA *et al.*, 2021), por exemplo, doença com mecanismo de lesão tubular, a albuminúria é considerada um marcador importante para análise de progressão da mesma. Deve-se considerar ainda que os recém-nascidos ainda tem sua função renal em adaptação, aumentando taxa de filtração glomerular e reabsorção tubular ao longo dos dois primeiros dias de vida.

A condição do RN quanto a adaptação renal e resposta a SC podem ser fatores de confusão na análise de possíveis acometimentos renais incipientes, entretanto não se pode descartar a importância de se buscar adequada avaliação renal nestes pacientes, visto que o comprometimento é evitável e está relacionado a desfechos negativos.

6 CONCLUSÃO

- Os RNs com sífilis congênita são a maioria do sexo masculino, nascidos a termo, com média de peso adequado para idade gestacional e sem malformações. A maioria é assintomática, com boa vitalidade. Os exames laboratoriais foram caracterizados principalmente por ausência de anemia, perfil bioquímico normais (PCR e bilirrubinas). Radiografia de ossos longos sem alterações. Análise do LCR em sua maioria com valores normais para celularidade, proteínas líquóricas e VDRL não reagente.
- O perfil das mães é caracterizado por serem jovens, residentes em Fortaleza, casadas ou em união estável, com apenas o ensino fundamental e sem ocupação profissional. Quanto ao pré-natal realizaram número médio de consultas dentro do ideal, sem diferenças estatísticas em relação as mães de RN do grupo controle. Entretanto houve associação significativa quanto aos títulos de VDRL e uso de substâncias (álcool, tabaco ou entorpecentes) durante a gestação.
- A proteinúria e albuminúria apresentaram valores dentro da normalidade para RNs e os novos biomarcadores avaliados também, não apresentando diferenças em relação ao grupo controle.
- Nos RNs com SC, os biomarcadores Proteinúria/Cr, Albuminúria/Cr e uMCP-1 apresentaram correlação positiva entre si. Não se obteve nenhuma correlação estatisticamente significativa para o biomarcador uNefrina.
- Houve forte correlação positiva dos títulos de VDRL com albuminúria/Cr, proteinúria/Cr e fraca correlação positiva com uMCP-1 em RN com SC, o que pode indicar um envolvimento renal incipiente.

REFERÊNCIAS

- AKANKWASA, G.; JIANHUA, L.; GUIXUE, C.; CHANGJUAN, A. *et al.* Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. **Biomark Med**, v.12, n. 8, agosto, 2018.
- ANTON PAMPOLS, P.; ESPEJO-HERRERA, N.; COLOMA, A. [Membranous nephropathy related to secondary syphilis]. **Med Clin (Barc)**, v.157, n. 12, p. 596-597, dezembro, 2021.
- ARAÚJO, S. E. A.; GIORDANO, L. F.; ROSA, A. A.; CARMO, P. A. *et al.* Membranous glomerulonephritis secondary to syphilis. **Braz J Infect Dis**, 19, n. 4, p. 442-443, 2015 Jul-Aug 2015.
- ARRIETA, A.; SINGH, J. Congenital Syphilis. **N Engl J Med.** , v.381, n. 22, novembro, 2019.
- BANI-HANI, S.; PATEL, V.; LARSEN, C. P.; WALKER, P. D. *et al.* Renal disease in AIDS: it is not always HIVAN. **Clin Exp Nephrol.**, v.14, n. 3, p. 263-267, junho, 2010
- BELANGER, B.; LUI, F. Embryology, Teratology TORCH, julho, 2022.
- BELLOMO, G.; VERDURA, C.; VENANZI, S.; SARONIO, P. *et al.* A 34-year-old man with membranous nephropathy, a rash, meningitis and ocular involvement. **NDT Plus**, 1, n. 5, p. 346-348, Oct 2008.
- BERG, B. V. D.; WANG, G.; BOELS, M.; AVRAMUT, M. *et al.* Glomerular Function and Structural Integrity Depend on Hyaluronan Synthesis by Glomerular Endothelium. **J Am Soc Nephrol.**, v.30, n. 10, p 1886–1897, outubro, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)**. , 2ª ed. rev., Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Sífilis/2021**. Brasília, 2021.
- BRASIL Ministério da Saúde. **Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Secretaria da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Sífilis**. Ceará: Secretaria da Saúde do Governo do Estado do Ceará, n. 7, outubro, 2022.
- BRASIL. Pré-natal e Parto. **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/pre-natal-e-parto>. Acesso em: 13 de fev. 2023.
- CAM, H.; TAYTAN, Y.; AJI, D. Y.; BILGI, Z. *et al.* Congenital syphilis presenting with nephrotic syndrome and leucocytoclastic vasculitis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 18, n. 4, p. 484-486, julho, 2004.

CANTO, S.V.E.; ARAÚJO, M.A.L.; ALMEIDA, R. L. F. *et al.* Custo das internações hospitalares por sífilis congênita no Estado do Ceará. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, Recife, v.21, n.1, p. 319-326, 2021.

CARRILES, A. T.; FÉLIX, J. H.; AMIGO, M. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. **Front Immunol.**, v.9, maio, 2018.

CERQUEIRA, L.; MONTEIRO, D.; TAQUETTE, S.; RODRIGUES, N. *et al.* The magnitude of syphilis: from prevalence to vertical transmission. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.59, dezembro, 2017.

CHAN, L. W.; NININ, D.; LAMONT, D.; RABINDRANATH, K. Nephrotic syndrome related to luetic disease. **Kidney Int**, v.97, n. 5, p. 1062, abril, 2020.

CHEN, J.; LI, G.; WANG, S.; HU, X. *et al.* Urinary Nephritin as a Biomarker of Glomerular Maturation and Injury Is Associated with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Neonates. **Neonatology**, v.116, n. 1, p 58-66, abril, 2019.

CHEN, Y. C.; LEE, N.; CHANG, C. T.; WU, M. S. Salt loss and hyponatraemia in a patient with syphilitic nephritis. **Nephrol Dial Transplant**, v.20, n. 6, p. 1248-1250, junho, 2005.

COOK, H.; GOMPELS, M. The wrong Spirochaete? Acute kidney injury in a returning traveller with syphilis - a case report. **BMC Infect Dis**, v.20, n. 1, p. 692, setembro, 2020.

D'AMICO, G.; BAZZI, C. Pathophysiology of proteinuria. **Kidney international**, v.63, n. 3, março, 2003.

DAI, Y.; ZHAI, G.; ZHANG, S.; CHEN, C. *et al.* The Clinical Characteristics and Serological Outcomes of Infants With Confirmed or Suspected Congenital Syphilis in Shanghai, China: A Hospital-Based Study. **Front Pediatr**, v.10, fevereiro, 2022.

DE CARVALHO, J. G.; SLOGO, E. L.; SOBRAL, A. C. Kidney mass and osteolytic lesion: is it always malignancy? **Nephrol Dial Transplant**, v.22, n. 2, p. 645-648, fevereiro, 2007.

DEMBELE, M.; DELAFOSSE, M.; YOUSFI, N.; DEBIEC, H. *et al.* [Models of glomerular filtration barrier : New developments]. **Med Sci (Paris)**, v.37, n. 3, p 242-248, março, 2021.

DOMINGUES, C.; DUARTE, G.; PASSOS, M.; SZTAJNBOK, D. *et al.* Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.54, n. suppl 1, maio, 2021.

DOWNIE, M. L.; GALLIBOIS, C.; PAREKH, R. S.; NOONE, D. G. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. **Paediatr Int Child Health**, v.37, n. 4, p. 248-258, novembro, 2017.

ERLIJ, D.; SEPÚLVEDA, P. Kidney disease in secondary syphilis: a case report. **Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed.)**, p. 416-417, outubro, 2021.

ESTÉVEZ, R. F. Neurosyphilis presenting as rhabdomyolysis and acute renal failure with subsequent irreversible psychosis and dementia. **Psychosomatics**, v.47, n. 6, p. 538-539,

novembro, 2006.

FAURE, X. E.; NORIEGA, L.; SEMINARA, C.; CARRANZA, G. *et al.* A rare cause of full-house membranous glomerulopathy in an infant: Answers. **Pediatr Nephrol**, v.37, n. 10, outubro, 2022.

FERNANDES, A. R.; GOUVEIA, F.; VIEGAS, M. S. R.; COELHO, S. S. *et al.* Self-limited membranous glomerulonephritis due to syphilis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.31, n. 11, p. e501-e502, novembro, 2017.

FISSELL, W.; MINER, J. What Is the Glomerular Ultrafiltration Barrier? **J Am Soc Nephrol**, v.29, n. 9, p. 2262-2264, setembro, 2018.

GALVIS, A.; ARRIETA, A. Congenital Syphilis: A U.S. Perspective. **Children**, v.7, n. 11, p. 203, outubro, 2020.

GARCIA, L. N.; DESTITO SOLJÁN, A.; MORONI, S.; FALK, N. *et al.* Congenital syphilis in Argentina: Experience in a pediatric hospital. **PLoS Negl Trop Dis**, v.15, n. 1, janeiro, 2021.

GARG, P. A Review of Podocyte Biology. **Am J Nephrol**, v.47, Suppl 1, 2018.

GHANEM, K. G.; RAM, S.; RICE, P. A. The Modern Epidemic of Syphilis. **N Engl J Med**, 382, n. 9, p. 845-854, 02 27 2020.

GONZÁLEZ, J. N.; FERNÁNDEZ, C. M.; FUENTES, M. M. D.; PÉREZ, J. G. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Nat Ver Nephrol**, v.7, n. 6, junho, 2011.

GOOSKENS, J.; COENRAAD, M. J.; GROENEVELD, J. H.; PRINS, F. A. *et al.* Clinical challenges and images in GI. Syphilitic sigmoiditis complicated by membranous nephropathy. **Gastroenterology**, v.135, n. 2, p. 363, agosto, 2008.

HALLER, H.; BERTRAM, A.; NADROWITZ, F.; MENNE, J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. **Curr Opin Nephrol Hypert**, v.25, n. 1, janeiro, 2016.

HAMEL, C. E.; CHIANECA, T.; THON, S.; LEPICHOUX, A. *et al.* Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. **Pediatr Nephrol**, v.32, n. 1, janeiro, 2017.

HANDOKO, M. L.; DUIJVESTIEN, M.; SCHEEPSTRA, C. G.; DE FIJTER, C. W. Syphilis: a reversible cause of nephrotic syndrome. **BMJ Case Rep**, fevereiro, 2013.

HARTLEY, A. J.; RAJAKARIAR, R.; SHEAFF, M.; BUCKLAND, M. *et al.* Syphilis masquerading as focal segmental glomerulosclerosis. **Int J STD AIDS**, v.25, n. 7, p. 529-531, junho, 2014.

HENRY, E.; CHRISTENSEN, R. Reference Intervals in Neonatal Hematology. **Clin Perinatol**, v.42, n. 3, 2015 Sep 2015.

IACOBELLI, S.; GUIGNARD, J. Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview. **Pediatr Nephrol**, v.36, n. 6, junho, 2021.

INAYAT, F.; ALMAS, T.; BOKHARI, S. R. A.; MUHAMMAD, A. *et al.* Membranous Glomerulonephritis as an Uncommon Presentation of Secondary Syphilis: A Reminder on Therapeutic Decision-Making in Clinical Practice. **J Investig Med High Impact Case Rep**, 8, janeiro, 2020.

ISHIWATARI, A.; HASEGAWA, J.; HOSHINO, Y.; KAGA, T. *et al.* Simultaneous nephrotic syndrome and hepatitis in secondary syphilis: case report and review of the literature. **CEN Case Rep**, 4, n. 2, p. 223-227, novembro, 2015.

JOSEPH, C.; GATTINENI, J. Proteinuria and hematuria in the neonate. **Curr Opin Pediatr**, v.28, n. 2, abril, 2016.

KAPLAN, B.; WIGLESWORTH, F.; MARKS, M.; DRUMMOND, K. The glomerulopathy of congenital syphilis--an immune deposit disease. **J Pediatr**, v.81, n. 6, dezembro, 1972.

KASPER, P.; MARTIN, A.; NIERHOFF, D.; GOESER, T. Cholestatic hepatitis with concomitant nephrotic syndrome due to late syphilis in an immunocompetent 32-year-old man. **BMJ Case Rep**, v.13, n. 2, fevereiro, 2020.

KAYNAR, K.; GÜVERCİN, B.; MÜNGAN, S.; ULUSOY, Ş. Don't forget syphilis in membranous nephropathy before immunosuppressants: Latent syphilis in a patient with proteinuria. **Nefrologia**, v.40, n. 6, p. 681-682, novembro, 2020.

KEUNING, M.; KAMP, G.; SCHONENBERG-MEINEMA, D.; DORIGO-ZETSMA, J. *et al.* Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. **Lancet Infect dis**, v.20, n. 7, julho, 2020.

KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. **Nephron Clin Pract**, v.120, n. 4, p. 179-184, 2012.

KIM, Y. H.; SONG, J. H.; KIM, C. J.; YANG, E. M. Congenital Syphilis Presenting with Only Nephrotic Syndrome: Reemergence of a Forgotten Disease. **J Korean Med Sci**, v.32, n. 8, p. 1374-1376, agosto, 2017.

KOENIG, M.; DUBAND, S.; THIBAUDIN, D.; CATHÉBRAS, P. [Rash and nephrotic syndrome: consider syphilis]. **Presse Med**, v.34, n. 9, p. 657, maio, 2005.

KORENROMP, E.; ROWLEY, J.; ALONSO, M.; MELLO, M. *et al.* Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. **PloS one**, v.14, n. 2, fevereiro, 2019.

KRZYZANSKI, W.; SMITS, A.; ANKER, J. V. D.; ALLEGAERT, K. Population Model of Serum Creatinine as Time-Dependent Covariate in Neonates. **AAPS J**, v.23, n. 4, p. 86, junho, 2021.

LAFOND, R.; LUKEHART, S. Biological basis for syphilis. **Clin Microbiol Rev**, v.19, n. 1, p. 29-49, janeiro, 2006.

LEE, Y.; SONG, G. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis. **Z Rheumatol**, v.76, n. 4, p. 357-363, maio, 2017.

LI, Q.; XU, Q.; GAO, K.; ZHANG, H. *et al.* Membrane location of cardiolipin antigen in *Treponema pallidum*: further study on the origin of nontreponemal antibodies. **Future microbiology**, 17, 2022 Jul 2022.

LIM, J.; YOON, S.; SHIN, J.; HAN, J. *et al.* Outcomes of infants born to pregnant women with syphilis: a nationwide study in Korea. **BMC Pediatr**, v.21, n. 1, p. 47, janeiro, 2021.

LUO, Y.; XIE, Y.; XIAO, Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. **Front Cell Infect Microbiol**, v.10, fevereiro, 2021.

LUWAWU, M.; DAMADE, R.; HERBER, A.; LARVOL, L. *et al.* [Abdominal pain, weight loss and asthenia in a 42-year-old man]. **Rev Med Interne**, v.35, n. 7, p. 480-482, julho, 2014.

LV, W.; BOOZ, G.; WANG, Y.; FAN, F. *et al.* Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. **Eur J Pharmacol**, v.820, p. 65-76, maio, 2018.

MAKKER, J.; BAJANTRI, B.; NAYUDU, S. K. Secondary Syphilis With Hepatitis and Nephrotic Syndrome: A Rare Concurrence. **J Clin Med Res**, v.8, n. 7, p. 550-554, julho, 2016.

MATTEI, P. L.; BEACHKOFESKY, T. M.; GILSON, R. T.; WISCO, O. J. Syphilis: a reemerging infection. **Am Fam Physician**, v.86, n. 5, p. 433-440, setembro, 2012.

MOLITORIS, B.; SANDOVAL, R.; YADAV, S.; WAGNER, M. Albumin uptake and processing by the proximal tubule: physiological, pathological, and therapeutic implications. **Physiol Rev**, v.102, n. 4, p. 1625-1667, janeiro, 2022.

NADA, A.; BONACHEA, E.; ASKENAZI, D. Acute kidney injury in the fetus and neonate. **Sem Fetal Neonatal Med**, v.22, n. 2, p. 90-97, abril, 2017.

NAGATA, M. Podocyte injury and its consequences. **Kidney Int**, v.89, n. 6, p. 1221-1230, junho, 2016.

NELSON, T. V.; BLACERI, S.; BIEDERMAN, J. I. Rhabdomyolysis and acute renal failure with syphilitic myositis. **Kidney Int**, v.89, n. 5, p. 1169, maio, 2016.

NOUTONG, S. A.; CHORNY, V.; ALQUADAN, K. F.; EJAZ, A. A. *et al.* A Red Herring in the Green Grass: Syphilitic Membranous Glomerulonephritis. **Am J Med**, v.130, n. 3, p. 285-287, março, 2017.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections**. Geneva: OMS, 2021.

OROZCO GUILLÉN, A. O.; VELAZQUEZ SILVA, R. I.; MOGUEL GONZÁLEZ, B.; GUELL, Y. A. *et al.* Acute IgA-Dominant Glomerulonephritis Associated with Syphilis Infection in a Pregnant Teenager: A New Disease Association. **J Clin Med**, v.8, n. 1, janeiro 2019.

OSHIMA, M.; SHIMIZU, M.; YAMANOUCHI, M.; TOYAMA, T. *et al.* Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. **Nat Rev Nephrol**, v.17, n. 11, novembro, 2021.

PATWARDHAN, V.; BHATTAR, S.; BHALLA, P.; RAWAT, D. Seroprevalence of syphilis by VDRL test and biological false positive reactions in different patient populations: Is it alarming? Our experience from a tertiary care center in India. **Indian J Transm Dis AIDS**, v.41, n. 1, p. 43-46, janeiro, 2020.

PEELING, R.; MABEY, D.; KAMB, M.; CHEN, X. *et al.* Syphilis. **Nat Rev Dis Primers**, v.3, dezembro, 2017.

POLITANO, S.; COLBERT, G.; HAMIDUZZAMAN, N. Nephrotic Syndrome. **Prim Care**, v.47, n. 4, p. 597-613, dezembro, 2020.

RADOLF, J.; DEKA, R.; ANAND, A.; ŠMAJS, D. *et al.* Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. **Nat Rev Microbiol**, v.14, n. 12, p. 744-759, dezembro, 2016.

RADOLF, J.; KUMAR, S. The Treponema pallidum Outer Membrane. **Curr Top Microbiol Immunol**, v.415, p. 1-38, 2018.

ROCHA, A.; ARAÚJO, M.; OLIVEIRA, A. D.; OLIVEIRA, L. D. *et al.* Follow-up of infants with congenital syphilis during the penicillin shortage period. **J Pediatr**, dezembro, 2022.

ROH, M.; SOHN, J. H.; KIM, T. Y.; KIM, S. J. *et al.* Gastric Syphilis and Membranous Glomerulonephritis. **Clin Endosc**, 48, n. 3, p. 256-259, May 2015.

SAIZ, M. O.; FLOCOS, S. C.; RODRÍGUEZ-RAMOS, M.; ZAFRA, R. G. [Early symptomatic congenital syphilis in a newborn]. **An Pediatr**, v.94, n. 5, p. 341-342, maio, 2021.

SALMON, A.; NEAL, C.; HARPER, S. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.18, n. 3, p. 197-205, maio, 2009.

SALOMÈ, S.; CAMBRIGLIA, M.; SCARANO, S.; CAPONE, E. *et al.* Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. **Eur J Pediatr**, v.182, n. 1, p. 41-51, janeiro, 2023.

SATOSKAR, A. A.; KOVACH, P.; O'REILLY, K.; NADASDY, T. An uncommon cause of membranous glomerulonephritis. **Am J Kidney Dis**, v.55, n. 2, p. 386-390, fevereiro, 2010.

SCIAUDONE, M.; RUTSTEIN, S. E.; FAREL, C. E. Syphilis-Associated Acute Renal Failure and Hepatitis in the Setting of Human Immunodeficiency Virus Coinfection. **Sex**

Transm Dis, v.46, n. 12, p. 816-818, dezembro, 2019.

SIDDIQUI, R. S.; SUMBLY, V.; ABRUDESCU, A. A Case of Rapidly Proliferative Glomerulonephritis Secondary to Syphilis That Responded to Treatment With Penicillin. **Cureus**, v.13, n. 2, fevereiro, 2021.

SILVA, M.; BARRETO, F.; COSTA, M.; CARVALHO, M. *et al.* Congenital syphilis distribution in the State of Tocantins, Brazil, 2007-2015. **Epidemiol Serv Saude**, v.29, n. 2, 2020.

SOEHARDY, Z.; HAYATI, S. N.; ROZITA, M.; ROHANA, A. G. *et al.* Subclinical acquired syphilis masquerading as membranous glomerulonephritis. **Med J Malaysia**, v.61, n. 4, p. 484-486, outubro, 2006.

STARR, M.; CHARLTON, J.; GUILLET, R.; REIDY, K. *et al.* Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. **Pediatrics**, v.148, n. 5, novembro, 2021.

STUBANUS, M.; GÖBEL, H.; RIEG, S.; WALZ, G. *et al.* Quiz page. Minimal change glomerulonephritis associated with secondary syphilis. **Am J Kidney Dis**, v.49, n. 6, p. A49-50, junho, 2007.

SUSKIND, R.; WINKELSTEIN, J. A.; SPEAR, G. A. Nephrotic syndrome in congenital syphilis. **Arch Dis Child**, v.48, n. 3, p. 237-239, março, 1973.

TARABRA, E.; GIUNTI, S.; BARUTTA, F.; SALVIDIO, G. *et al.* Effect of the monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozotocin-treated mice and human cultured podocytes. **Diabetes**, v.58, n. 9, setembro, 2009.

TEKTONIDOU, M. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. **Frontiers in immunology**, 9, 05/31/2018 2018.

TATU, A. L.; POPESCU, M.; ROTARESCU, R.; POPESCU, S. D. A rare case of syphilis associated with renal and hepatic involvement. **Dermatol Pract Concept**, v.3, n. 4, p. 53-54, 2013.

THORNTON, C.; CHAISSON, L.; BLEASDALE, S. Characteristics of Pregnant Women With Syphilis and Factors Associated With Congenital Syphilis at a Chicago Hospital. **Open forum Infect Dis**, v.9, n. 5, abril, 2022.

TOGNETTI, L.; CINOTTI, E.; TRIPODI, S.; GAROSI, G. *et al.* Unusual presentation of secondary syphilis: membranoproliferative glomerulonephritis and mucocutaneous lesions. **Int J STD AIDS**, v.29, n. 4, p. 410-413, março, 2018.

TUDDENHAM, S.; KATZ, S.; GHANEM, K. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. **Clin Infect Dis**, v.71, n. Suppl 1, junho, 2020.

VAN HERWERDEN, M. C.; WIJNEN, M.; SMEDTS, F. M. M.; ELLERBROEK, L. J. *et al.* Nephrotic Syndrome and a Maculopapular Rash. **Am J Kidney Dis**, v.73, n. 4, p. A13-A16,

abril, 2019.

VASQUEZ-MANZANILLA, O.; DICKSON-GONZALEZ, S.; SALAS, J.; TEGUEDOR, L. et al. Influence of mother VDRL titers on the outcome of newborns with congenital syphilis. **Trop biomed**, v.25, n. 1, abril, 2008.

VIECELLI, A. K.; WONG, D. D.; MCLEAN-TOOKE, A. P.; CHAKERA, A. Spiralling into the nephrotic syndrome. **Med J Aust**, v.200, n. 11, p. 673-674, junho, 2014.

WANDERLEY, D. C.; NEVES, P. D. M. M.; JORGE, L. B.; ONUCHIC, L. F. et al. The immunohistological profile of membranous nephropathy associated with syphilis infection. **Clin Kidney J**, v.14, n. 7, p. 1857-1858, julho, 2021.

WANG, J. J.; MAO, J. H. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. **World J Pediatr**, v.12, n. 2, p. 149-158, maio, 2016.

WANG, P.; LI, M.; LIU, Q.; CHEN, B. et al. Detection of urinary podocytes and nephrin as markers for children with glomerular diseases. **Exp Biol Med (Maywood, N.J.)**, v.240, n. 2, fevereiro, 2015.

WIKONKÁL, N.; NAGY, P.; TÓTH, B.; MARSCHALKÓ, M. et al. [Syphilitic glomerulonephritis: case report and review of the literature]. **Orv Hetil**, v.156, n. 1, p. 32-35, janeiro, 2015.

WU, Y.; WANG, H.; PEI, J.; JIANG, X. et al. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)**, v.37, n. 2, p. 275-287, fevereiro, 2022.

YANG, H.; ZHANG, H.; WANG, C.; PANG, L. An analysis of the clinical features of children with early congenital Syphilis and Syphilitic Hepatitis. **BMC pediatrics**, v.21, n. 1, novembro, 2021.

YOSHIKAWA, K.; AIDA, Y.; SEKI, N.; MIYAZAKI, T. et al. Early syphilitic hepatitis concomitant with nephrotic syndrome followed by acute kidney injury. **Clin J Gastroenterol**, v.7, n. 4, p. 349-354, agosto, 2014.

ZHOU, J.; HU, C.; ZHENG, F.; CHENG, H. et al. Nephrogenic diabetes insipidus secondary to syphilis infection. **J Clin Endocrinol Metab**, v.98, n. 7, p. 2663-2666, julho, 2013.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado por Suzzy Maria Carvalho Dantas como participante da pesquisa intitulada “NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM RECÉM-NASCIDOS”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Seu filho(a) ou menor recém-nascido, sob sua tutela, está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM RECÉM NASCIDOS”. Este estudo irá investigar novos exames para a detecção precoce de doença nos rins de recém nascidos.

A participação no estudo será através da coleta de exames de sangue e de urina. Não será feita uma nova coleta de sangue, será apenas reaproveitado o que estiver disponível no laboratório do hospital. Em relação a urina, será realizada a coleta por profissional habilitado durante os exames de rotina enquanto seu filho estiver internado no hospital.

Você não terá nenhum custo nem receberá vantagem financeira. Você está esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. A participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a entrevista, avaliação e exames sem nenhum prejuízo para você. Seu filho(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação para preservar seu anonimato. Somente o pesquisador responsável e sua equipe saberá que você está participando desta pesquisa. Ninguém mais saberá da sua participação.

O(s) procedimento(s) utilizado(s) na pesquisa, apresenta um risco mínimo de constrangimento que pode decorrer dos resultados obtidos com os exames laboratoriais, que será reduzido pela(o) sigilo médico.

Os benefícios esperados com a pesquisa inclui a identificação de doença nos rins de forma antecipada, possibilitando o tratamento dos recém-nascidos de modo a evitar futuras complicações.

Todos os dados e informações que você nos fornecer serão guardados de forma sigilosa. Garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações. Tudo que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que seja conseguido por meio do prontuário será utilizado somente para esta pesquisa.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados pelo pesquisador por

um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador, e a outra será fornecida a você.

Se existir alguma dúvida adicional, você pode entrar em contato com o responsável da pesquisa através do endereço/telefone abaixo:

Nome: Suzzy Maria Carvalho Dantas
Instituição: Universidade Federal do Ceará
Endereço: Laboratório de Hematologia – Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil.
Telefone para contato: (85) 33668264/ (85) 999669683

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).
 O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que permite a participação nesta pesquisa do menor recém-nascido sob sua tutela. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
-------------------------------	------	------------

Nome do Responsável	Data	Assinatura
---------------------	------	------------

Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura
---	------	------------

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO

DADOS DO RECÉM-NASCIDO	
IDENTIFICAÇÃO AMOSTRA	
TIPO (CASO/CONTROLE)	
PRONTUARIO	
SEXO	
TIPO SANGUINEO	
VIA DE PARTO	
ICTERICIA (S/N)	
DATA NASCIMENTO	
HORÁRIO	
DATA COLETA	
IDADE GESTACIONAL (IG)	
CLASSIFICAÇÃO QTO A IG	
CLASSIFICAÇÃO QTO AO PESO	
APGAR 1 MIN	
APGAR 5MIN	
DADOS ANTOPOMÉTRICOS E OUTROS	
ESTATURA (cm)	
PERÍMETRO CEFÁLICO (cm)	
PERÍMETRO TORÁCICO (cm)	
PESO (g)	
TEMPERATURA	
COMORBIDADE	
MALFORMAÇÃO	
PENICILINA (S/N)	
MEDICAMENTO	
DIETA (LM/FORMULA)	
OBSERVAÇÃO	
HEMOGRAMA	
HE	
HB	
HT	
VCM	
HCM	

CHCM	
RDW	
LEUCOCITOS	
PLAQUETAS	
CASO HEMOGRAMA	
DATA HEMOGRAMA	
OUTROS EXAMES/BIOQUÍMICOS	
VDRL	
RX OSSOS LONGOS	
LIQUOR VDRL	
LIQUOR CITOLOGIA	
PROTEINAS LÍQUOR	
TGO	
TGP	
PCR	
B.T	
BD	
BI	
DATA BIOQ	
DADOS DA MÃE	
NOME	
DATA DE NASCIMENTO	
PRONTUARIO	
RAÇA	
TIPO SANGUINEO	
PARIDADE (GPA)	
ANTECEDENTES MÉDICOS	
ETILISTA (S/N)	
TABAGISTA (S/N)	
DROGAS (S/N) QUAIS?	
COMORBIDADE (S/N)	
MEDICAÇÃO	
INTERCORRENCIA	
PRE-NATAL	
Nº DE CONSULTAS	
VDRL (NR/TITULAÇÃO)	
HIV (R/NR)	
CMV (IGG, IGM)	
TOXO (IGG, IGM)	
RUBEOLA (IGG, IGM)	

HEP C (R/NR)	
ITU (S/N)	
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
RUA	
BAIRRO	
MUNICIPIO	
ESTADO	
OCUPAÇÃO	
ESTADO CIVIL	
ESCOLARIDADE	