

Ceftriaxona para tratamento da Sífilis em
gestantes com alergia confirmada à
penicilina

Nº 153
Outubro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO.....	4
4.	A DOENÇA.....	5
4.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
4.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	6
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	7
7.	FINANCIAMENTO/IMPLEMENTAÇÃO.....	9
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	10
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	10
10.	DECISÃO	10
11.	REFERÊNCIAS.....	12



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ceftriaxona 500mg injetável

Indicação: Tratamento da gestante com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, no caso de total impossibilidade de sua dessensibilização à penicilina.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

Contexto: A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A prevalência da sífilis em parturientes foi de 1,6%, em 2004, e de 1,1%, em 2006. O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) está sendo revisado e dentre as recomendações propostas está o uso de ceftriaxona 500mg injetável, como alternativa ao tratamento da gestante com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, no caso de total impossibilidade de sua dessensibilização à penicilina. A ceftriaxona, na forma farmacêutica pó para solução injetável e nas concentrações 250mg e 1g, já é disponibilizada pelo SUS. Entretanto, como medida cautelar para mitigar a resistência bacteriana à ceftriaxona, o novo PCDT de Atenção Integral às Pessoas com IST prevê, em todos os casos, a substituição da apresentação 250mg pela apresentação 500mg.

Evidências científicas: em busca realizada na literatura científica, foi encontrada uma série de casos que avaliou a eficácia da ceftriaxona em 11 mulheres grávidas com sífilis primária ou secundária. Após 3 meses de tratamento, os títulos séricos de anticorpos não treponêmicos das gestantes diminuíram 4 vezes e não aumentaram em 24 meses de seguimento, chegando a negativer em 10 casos. Não houve manifestações de sífilis congênita em nenhum dos bebês ao nascimento e os testes para sífilis realizados nos bebês foram negativos logo após o nascimento ou 6 meses depois.

Impacto Orçamentário: A substituição da ceftriaxona de 250mg, pela apresentação de 500mg, para o tratamento de gestantes com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, atinge uma economia de 73%.

Deliberação final: Os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ceftriaxona 500mg injetável para tratamento da sífilis em gestantes com alergia confirmada à penicilina.



Decisão: Incorporar a ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Portaria nº 57 publicada no DOU nº 190, pág. 693, de 05/10/2015.



2. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

3. SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

Nome genérico da tecnologia: ceftriaxona 500mg injetável

O Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais (DDAHV), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, está em processo de revisão do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Dentre as recomendações propostas pelo PCDT para IST em discussão está o uso de ceftriaxona 500mg injetável, como alternativa ao tratamento da gestante com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, no caso de total impossibilidade de sua dessensibilização à penicilina.

A ceftriaxona, na forma farmacêutica pó para solução injetável e nas concentrações 250mg e 1g, já é disponibilizada pelo SUS, através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica¹. Entretanto, como medida cautelar para mitigar a resistência bacteriana à ceftriaxona, o novo PCDT de Atenção Integral às Pessoas com IST prevê, em todos os casos, a substituição da apresentação 250mg pela apresentação 500mg.

Este relatório tem o objetivo de avaliar a incorporação no SUS da nova apresentação de ceftriaxona, na concentração de 500mg injetável, como alternativa ao tratamento da gestante com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, no caso de total impossibilidade de sua dessensibilização à penicilina.



4. A DOENÇA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A infecção pode ser classificada como congênita (transmitida da mãe para o bebê ainda no útero) ou adquirida (através de sexo ou transfusão sanguínea)^{2,3}.

A sífilis adquirida pode ser classificada em recente (com menos de um ano de evolução) ou tardia (com mais de um ano de evolução). A sífilis adquirida recente pode se apresentar nas formas primária, secundária ou latente recente e a tardia, nas formas latente tardia ou terciária⁴.

O quadro clínico, o diagnóstico e o tratamento da sífilis na gestação não diferem do período não gestacional⁴.

No Estudo Sentinela Parturiente, que teve como finalidade estimar a taxa de prevalência de sífilis na gestação no Brasil, a partir de informações coletadas nas maternidades do SUS, a prevalência da sífilis em parturientes foi de 1,6%, em 2004, e de 1,1%, em 2006⁵.

Em 2012, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 5,8 por 1.000 nascidos vivos. Em 2013, foram registrados no SINAN 21.382 casos de sífilis em gestantes, com taxa de detecção de 7,4 por 1.000 nascidos vivos⁶.

4.2. Tratamento recomendado

A penicilina G, administrada via parenteral, é a única terapia com eficácia documentada no tratamento de gestantes com sífilis e na prevenção da transmissão vertical da doença para o bebê, apresentando 98% de taxa de sucesso nessa prevenção⁷.

O Ministério da Saúde recomenda o uso da penicilina no tratamento da sífilis materna durante a gestação. As gestantes com alergia comprovada à penicilina, após testes de sensibilidade, devem ser dessensibilizadas e posteriormente tratadas com penicilina, em ambiente hospitalar. Na impossibilidade de tratamento com penicilina, as gestantes devem ser tratadas com eritromicina (estearato) 500 mg, por via oral; entretanto, essa gestante não será considerada adequadamente tratada para fins de transmissão fetal, sendo obrigatória a investigação e o tratamento adequado da criança logo após seu nascimento. O uso de



tetraciclina, doxiciclina e estolato de eritromicina é contra-indicado na gestação⁴. O tratamento da sífilis materna com outro medicamento, que não seja a penicilina, é considerado tratamento inadequado para o feto e, portanto, não previne a sífilis congênita⁴.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso da ceftriaxona 500mg injetável, como alternativa ao tratamento da gestante com sífilis, foi realizada uma pesquisa por artigos científicos nas bases *Medline* (via *Pubmed*), Biblioteca Cochrane (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), em março de 2015, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. As estratégias de busca e os números de estudos encontrados, selecionados e utilizados encontram-se no quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1: Estratégia de busca

Bases de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas	Referências utilizadas
Cochrane (via <i>Bireme</i>)	Ceftriaxone and Syphilis	0	0	0
CRD	(ceftriaxone) AND (Syphilis) IN DARE, HTA	0	0	0
Medline (via <i>Pubmed</i>)	"Pregnancy"[Mesh] AND ceftriaxone AND Syphilis	12	1	1

Foram selecionados somente os estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do uso da ceftriaxona no tratamento da sífilis em mulheres grávidas.

Foi encontrada somente uma série de casos, na qual a eficácia da ceftriaxona foi avaliada em 11 mulheres grávidas chinesas com sífilis primária (n=3) ou secundária (n=8), com história de alergia à penicilina e teste cutâneo positivo para alergia à penicilina. Todas as mulheres apresentavam lesões na pele resultantes da sífilis. A ceftriaxona, na dose de 250mg uma vez ao dia, foi administrada via intramuscular, por 7 dias nas grávidas com sífilis primária e por 10 dias nas grávidas com sífilis secundária. Um segundo curso de tratamento foi administrado na 28ª semana da gestação. As lesões na pele desapareceram após 1 mês do primeiro curso de tratamento e não houve recaídas em 24 meses de seguimento. Em 3 meses de tratamento, os títulos séricos de anticorpos não treponêmicos (reaginas) das gestantes diminuíram 4 vezes e não aumentaram em 24 meses de seguimento, chegando a negativar em 10 casos. Não houve manifestações de sífilis congênita em nenhum dos bebês ao nascimento,



nem durante os 24 meses de seguimento; os testes para sífilis realizados nos bebês foram negativos logo após o nascimento ou 6 meses depois⁸.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Atualmente, a aquisição dos medicamentos para IST são de responsabilidade dos estados e dos municípios, cabendo ao Ministério da Saúde a normatização, registro e avaliação dos produtos disponíveis no mercado.

Para se estimar a quantidade anual de gestantes no Brasil, foi feita uma pesquisa no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) na base de dados Tabnet/DATASUS do Ministério da Saúde⁹. O último ano com dados disponíveis de nascidos vivos foi o ano de 2012 (Quadro 3).

Quadro 2: Total de nascidos vivos no Brasil por ano (de 2002 a 2012)

2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
3.059.402	3.038.251	3.026.548	3.035.096	2.944.928	2.891.328	2.934.828	2.881.581	2.861.868	2.913.160	2.905.789

A partir do número de nascidos vivos no Brasil de 2002 a 2012, observou-se que em alguns anos esse número cresce e, em outros, decresce e, por isso, para estimar a média anual de nascidos vivos, foi calculada a média dos últimos 10 anos disponíveis (2002 a 2012). O valor obtido, 2.953.889, foi considerado o número atual de gestantes no Brasil por ano. Sobre esse valor, foi aplicada a prevalência de sífilis em gestantes de 0,85%, obtida no estudo Sentinela Parturiente 2010¹⁰, obtendo-se o número de 25.108 gestantes com sífilis no Brasil

Para estimar o número de gestantes com sífilis e com alergia à penicilina, foram utilizados os dados da Revisão Sistemática de Galvão et al. (2013)¹¹, que teve como objetivo avaliar a incidência de reações adversas graves à penicilina benzatina em mulheres grávidas. Como nos estudos que avaliaram a segurança da administração da penicilina não foram incluídas mulheres grávidas, os autores da revisão avaliaram o risco de reações adversas à penicilina na população geral. O risco de anafilaxia, combinado em metanálise, em todos os pacientes tratados com penicilina foi de 0,002% (IC 95%: 0% – 0,003%; I² = 12%). Entre 3.465.322 pacientes tratados com penicilina, foram observados 6.377 casos de reações adversas de qualquer tipo; o risco combinado de qualquer reação adversa à penicilina foi de 0,169% (IC 95%: 0,073% a 0,265%; I² = 97%. As reações adversas consideradas nos estudos



foram anafilaxia, urticária, edema (incluindo angioedema e edema dos lábios), asma, prurido, anafilaxia, doença do soro, eventos adversos graves (não especificados), náusea, vômito, tétano, desmaios, tonturas, artralgia, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, respiração ofegante¹¹.

Utilizando o pressuposto de que qualquer tipo de reação adversa à penicilina descrita no estudo de Galvão et al. (2013)¹¹ impossibilitaria seu uso, para estimar o número de mulheres grávidas com alergia à penicilina e que, por isso, teriam que utilizar outro medicamento, como a ceftriaxona, a prevalência de qualquer tipo de reação adversa à penicilina, de 0,169%, obtida no estudo de Galvão (2013), foi aplicada ao número de gestantes com sífilis estimado anteriormente. Dessa forma, uma estimativa anual de 42 mulheres grávidas com sífilis não poderiam utilizar a penicilina.

Para avaliar o impacto orçamentário da incorporação da ceftriaxona de 500mg para tratamento de gestantes com sífilis, considerou-se que as gestantes impossibilitadas de usar penicilina estão sendo tratadas atualmente, no SUS, com a ceftriaxona de 250mg, visto que o medicamento recomendado pelo Ministério da Saúde neste caso é o estearato de eritromicina, que não está sendo comercializado no Brasil. A ceftriaxona de 250mg, no Manual de Controle das DST, é recomendada para o tratamento de gestantes com cancro mole e para profilaxia das DST em gestantes. A dose utilizada para o cálculo do custo de tratamento com a ceftriaxona de 250mg foi a utilizada no estudo de Zhou et al. 2005, descrito no item 5 (Evidências Científicas) deste relatório: 250mg uma vez ao dia, via intramuscular, por 10 dias nas grávidas com sífilis secundária.

Para calcular o preço da ceftriaxona 500mg e de 250mg, foram considerados os valores obtidos nas compras públicas realizadas nos anos de 2013 e 2014, registradas no Comprasnet. Não fazem parte do cálculo os custos indiretos relacionados a impostos, encargos sociais e inflação. Para obtenção do preço médio unitário de cada medicamento, após o cálculo do desvio padrão e da média aritmética do preço unitário de todas as aquisições, foram eliminados valores abaixo do limite inferior e acima do limite superior, obtidos pela subtração e soma, respectivamente, do desvio padrão da média calculada. Feitas as eliminações, foi calculada nova média conforme metodologia empregada pelo Departamento de Logística em Saúde, Secretaria Executiva do MS. Tendo em vista que as aquisições deste medicamento são realizadas por diferentes órgãos da administração pública, o gasto real em cada estado ou



município pode sofrer variações conforme a modalidade de compra, o quantitativo adquirido e o fornecedor.

- Preço médio calculado para Ceftriaxona 500mg: R\$ 3,19
- Preço médio calculado para Ceftriaxona 250mg: R\$ 11,78

De acordo com o PCDT em elaboração, a dose de ceftriaxona que será utilizada para o tratamento será 500 mg, uma vez ao dia, por 10 dias. Portanto, serão utilizados 10 frascos-ampola de ceftriaxona de 500mg, por tratamento, ao custo de R\$ 31,90. De acordo com a dose da ceftriaxona utilizada no estudo de Zhou, 250mg uma vez ao dia, por 10 dias, serão utilizados e 10 frascos-ampola de ceftriaxona de 250mg, por tratamento, ao custo de R\$ 117,80.

Portanto, a substituição da ceftriaxona de 250mg, pela apresentação de 500mg, para o tratamento de gestantes com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, atinge uma economia de **73%**. (Quadro 4)

Quadro 4: Cálculo do impacto orçamentário resultante da incorporação da ceftriaxona 500mg para tratamento de gestantes com sífilis e com alergia comprovada à penicilina

Média anual do número de gestantes no Brasil (SINASC 2002-2012)	2.953.889
Número de grávidas com sífilis considerando a prevalência de 0,85% de sífilis em gestantes	25.108
Estimativa do número de gestantes com sífilis que não podem usar a penicilina, considerando a prevalência de qualquer tipo de reação adversa à penicilina, de 0,169%	42
Preço da Ceftriaxona sódica injetável de 500 mg (Comprasnet)	R\$ 3,19
Preço de 10 frascos-ampola de Ceftriaxona sódica, 500 mg (tratamento)	R\$ 31,90
Preço da Ceftriaxona sódica injetável de 250 mg (Comprasnet)	R\$ 11,78
Preço de 10 frascos-ampola de Ceftriaxona sódica, 250 mg (tratamento)	R\$ 117,80
Impacto orçamentário anual com o uso da Ceftriaxona 500mg	R\$ 1.339,80
Impacto orçamentário anual com o uso da Ceftriaxona 250mg	R\$ 4.947,60
Diferença	- R\$ 3.607,80

7. FINANCIAMENTO/IMPLEMENTAÇÃO

A aquisição dos medicamentos para as IST é de responsabilidade dos estados e municípios, cabendo a cada ente pactuar na Comissão Intergestora Bipartite (CIB) as necessidades, segundo a situação epidemiológica de cada Região de Saúde. As dificuldades existentes na gestão compartilhada devem ser solucionadas para que o controle das IST seja efetivo em toda a extensão da rede de atenção.



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ceftriaxona é uma opção de tratamento de gestantes com sífilis e que não podem ser utilizar o tratamento de primeira escolha com penicilina. A substituição da ceftriaxona de 250mg, pela apresentação de 500mg, para o tratamento de gestantes com sífilis e com alergia confirmada à penicilina, atinge uma economia de 73%.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/04/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ceftriaxona 500mg injetável para tratamento da sífilis em gestantes com alergia confirmada à penicilina.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 109/2015.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 57, DE 1º DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar a ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a ceftriaxona 500mg injetável para tratamento de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL

Publicação no DOU nº 190, pág. 693, em 05/10/2015.



11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2014. Elenco de medicamentos e insumos da RENAME 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Rename-2014.pdf>. Acesso em 25/02/2015.
2. Sonda EC et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2013;3(1):28-30.
3. Damasceno ABA et al. Sífilis na gravidez. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2014;13(3):88-94
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. 2007. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_prevencao_transmissao_verticalhivisifilis_manualbolso.pdf.
5. Szwarcwald CL, Barbosa Jr. A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do Estudo Sentinela-Parturiente, 2006: Desafios para o controle da Sífilis Congênita no Brasil. *DST-J Bras Doenças Sex Transm*. 2007; 19(3-4):128-133.
6. Ministério da Saúde. Transmissão vertical do HIV e Sífilis: estratégias para redução e eliminação. Brasília, DF, 2014. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56610/folder_transmissao_vertical_hiv_sifilis_web_pd_60085.pdf. Acesso em: 02/01/2015.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR. Recommendations and Reports*. December 17, 2010; 59(Nº RR-12):26-36 Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5912.pdf>
8. Zhou P et al. A Study Evaluating Ceftriaxone as a Treatment Agent for Primary and Secondary Syphilis in Pregnancy. *Sexually Transmitted Diseases*, August 2005, Vol. 32, No. 8, p.495–498.
9. Ministério da Saúde. DATASUS. TabNet Win32 3.0: Nascidos Vivos – Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em 10/03/2015.
10. Estudo com dados compilados pelo Departamento DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS, disponível por meio de solicitação ao DDAHV/SVS/MS.
11. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, et al. (2013) Safety of Benzathine Penicillin for Preventing Congenital Syphilis: A Systematic Review. *PLoS ONE* 8(2): e56463. doi:10.1371/journal.pone.0056463.
12. Ministério da Saúde. DATASUS. Banco de Preços em Saúde. Secretaria Executiva . Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. Coordenação Geral de Economia da Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br>. Acesso em: 12/03/2015.