

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE

CHAIANE EMÍLIA DALAZEN BOTTON

SÍFILIS MATERNA E CONGÊNITA NO BRASIL:
ANÁLISE DOS PADRÕES ESPACIAIS, TEMPORAIS E ESPAÇO-TEMPORAIS

CAMPO GRANDE
2023

CHAIANE EMÍLIA DALAZEN BOTTON

SÍFILIS MATERNA E CONGÊNITA NO BRASIL:
ANÁLISE DOS PADRÕES ESPACIAIS, TEMPORAIS E ESPAÇO-TEMPORAIS

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

Orientador: Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Alessandro Diogo De Carli

CAMPO GRANDE
2023



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Doutorado

Aos quinze dias do mês de março do ano de dois mil e vinte e três, às catorze horas, na Videoconferência (à distância), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Albert Schiaveto de Souza (UFMS), Caique Jordan Nunes Ribeiro (UFS), Clarice Souza Pinto (UFMS), Livia Fernandes Probst (UFMS) e Sonia Maria Oliveira de Andrade (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: CHAIANE EMILIA DALAZEN BOTTON, CPF 02895783101, Área de concentração em Saúde e Sociedade, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "SÍFILIS MATERNA E CONGÊNITA NO BRASIL: ANÁLISE DOS PADRÕES ESPACIAIS, TEMPORAIS E ESPAÇO-TEMPORAIS" e orientação de Albert Schiaveto de Souza. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AValiação
Dr. Albert Schiaveto de Souza (Interno)		Aprovada
Dr. Caique Jordan Nunes Ribeiro (Externo)		Aprovada
Dra. Clarice Souza Pinto (Externo)		Aprovada
Dra. Daniella Moraes Antunes (Externo) (Suplente)		
Dra. Elenir Rose Jardim Cury (Interno) (Suplente)		
Dra. Livia Fernandes Probst (Externo)		Aprovada
Dra. Sonia Maria Oliveira de Andrade (Interno)		Aprovada

RESULTADO FINAL:

Aprovação Aprovação com revisão Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer a Deus, por toda providência ao abrir caminhos e colocar pessoas maravilhosas em minha vida, conduzindo tudo de uma maneira muito melhor do que eu poderia imaginar ou merecer. Por ter me amparado nos momentos de dificuldade e tornado tudo mais fácil sempre.

Aos meus pais, Jas Cesar e Orlete, pelo amor incondicional, pelo zelo, valores e princípios. Obrigada por acreditarem em mim e serem, de forma tão especial, a melhor parte da minha vida, meus grandes exemplos na vida de dignidade, humildade e amor.

Ao meu esposo, André Luiz, pelo amor, companheirismo, por me incentivar sempre e por toda a paciência com os meus momentos de instabilidade emocional durante essa jornada. Sem seu apoio e compreensão nada teria sido possível.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza, por ter aceitado o desafio de me orientar, por ter confiado em mim e me dado liberdade para desenvolver essa pesquisa em uma área com a qual eu já tinha familiaridade. Serei eternamente grata pela oportunidade de ser sua orientanda e por ter tido muita paciência comigo e dedicado seu tempo e conhecimento.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Alessandro Diogo De Carli, por ter sido meu grande incentivador e colaborador nessa jornada. Por todo o tempo e energia dedicados a me ajudar e pela disposição, apoio e orientação desde o mestrado. Sou imensamente grata por confiar em mim, me incentivar, me aconselhar, me acalmar nos momentos em que precisei e, principalmente pela paciência com a minha ansiedade ao desenvolver esse trabalho.

Ao professor Caíque Jordan Nunes Ribeiro que foi um verdadeiro anjo na minha vida. Pelos ensinamentos que tornaram esse trabalho possível, por ter dedicado a mim seu escasso tempo e com muita paciência, didática e disposição me ensinado a realizar as análises de dados e como construir os mapas. Sem você e seu apoio nada disso teria sido possível. Não tenho como agradecer tudo o que fez por mim, nessa jornada. Obrigada por ser tão excelente no que faz e ao mesmo tempo tão generoso com o próximo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS, pelos grandes ensinamentos e contribuições.

Ao Ministério da Saúde do Brasil pela cessão e envio do banco de dados dos casos de sífilis, que tornaram esse estudo possível.

O presente estudo foi realizado com o apoio da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul- UFMS/MEC/BRASIL.

O presente estudo foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

A sífilis em gestantes (SG) é um problema de saúde pública, considerando os riscos de transmissão vertical de sífilis congênita (SC) e de desfechos desfavoráveis da gestação como prematuridade, morte fetal e neonatal. Esse estudo teve como objetivo analisar a dinâmica espacial, temporal e espaço-temporal da sífilis em gestantes e congênita, no Brasil, no período de 2013 a 2019. Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo ecológico, de série temporal, descritivo dos casos notificados de SG, SC e óbitos por SC, em crianças menores de um ano no Brasil. As tendências temporais da incidência de SC, da detecção da SG e da mortalidade por SC foram examinadas por meio de regressão linear segmentada. Os índices de Moran global e local univariados e bivariados e estatística de varredura espaço-temporal foram utilizados nas análises espacial e espaço-temporal. Foram notificados, entre 2013 e 2019, 317.779 casos de sífilis em gestantes no Brasil. A região Sudeste concentrou 145.423 casos (45,8%), seguida da região Nordeste com 66.188 (20,8%). Houve uma tendência de crescimento das taxas de detecção de SG entre as gestantes com idade entre 20-29 anos (AAPC: 0,8%; IC95%: 0,4 a 1,1%), com mais de 8 anos de escolaridade (AAPC: 6,6%; IC95% 5,2 a 8,0%) e com tratamento adequado (AAPC: 15,4%; IC95%: 8,2 a 19,1%). Municípios com menores índices de Vulnerabilidade Social apresentaram taxas maiores de sífilis em gestantes ($Rho = -0,096$; $p < 0,001$) e foi identificada autocorrelação espacial entre a vulnerabilidade social e as taxas de detecção de sífilis em gestantes ($I = -0,10$; $p = 0,001$) e entre a cobertura populacional estimada na APS e as taxas de SG ($I = -0,092$; $p = 0,001$). O aglomerado espaço-temporal ($RR = 2,04$; $p < 0,001$) dos casos de SG incluiu 111.530 casos e envolveu as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Um total de 183.171 casos e 2.401 óbitos por SC foram registrados no Brasil, com maior número de casos na região Sudeste ($n = 82.612$; 45,1%). Houve uma tendência de crescimento nas taxas de SC entre mães com idade 20-29 anos (AAPC: 1,4; IC95%: 1,0 to 1,7%) e com escolaridade < 8 anos (AAPC: 6,6; IC95%: 5,3 to 7,9%). O aglomerado espaço-temporal primário envolveu 338 municípios da região Sudeste ($RR = 3,06$; $p < 0,001$). Foi identificada autocorrelação espacial entre vulnerabilidade social e as taxas de incidência de sífilis congênita ($I = 0,054$; $p = 0,001$) e autocorrelação espacial negativa entre a cobertura populacional estimada na APS e as taxas de incidência de sífilis congênita ($I = -0,123$; $p = 0,001$). Para a redução das

tendências das taxas de sífilis é necessário desenvolver ações direcionadas aos grupos com tendências crescentes (mães com idade 20-29 anos) e regiões de maior risco (Sudeste, Norte e Nordeste). Os resultados forneceram elementos para futuras pesquisas e intervenções em saúde pública, evidenciando diferenças regionais importantes.

Descritores: sífilis congênita; epidemiologia; saúde pública; gravidez; infecções sexualmente transmissíveis.

ABSTRACT

Syphilis in pregnant women (PW) is a public health problem, considering the risks of vertical transmission of congenital syphilis (CS) and unfavorable pregnancy outcomes such as prematurity, fetal and neonatal death. This study aimed to analyze the spatial, temporal and spatiotemporal dynamics of syphilis in pregnant women and congenital, in Brazil, from 2013 to 2019. It is an epidemiological study of the ecological and temporal series type and also descriptive of the reported cases of GS, CS and deaths from SC in children under one year of age in Brazil. Temporal trends in CS incidence and mortality and PW detection were examined using segmented linear regression. Univariate and bivariate global and local Moran indices and spatiotemporal statistics were used in the spatial and spatiotemporal analyses. Between 2013 and 2019, 317,779 cases of syphilis in pregnant women were reported in Brazil. The Southeast region concentrated 145,423 cases (45.8%), followed by the Northeast region with 66,188 (20.8%). There was an increasing trend in the detection rates of PW among pregnant women aged 20-29 years (AAPC: 0.8%; 95%CI: 0.4 to 1.1%), with more than 8 years of schooling (AAPC: 6.6%; 95%CI 5.2 to 8.0%) and with adequate treatment (AAPC: 15.4%; 95%CI: 8.2 to 19.1%). Municipalities with higher rates of syphilis in pregnant women had lower Social Vulnerability indices ($Rho = -0.096$; $p < 0.001$) and an autocorrelation was identified between social vulnerability and syphilis detection rates in pregnant women ($I = -0.10$; $p = 0.001$) and between estimated population coverage in PHC and PW rates ($I = -0.092$; $p = 0.001$). The spatiotemporal cluster ($RR = 2.04$; $p < 0.001$) of PW cases included 111,530 cases and involved the Southeast, Midwest and South regions. A total of 183,171 cases and 2,401 deaths from CS were registered in Brazil, with the highest number of cases in the Southeast region ($n = 82,612$; 45.1%). There was an increasing trend in CS rates among mothers aged 20-29 years (AAPC: 1.4; 95%CI: 1.0 to 1.7%) and with < 8 years of education (AAPC: 6.6; 95% CI: 5.3 to 7.9%). The primary spatiotemporal cluster involved 338 municipalities in the Southeast region ($RR = 3.06$; $p < 0.001$). Autocorrelation was identified between social vulnerability and congenital syphilis incidence rates ($I = 0.054$; $p = 0.001$) and autocorrelation between estimated population coverage in PHC and congenital syphilis incidence rates ($I = -0.123$; $p = 0.001$). To reduce trends in syphilis rates, it is

necessary to develop actions aimed at groups with increasing trends (mothers aged 20-29 years) and at higher risk regions (Southeast, North and Northeast). The results provided important elements for future research and public health interventions, highlighting important regional differences.

Descriptors: congenital syphilis; epidemiology; public health; pregnancy; sexually transmitted diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Percentual de gestantes com diagnóstico de sífilis confirmado no pré-natal, 2008-2018.....	31
Figura 2 - Área do estudo.....	43
Figura 3 - Distribuição espacial da taxa de detecção bruta de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019).....	67
Figura 4 - Distribuição espacial da taxa de detecção suavizada de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019).....	67
Figura 5 - Distribuição espacial, análise LISA univariado, das taxas de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019).....	68
Figura 6 - Distribuição espaço-temporal das taxas anuais de detecção bruta de sífilis em gestantes por 1.000 NV, Brasil (2013-2019).....	70
Figura 7 - Distribuição espacial da taxa de incidência bruta de sífilis congênita no Brasil (2013-2019).....	71
Figura 8 - Distribuição espacial da taxa de incidência suavizada de sífilis congênita no Brasil (2013-2019).....	71
Figura 9 - Distribuição espacial, análise LISA univariado, das taxas de sífilis congênita no Brasil (2013-2019).....	73
Figura 10 - Distribuição espaço-temporal das taxas anuais de incidência bruta de sífilis congênita por 1.000 NV, Brasil (2013-2019).....	74
Figura 11 - Associação entre a taxa de detecção de sífilis em gestantes e a vulnerabilidade social no Brasil (2013-2019).....	77
Figura 12 - Associação entre a taxa de detecção de sífilis em gestantes e a cobertura populacional estimada na APS no Brasil (2013-2019).....	79
Figura 13 - Associação entre a taxa de incidência de sífilis congênita e a vulnerabilidade social no Brasil (2013-2019).....	80
Figura 14 - Associação entre a taxa de incidência de sífilis congênita e a cobertura populacional estimada na APS no Brasil (2013-2019).....	81

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Descrição das variáveis do estudo.....	45
Tabela 1 - Valores absolutos e percentuais das características dos casos de sífilis em gestantes notificados no Brasil, 2013- 2019.....	53
Tabela 2 - Valores absolutos e percentuais das características dos casos de sífilis congênita notificados no Brasil, 2013- 2019.....	54
Tabela 3 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes de acordo com características sociodemográficas e clínicas, Brasil, 2013-2019.....	58
Tabela 4 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019.....	60
Tabela 5 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes estratificada pelo Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) e cobertura populacional na APS nos municípios brasileiros, 2013-2019.....	61
Tabela 6 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita de acordo com as características sociodemográficas e clínicas das mães, Brasil, 2013-2019.....	62
Tabela 7 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019.....	63
Tabela 8 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita estratificada pelo Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) e cobertura populacional na APS nos municípios brasileiros, 2013-2019.....	64
Tabela 9 - Tendência do coeficiente de mortalidade por sífilis congênita nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019.....	65
Tabela 10 - Aglomerados espaço-temporais das taxas anuais de incidência bruta de sífilis congênita por 1.000 NV.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC - *Average Annual Percentage Change* (Variação Anual Percentual Média)

a.C - Antes de Cristo

APS - Atenção Primária à Saúde

ELISA - *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

EQI - Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente

EUA - Estados Unidos da América

FTA-Abs - *Fluorescent treponemal antibody absorption*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH - Homens que fazem sexo com homens

IC95% - Intervalo de Confiança a 95%

IDH-M - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

IL - Illinois

INPE - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais

IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

IVS - Índice de Vulnerabilidade Social

IVS-IU - Índice de Vulnerabilidade Social: Dimensão Infraestrutura Urbana

IVS-CH - Índice de Vulnerabilidade Social: Dimensão Capital Humano

IVS-R/T - Índice de Vulnerabilidade Social: Dimensão Renda e Trabalho

LCR - Líquido cefalorraquidiano

LISA - *Local Indicators of Spatial Association* (Índice Local de Associação Espacial)

LLR - *Log Likelihood Ratio* (Razão Logarítmica de Verossimilhança)

MD - Maryland

MHA-TP - *Micro-Haemagglutination Assay for T. pallidum*

MS - Ministério da Saúde

NC- Não calculado

NV - Nascidos vivos

NY - Nova York

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-americana da Saúde

RPR - Reagente de plasma Rápido

RN- Rio Grande do Norte

RR - Risco relativo

SC - Sífilis congênita

SG- Sífilis em gestantes

SIAB - Sistema de Informações da Atenção Básica

SINAN - Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SVS/MS - Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

T. pallidum - Treponema pallidum

TPHA - *Treponema pallidum Hemagglutination*

TPPA - *T. pallidum Passive Particle Agglutination test*

TRUST - *Toluidine Red Unheated Serum Test*

UI - Unidades Internacionais

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

US/USA- *United States of America*

USR - *Unheated Serum Reagin*

VDRL - *Veneral Disease Research Laboratory*

WA - Washington

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	SÍFILIS.....	18
2.1.1	Sífilis Gestacional.....	23
2.1.2	Sífilis Congênita.....	27
2.2	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SÍFILIS.....	30
2.3	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E SERVIÇO DE TRIAGEM PRÉ-NATAL NO BRASIL.....	34
2.4	VULNERABILIDADE SOCIAL E SÍFILIS.....	39
2.5	ANÁLISE ESPACIAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS.....	40
3	OBJETIVOS.....	42
3.1	OBJETIVO GERAL.....	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
4	METODOLOGIA.....	43
4.1	TIPO DE ESTUDO	43
4.2	ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	43
4.3	FONTE DOS DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	44
4.3.1	Variáveis Dependentes.....	44
4.3.2	Variáveis Independentes.....	46
4.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	47
4.4.1	Metodologia do Objetivo 01.....	47
4.4.2	Metodologia do Objetivo 02.....	47
4.4.3	Metodologia do Objetivo 03.....	48
4.4.4	Metodologia do Objetivo 04.....	49
4.5	SOFTWARES.....	51
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
5.1	RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 01.....	52
5.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 02.....	57
5.2.1	Análise de Tendência da Sífilis em Gestantes.....	57
5.2.2	Análise de Tendência da Sífilis Congênita.....	61

5.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 03.....	66
5.3.1	Análise espacial da sífilis em gestantes.....	66
5.3.2	Análise espaço-temporal da sífilis em gestantes.....	69
5.3.3	Análise espacial da sífilis congênita.....	70
5.3.4	Análise espaço-temporal da sífilis congênita.....	73
5.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 04.....	76
6	CONCLUSÕES.....	84
	REFERÊNCIAS.....	86
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).....	107
	APÊNDICE A - ARTIGO DA TESE PUBLICADO.....	112

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*, sendo uma das IST mais prevalentes no mundo (BARNETT, 2018; LIMA *et al.*, 2013; SHAHROOK *et al.*, 2014, WIJESOORIYA *et al.*, 2016). Estima-se que a cada ano surjam aproximadamente 6 milhões de novos casos de sífilis no mundo, além de mais de 300.000 mortes fetais e neonatais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Apesar de ter diagnóstico e tratamento simples, continua sendo um problema de grande impacto para a saúde pública (ACOSTA; GONÇALVES; BARCELLOS, 2016; FALAVINA; LENTSCK; MATHIAS, 2019; LIMA *et al.*, 2013; MAGALHÃES *et al.*, 2013).

A transmissão da sífilis acontece principalmente pelas vias sexual e vertical, e essa infecção é a maior causa de desfechos desfavoráveis da gestação em países em desenvolvimento (BRASIL, 2020; PEELING; YE, 2004). Em gestantes com sífilis não tratada, as taxas de transmissão vertical podem ficar entre 70% e 100% e a infecção congênita pode apresentar riscos aumentados como a prematuridade, o desenvolvimento de alterações físicas e neurológicas, além do risco de desfecho desfavorável da gestação como: aborto espontâneo, morte fetal e neonatal (ARAÚJO *et al.*, 2012; ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; BRASIL, 2019a; KUPEK; OLIVEIRA, 2012; LIMA *et al.*, 2013). No Brasil, em 2018, dos 26.308 casos notificados de sífilis em gestantes, tratados ou não, 11,4% apresentaram algum desfecho desfavorável (BRASIL, 2019b).

Existem esforços, em nível nacional, para a erradicação da transmissão vertical da sífilis desde 1993, quando o Ministério da Saúde do Brasil iniciou o projeto de eliminação da sífilis congênita, com meta de reduzir a incidência a valores menores ou iguais a 1 caso por mil nascidos vivos (BRASIL, 2007; MAGALHÃES *et al.*, 2013). Apesar da ampliação do acesso ao diagnóstico e a garantia de tratamento, que se deu ao longo dos anos, o Brasil ainda está muito distante das metas estabelecidas para a erradicação da infecção, sendo que, em 2018, a taxa de incidência de sífilis congênita, no país, foi de 9,0 casos/1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2019b). Novas metas foram propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que incluem a redução da taxa de incidência de sífilis congênita para 0,5 caso a cada 1.000 nascidos vivos, até 2030, sendo que essa já foi alcançada, na

América Latina, por países como Chile e Cuba (KUZNIK *et al.*, 2015a; NEMES *et al.*, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

No Brasil, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é a principal fonte de dados de notificação e investigação de casos de sífilis. A sífilis congênita está na lista nacional de doenças de notificação compulsória desde 1986, enquanto a notificação compulsória das gestantes com sífilis foi instituída em 2005 (BRASIL, 1986; BRASIL, 2019b). O monitoramento dos indicadores em saúde é uma das atribuições da saúde pública, nos diferentes momentos e territórios, sendo a análise dos dados oriundos dos sistemas de informação importantes para o planejamento, avaliação e gestão dos programas e ações em saúde (ANTUNES; NARVAI, 2010).

No Sistema Único de Saúde (SUS), a atenção à sífilis é realizada, prioritariamente, pela Atenção Primária à Saúde (APS), que se constitui no conjunto de serviços de saúde do primeiro nível de atenção, incluindo o pré-natal, realização de diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2020; FIGUEIREDO, 2020). Esse nível da atenção tem como instância operacional as unidades básicas de saúde e visa à integralidade da atenção, buscando proporcionar, ao usuário, acesso a todos os tipos de cuidados como a promoção de saúde, prevenção de riscos e cuidados assistenciais que possam garantir saúde e bem estar ao longo do tempo (ANDRADE *et al.*, 2018).

Desigualdades em saúde são diferenças nas condições de saúde de grupos populacionais, atribuídas a variações biológicas ou por livre escolha dos indivíduos. Por outro lado, as iniquidades resultam de condições externas sobre as quais os indivíduos não têm controle, resultando em diferenças desnecessárias, injustas e evitáveis (WHITEHEAD, 2000). A definição de quais diferenças seriam evitáveis pode variar de um país para outro e de um período para outro, mas diferenças nas condições de saúde que resultem de acesso limitado aos serviços de saúde, exposição a fatores de risco e condições de vida inadequadas constituem iniquidades em saúde (FREITAS; MICHELETI; HOLZ, 2017).

Considerando a possível existência de iniquidades em saúde, elementos que explicam diferenças no estado de saúde em nível individual podem não ser suficientes para explicar as diferenças entre grupos de uma sociedade ou entre sociedades diversas. Assim, estudos de base populacional podem fornecer

informações essenciais para intervenções de saúde pública ao permitir: a identificação de associações entre disparidades socioeconômicas e os desfechos em saúde, identificar diferenças geográficas na ocorrência das doenças, além de levantar hipóteses etiológicas para estudos em nível individual (MAGALHÃES *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2017). Ou seja, a análise do cenário epidemiológico fornece elementos que podem subsidiar o entendimento do conjunto de características de ordem individual, social e econômica que podem contribuir para o aumento da incidência de sífilis nas gestantes e transmissão vertical da infecção (ACOSTA; GONÇALVES; BARCELLOS, 2016; HERINGER, 2020; SOARES *et al.*, 2017).

Isso porque espaço e população constituem uma unidade na qual determinantes contextuais se expressam em consonância aos problemas de saúde, podendo existir fatores de risco que influenciem o acesso ao pré-natal, aos testes e ao tratamento da doença, bem como a adesão por parte das pacientes, considerando a realidade da sífilis que é multifacetada e complexa (FREITAS *et al.*, 2019a; SOARES 2017).

Desta forma, a análise das informações epidemiológicas é essencial para entender a dinâmica da epidemia de sífilis materna e congênita, no Brasil, e relevante para auxiliar o planejamento em saúde pública, definir prioridades de intervenção, além de permitir que seja avaliado o impacto de políticas públicas implementadas e intervenções executadas, visando um controle da doença mais efetivo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍFILIS

A sífilis pode ser definida como uma infecção bacteriana curável de evolução crônica que acomete exclusivamente seres humanos e tem como principais vias de transmissão a sexual e a vertical, mas também pode ser transmitida pelo contato com as lesões e transfusões sanguíneas (BRASIL, 2020). No início a sífilis era estigmatizada e os países culpavam os países vizinhos ou inimigos pela doença. Os italianos e ingleses chamavam-na de 'doença francesa', os russos de 'doença polonesa' e os portugueses de 'doença espanhola' (TAMPA *et al.*, 2014).

A origem do vocábulo sífilis precede a descoberta do seu agente etiológico. Em 1530, Girolamo Fracastoro, médico e poeta, criou o termo ao narrar a história de Syphilus, um pastor, punido pelo deus Apolo com o que seria a doença sífilis (BRASIL, 2010). Os primeiros relatos médicos da doença foram registrados por volta de 1495, a partir da observação de lesões existentes em soldados por dois médicos venezianos, Marcellus Cumano e Alexandri Benedetto. No final do século XV, mesmo com a doença ainda desconhecida, teria acontecido a primeira epidemia de sífilis na Europa (MAGALHÃES *et al.*, 2011).

A hipótese pré-colombiana da origem da sífilis afirma que a sífilis estava amplamente espalhada pelo velho mundo. Por volta de 3000 anos a.C a sífilis teria surgido na Ásia e se espalhado pela Europa. Por outro lado, a hipótese unitária defende que a sífilis teria surgido na África e se espalhando cinquenta anos antes da viagem de Cristóvão Colombo. Mas, a hipótese mais popular é a colombiana, que afirma que os marinheiros de Cristóvão Colombo foram os responsáveis por levar a doença do novo mundo, em 1493, para a Europa (TAMPA *et al.*, 2014).

Os primeiros relatos coincidiram com a primeira viagem de Cristóvão Colombo para o Novo Mundo e, por isso, acredita-se que os marinheiros podem ter levado a doença para a Europa. A disseminação de doenças venéreas entre os soldados e marinheiros era grande preocupação para os governantes. Tanto que durante a Guerra da Crimeia, o governo do Reino Unido aprovou algumas leis polêmicas como: leis que autorizavam a força policial prender e examinar qualquer mulher encontrada a determinada distância do quartel do exército ou da marinha,

tudo isso com o objetivo de evitar a contaminação de soldados e marinheiros (BARNETT, 2018).

O agente etiológico da sífilis, *T. pallidum*, é uma bactéria espiralada com alta capacidade de invasão celular, cuja infecção não confere imunidade protetora ao hospedeiro. Foi descoberto, em 1905, pelo zoologista Fritz Schaudin e pelo dermatologista Paul Erich Hoffman, a partir da observação ao microscópio de uma amostra coletada, por Hoffman, de uma pápula de sífilis secundária presente na vulva de uma paciente (BARNETT, 2018; BRASIL, 2016; BRASIL, 2020). O primeiro exame sorológico para a detecção da sífilis foi desenvolvido pelo bacteriologista Wassermann, dois anos após a descoberta de Schaudinn e Hoffman (MAGALHÃES *et al.*, 2011).

A primeira descrição dos estágios da doença foi realizada em 1837, pelo médico franco-americano Philippe Ricord, que descreveu três estágios da sífilis: primário e secundário, que surgiram dentro de semanas ou meses de infecção, e um estágio terciário que levava uma década ou mais para se desenvolver. No século XVII, o tratamento preconizado para a sífilis era o mercúrio, que podia ser administrado por via oral, aplicado sobre as lesões na pele ou até mesmo injetado na uretra do paciente. Tal terapêutica apresentava muitos efeitos colaterais. Em 1909, Paul Ehrlich descobriu uma nova opção de tratamento, a Arsfenamina, que apesar de eficaz, também se mostrou altamente tóxica (BARNETT, 2018). Alexandre Fleming descobriu a penicilina em 1928, e partir de 1943, ela se tornou a principal opção de tratamento (BARNETT, 2018; TAMPA *et al.*, 2014).

Personagens históricos famosos foram infectados pelo *T. pallidum*, dentre os mais afetados estavam muitos escritores, devido a vida promíscua que levavam, como Heinrich Heine, Dostoiévski e Oscar Wilde. Além deles, filósofos como Friedrich Nietzsche e Arthur Schopenhauer, pintores como Édouard Manet, Vincent van Gogh e Goya e compositores como Ludwig van Beethoven, Robert Schumann and Franz Schubert (TAMPA *et al.*, 2014).

O diagnóstico da sífilis é baseado na associação da história clínica do paciente, presença de sinais e sintomas e os resultados de testes sorológicos treponêmicos e não-treponêmicos (ANGEL-MULLER *et al.*, 2018; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION 2015). A infecção tem um período longo de incubação, cerca de três semanas (HOOK, 2017). Os estágios de infecção da sífilis são

classificados, de acordo com as manifestações clínicas em: primário, secundário, latente recente e tardio e terciário (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

O estágio primário é clinicamente caracterizado pela existência de uma úlcera denominada cancro, geralmente única e indolor, de bordas firmes e elevadas que ocorre no local da entrada da bactéria, geralmente, localizado na região anal, genital ou oral, aparece entre 10 e 90 dias após a infecção e desaparece sem tratamento entre a 3ª e 6ª semana, além disso pode ser identificada linfadenopatia regional. O *T. pallidum* penetra por pequenas erosões, na mucosa ou pele, resultantes do ato sexual, e passa a se multiplicar no local da inoculação produzindo a sífilis primária (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014; LASAGABASTER; GUERRA, 2018). O critério laboratorial para diagnóstico é o de caso que atenda à descrição clínica de sífilis primária com teste sorológico reativo não treponêmico ou treponêmico (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

No estágio secundário há a presença de lesões mucocutâneas papulares ou pustulosas localizadas ou difusas, que podem acometer palma das mãos e planta dos pés, e que aparecem entre seis semanas e seis meses do surgimento do cancro, em cerca de 25% dos pacientes não tratados. Além disso, o paciente pode apresentar linfadenopatia generalizada. Esses sinais clínicos associados ao teste não treponêmico com título ≥ 4 e teste treponêmico reativo, estabelecem o diagnóstico de sífilis secundária (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014; LASAGABASTER; GUERRA, 2018). As lesões da sífilis secundária podem desaparecer em semanas ou meses, mesmo sem nenhum tratamento (HOOK, 2017).

A sífilis latente é uma fase assintomática, o diagnóstico se faz pelas reatividade dos testes treponêmicos e não treponêmicos. Até um ano, a infecção é considerada latente recente e com mais de 1 ano, latente tardia. Por outro lado, a sífilis terciária pode surgir entre 1 a 40 anos da infecção e ocorre em cerca de um terço dos pacientes não tratados (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014; LASAGABASTER; GUERRA, 2018). Geralmente, nesse estágio há acometimento do sistema nervoso e cardiovascular, e o surgimento de lesões de tumoração com tendência de liquefação, gomas sífilíticas,

que podem surgir em qualquer tecido e podem causar incapacidade e a morte (BRASIL, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

A sífilis é uma infecção crônica que, com exceção da sífilis congênita, pode ser transmitida apenas nos primeiros três anos da infecção. Depois desse período mesmo que não tenha sido tratada, a transmissão sexual se torna rara e as maiores preocupações são referentes são os problemas sistêmicos que ela pode trazer como a neurosífilis e o comprometimento de órgãos (HOOK, 2017).

A neurosífilis designa todas as formas de comprometimento do sistema nervoso central pelo *T. pallidum*, é uma complicação temida que pode ser diagnosticada por meio de análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). O desenvolvimento da neurosífilis pode acontecer em qualquer momento do curso da infecção, levando a transtornos mentais, demência, atrofia cerebral, paralisia geral progressiva (CAIXETA *et al.*, 2014; HOOK, 2017).

Os testes não treponêmicos como o VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) e RPR (Reagente de Plasma Rápido) apresentam menor custo, quando comparados aos treponêmicos, são quantitativos, de alta sensibilidade e mensuram a resposta do hospedeiro a antígenos não treponêmicos, como a cardiolipina e lecitina, que são liberados pelas células danificadas do hospedeiro (BRASIL, 2020; MILANEZ; AMARAL, 2008). São utilizados para o diagnóstico e também para o monitoramento do tratamento e controle da cura. Esses testes apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade, mas a sensibilidade pode sofrer redução nos casos de sífilis primária e latente tardia, além disso reações falso-positivas podem ser encontradas em pacientes com doenças autoimunes, doenças do colágeno, hanseníase dentre outras (BRASIL, 2020).

Testes treponêmicos, como FTA-Abs (*Fluorescent treponemal antibody absorption*), TPHA (*Treponema pallidum Hemagglutination*) e o ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) são qualitativos, de elevada sensibilidade e os primeiros a se tornarem reagentes, mas apresentam custo mais elevado, além de necessitar de equipe treinada para a análise (BRASIL, 2020; MILANEZ; AMARAL, 2008). Esses testes apresentam alta especificidade, entretanto, se mantêm positivos por toda a vida do paciente, independentemente, do paciente ter sido tratado ou não, e portanto não são recomendados para o monitoramento da cura da sífilis (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Esse tipo de teste pode ser utilizado como primeiro teste ou teste complementar, mas no Brasil, devido a epidemia de sífilis, o Ministério da Saúde (MS) recomenda iniciar a investigação pelo teste treponêmico, devido ao fato de ser o primeiro a se tornar reagente. Na ausência de manifestações clínicas, o diagnóstico é estabelecido pela associação dos dois tipos de exames sorológicos (BRASIL, 2020).

O medicamento de primeira escolha para o tratamento da sífilis é a benzilpenicilina e a dose depende da fase da infecção (BRASIL, 2020; CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014). Pacientes na fase primária recebem 2.400.000 UI de penicilina benzatina via intramuscular, em dose única. Na fase secundária ou latente recomenda-se aplicar 4.800.000 UI, via intramuscular, divididas em duas doses de 2.400.000 UI, com intervalo de sete dias entre as doses. Os pacientes na fase terciária ou latente tardia devem receber 7.200.000 UI, via intramuscular, em três doses de 2.400.000 UI, com intervalo de sete dias entre as doses (BRASIL, 2020).

Entre os anos de 2014 e 2017 houve um desabastecimento de penicilina G benzatina no Brasil e no mundo, o que pode ter influenciado o aumento na incidência dos casos de sífilis (ARAÚJO; SOUZA; BRAGA, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020a). O reconhecimento do desabastecimento de penicilina em vários países do mundo, durante anos, foi tema da sexagésima nona Assembleia da OMS em Genebra (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016) e também fez com que o governo brasileiro estabelecesse a limitação do seu uso apenas para os casos de sífilis, principalmente os de sífilis em gestantes e sífilis congênita (BRASIL, 2018a).

O principal fator que contribuiu para esse desabastecimento global foi o reduzido número de empresas que passou a produzir a principal matéria-prima da penicilina. Muitas empresas deixaram de produzir ou reduziram a produção devido ao seu baixo custo e pouca rentabilidade, em relação a outros fármacos, existindo apenas quatro fornecedores dessa matéria-prima no mundo, um na Áustria e três na China (ARAÚJO; SOUZA; BRAGA, 2020).

Existem outros antibióticos que são estudados e indicados para o tratamento da sífilis, mas com eficácia muito menor, como Nishijima e colaboradores (2020) concluíram. Os autores conduziram um estudo retrospectivo no Japão para avaliar a eficácia da amoxicilina como alternativa à penicilina G no tratamento de gestantes com sífilis e prevenção da transmissão vertical. Os resultados indicaram que cerca

de 33% das gestantes com sífilis latente, tratadas com amoxicilina, transmitiram a infecção para os seus filhos, mostrando que a amoxicilina é ineficaz na prevenção da sífilis congênita em gestantes com sífilis tardia.

2.1.1 Sífilis gestacional

Desfechos desfavoráveis da gestação são mais frequentes em gestantes com sífilis, sendo o diagnóstico precoce da sífilis em gestantes o principal fator para o controle da sífilis congênita (CESAR *et al.*, 2020). A frequência de qualquer intercorrência na gestação é cerca de 52% maior em mulheres com sífilis (GOMEZ *et al.*, 2013). Nas Américas, gestantes infectadas pelo *T. pallidum* apresentam cerca de sete vezes mais chances de ter um natimorto do que uma gestante não infectada (ARNESEN; SERRUYA; DURÁN, 2015).

Mesmo após o tratamento, o risco de intercorrências ainda é 2,5 vezes maior em gestantes infectadas (SALOOJEE *et al.*, 2004). Considerando principalmente, os riscos de transmissão vertical e os possíveis desfechos desfavoráveis da gestação, o monitoramento do cenário epidemiológico se revela de extrema importância e por isso, a sífilis em gestantes é um agravo de notificação compulsória desde 2005, no Brasil (BRASIL, 2019b).

Em 2017, com o objetivo de diminuir a subnotificação da sífilis em gestantes, houve alteração nos critérios de definição de casos notificados como sífilis. De acordo com a nova definição, são considerados casos de sífilis em gestantes: mulheres que estejam assintomáticas, mas que apresentem durante o pré-natal, parto ou puerpério pelo menos um teste reagente, seja ele treponêmico ou não treponêmico, e que não tenham registro de tratamento anterior ou mulheres que estejam sintomáticas para sífilis e apresentem um teste reagente, ou ainda mulheres que durante o pré-natal, parto ou puerpério apresentem teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, independentemente de sintomatologia e tratamento prévio (BRASIL, 2017b).

Esse monitoramento dos casos de sífilis em gestantes e também dos casos de sífilis congênita, por meio do sistema de vigilância em saúde, é de extrema importância para que seja possível analisar o cenário epidemiológico do Brasil em diferentes momentos e seja possível identificar fragilidades e estabelecer prioridades para que o país consiga alcançar as metas de eliminação de sífilis congênita, que

foram estabelecidas mundialmente pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e pela OMS (SARACENI *et al.*, 2017).

No Brasil, o Protocolo Clínico de Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) recomenda que toda gestante realize o teste para sífilis durante o pré-natal, no primeiro e terceiro trimestres da gestação, além de estabelecer a obrigatoriedade da realização de um teste treponêmico e um não-treponêmico nos casos de aborto e no momento de internação para o parto, independentemente, da realização de exames anteriores (BRASIL, 2020; MAGALHÃES *et al.*, 2011; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018).

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Ministério da Saúde adquire e fornece testes rápidos para sífilis aos serviços de saúde, estando incorporados a sua lista de procedimentos tanto testes não treponêmicos (VDRL, RPR, TRUST e USR) como testes treponêmicos (teste rápido, FTA-ABS, ELISA, EQI, TPHA, TPPA, MHA-TP). A triagem sorológica das gestantes deve ser realizada, preferencialmente, por meio do teste rápido treponêmico e o controle do tratamento e cura através do VDRL (BRASIL, 2017b).

Grande parcela das gestantes brasileiras tem acesso a quatro consultas de pré-natal, em média, mas existem importantes diferenças no acesso de acordo com características socioeconômicas, refletindo desigualdades sociais em saúde (ARAÚJO *et al.*, 2012). Entre 66%-95% das gestantes teriam acesso a um VDRL durante o pré-natal, entretanto esse percentual cai drasticamente quando se trata do acesso ao segundo VDRL, de 0,2% a 20,7% das gestantes, que deveria ser realizado até a trigésima semana de gestação (CARVALHO; ARAÚJO, 2007; SZWARCOWALD *et al.*, 2007).

Os testes rápidos têm a vantagem de apresentar o resultado no mesmo dia e, assim, a oportunidade de tratar a gestante no mesmo momento do diagnóstico. A utilização dos testes rápidos pode auxiliar tanto na ampliação da cobertura de gestantes testadas quanto no número de tratamento dos casos diagnosticados (CAMBOU *et al.*, 2021; TRIVEDI *et al.*, 2020). Gestantes com testes rápidos reagentes, treponêmicos ou não-treponêmicos, devem ser consideradas como infectadas, independentemente da presença de sinais clínicos, e o tratamento deve ser iniciado imediatamente, para que a oportunidade de evitar a transmissão vertical não seja perdida (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020; PEELING; YE, 2004). Além disso, o

Ministério da Saúde brasileiro considera que o benefício do tratamento supera o custo e o risco de um possível sobretratamento (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020).

Quase a totalidade dos diagnósticos de sífilis em gestantes ocorre na fase latente ou tardia. O diagnóstico de sífilis primária é raro, uma vez que a sua manifestação, o cancro duro, tem pouco tempo de permanência, podendo aparecer em regiões não visíveis da genitália ou fora da região genital (CARDOSO *et al.*, 2018). O tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, considerado como adequado, para fins de notificação, deve ser realizado com Benzilpenicilina benzatina, iniciado até trinta dias antes do parto, e a adequação da dose deve ser feita de acordo com o estágio da infecção, tanto o tratamento quanto a cura devem ser acompanhados mensalmente pelas equipes de saúde, a fim de se descartar aumento da titulação em duas diluições, o que configuraria reinfecção/reativação e necessidade de retratamento da gestante e das parcerias sexuais (BRASIL, 2016; CARDOSO *et al.*, 2018; MAGALHÃES *et al.*, 2011).

Existe uma diferença significativa no risco de intercorrências na gestação, em gestantes com sífilis, dependendo do período em que o pré-natal é iniciado e os testes são realizados. As chances de transmissão vertical da sífilis são menores quando as gestantes iniciam o pré-natal precocemente e recebem o diagnóstico e tratamento adequado no primeiro trimestre ou início do segundo (HAWKES; GOMEZ; BROUTET, 2013; MARTINEZ *et al.*, 2019). A realização de testes para diagnóstico da sífilis e o tratamento com penicilina estão entre as intervenções com melhor custo-benefício para a saúde pública, custando cerca de um dólar. Entretanto, na África e na América Latina, de 2% a 15% de todas as gestantes com sífilis não recebem tratamento adequado (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008).

O tratamento com penicilina G benzatina é altamente eficaz no tratamento da sífilis gestacional e prevenção da sífilis congênita, pois atravessa a barreira placentária, quando aplicada nas primeiras 28 semanas de gestação há uma redução de aproximadamente 100% nas chances de transmissão vertical (DOMINGUES *et al.*, 2021; PLOTZKER; MURPHY; STOLTEY, 2018). Entretanto, falhas na provisão do cuidado adequado durante o pré-natal, principalmente, em mulheres em situação de vulnerabilidade social, e o aumento das taxas de sífilis em adultos são os fatores que mais contribuem para a persistência da sífilis congênita

(PLOTZKER; MURPHY; STOLTEY, 2018).

No Brasil, o tratamento da gestante com sífilis é considerado adequado se tiver sido realizado com penicilina benzatina, iniciado até 30 dias antes do nascimento e ter sido completado. Os filhos das gestantes que não atenderem esse critério serão considerados casos de sífilis congênita (DOMINGUES *et al.*, 2021). Até o ano 2017, o tratamento do parceiro também era considerado como um dos critérios para que o tratamento fosse considerado adequado, mas foi excluído pela Nota Informativa nº 2, de 19 de setembro de 2017 (BRASIL, 2019a; DOMINGUES *et al.*, 2021).

Em gestantes, o tratamento da sífilis primária, secundária e latente recente deve ser realizado com aplicação de dose única de penicilina G Benzatina 2,4 milhões de UI, intramuscular, sendo 1,2 milhões de UI em cada glúteo. A sífilis latente tardia ou latente com duração ignorada e sífilis terciária devem ser tratadas com penicilina G Benzatina 2,4 milhões de UI, intramuscular, semanal por três semanas, com uma dose total de 7,2 milhões de UI. A neurosífilis requer penicilina cristalina de 18 a 24 milhões de UI/dia, administrada em doses de 3 a 4 milhões de UI a cada quatro horas por infusão contínua, durante quatorze dias. Pacientes em tratamento que ultrapassarem o intervalo de quatorze dias entre as doses, devem ter seu esquema terapêutico reiniciado. Qualquer outro tratamento é considerado inadequado (BRASIL, 2019a).

Após o tratamento da sífilis com penicilina, cerca de 30 a 50% dos pacientes podem apresentar, como resposta sorológica à terapia, a reação de Jarisch-Herxheimer, que aparece nas primeiras 24 horas após a aplicação e se caracteriza pela presença de febre, dor de cabeça, mialgia e piora das erupções cutâneas. Essa reação é mais comum em pacientes com sífilis na fase secundária e regride espontaneamente depois de 12 a 24 horas, requerendo apenas hidratação e uso de antipiréticos pelo paciente. Entretanto, alguns profissionais podem confundir-la com uma reação alérgica à penicilina (BRASIL, 2019a; DOMINGUES *et al.*, 2021; HOOK, 2017).

Swayze e colaboradores (2021) investigaram se gestantes com testes não treponêmicos com títulos baixos (<1:16) poderiam não estar recebendo tratamento com penicilina G benzatina, apesar desse ser o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde brasileiro. Foi identificado que 8,7% dos casos de sífilis em

gestantes não foram tratados com penicilina, entre 2010 e 2018, no Brasil, sendo que 83% das gestantes que não receberam o tratamento recomendado realizaram o pré-natal e aquelas que apresentaram títulos $\geq 1:16$, nos testes não treponêmicos, tiveram mais chances de serem tratadas com penicilina.

2.1.2 Sífilis congênita

A sífilis congênita resulta da transmissão do *T. pallidum* da gestante para o feto, por via transplacentária. Essa transmissão pode acontecer em qualquer estágio da infecção materna e as chances de acontecer são influenciadas pelo tempo de exposição do feto no útero, pelo estágio da sífilis materna, adequação do tratamento materno e pela resposta imunológica do feto (SALOOJEE *et al.*, 2004; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018). As taxas mais altas de transmissão acontecem nos casos de gestantes com sífilis primária e secundária (MAGALHÃES, 2011; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018). Aborto espontâneo e natimorto são desfechos desfavoráveis que acometem cerca de 40% dos casos de sífilis em gestantes, com maior risco no primeiro trimestre gestacional (BRASIL, 2020).

A mortalidade infantil é definida como a morte de crianças menores de um ano, as mortes fetais são aquelas que ocorrem após 22 semanas de gestação e ou peso ao nascer de 500 gramas ou mais, enquanto mortalidade perinatal é aquela que ocorre a partir de 22 semanas de gestação até o sétimo dia de vida, a neonatal é a morte que ocorre em crianças entre 0 e 27 dias de vida e a pós natal em crianças de 28 a 364 dias (BRASIL, 2009). De acordo com a OMS, a mortalidade proporcional por sífilis congênita deve estar abaixo de 2% (KAMB *et al.*, 2010). Canto e colaboradores (2019) realizaram um estudo dos óbitos fetais e infantis por sífilis congênita no estado do Ceará entre 2010 e 2014. Os resultados indicaram altas taxas de óbitos, com 87,7% de óbitos perinatais e 73,9% de fetais.

Para fins de vigilância epidemiológica, a sífilis congênita é um agravo de notificação compulsória, no Brasil, desde 1986 e a definição se dá a partir de critérios específicos como: recém-nascido, aborto ou natimorto de mãe com evidência clínica de sífilis e/ou sorologia, realizada no pré-natal ou momento do parto ou curetagem, que não tenha recebido tratamento ou que tenha recebido tratamento inadequado. Também são considerados como sífilis congênita os casos

nos quais são encontradas evidências microbiológicas de infecção pelo agente etiológico na placenta e/ou cordão umbilical ou em amostras da lesão cutânea, biópsia ou necrópsia de criança, aborto ou natimorto, além dos casos de crianças menores de 13 anos com evidências clínicas e sorológica de sífilis (BRASIL, 2017a; PAZ *et al.*, 2005).

Nos casos de mãe diagnosticada com sífilis, mas não tratada ou com tratamento inadequado no pré-natal é estabelecido o diagnóstico de sífilis congênita para a criança, independentemente da avaliação clínica e de exames complementares, pois de 60% a 90% dos recém nascidos com sífilis congênita são assintomáticos (BRASIL, 2020). As manifestações clínicas das crianças com sífilis congênita, em mais de 50% dos casos, aparecem entre a terceira e oitava semana de vida (HERREMANS *et al.*, 2010).

Estabelecer o diagnóstico de sífilis congênita não é algo simples, pois além da grande maioria dos bebês ser assintomática ao nascimento, quando sintomáticos as manifestações podem ser sutis e inespecíficas. Mesmo assim, neonatos com sífilis congênita têm maior probabilidade de internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e de permanecer mais tempo no hospital (BRASIL, 2020; SALOOJEE *et al.*, 2004; SINGH *et al.*, 2015). Dentre as manifestações clínicas que podem estar presentes em casos de sífilis congênita estão: baixo peso ao nascer, prematuridade, icterícia, osteocondrite, linfadenopatia generalizada, convulsões, meningite, anemia, leucopenia ou leucocitose, lesões cutâneas, periostite e trombocitopenia, febre, hepatomegalia, entre outras (BRASIL, 2020; MAGALHÃES *et al.*, 2011; MOTTA *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2015).

A penicilina é o tratamento de escolha para a sífilis congênita, confirmada ou provável, e apresenta poucos efeitos adversos. A penicilina G cristalina ou penicilina G procaína são indicadas nos casos de neonato com alterações clínicas e/ou sorológicas, hematológicas ou radiológicas. Nos casos de alteração liquórica a penicilina G cristalina é o tratamento de escolha e nos casos em que os exames complementares e avaliação clínica não revelem nenhuma alteração, mas a mãe não tenha realizado o tratamento adequado durante a gestação, o tratamento pode ser realizado com penicilina G benzatina (MOTTA *et al.*, 2018).

O início tardio do pré-natal é principal fator de risco para cerca de um terço dos casos de sífilis congênita (MACÊDO *et al.*, 2017; MAGALHÃES *et al.*, 2017;

SALOOJEE *et al.*, 2004; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018 ; TIKHONOVA *et al.*, 2003). Outros fatores de risco para sífilis congênita já foram identificados como os cuidados pré-natais precários, consultas pré-natais tardias ou ausência de consultas ou de tratamento e intervalo menor do que quatro semanas entre o tratamento na mãe e o parto (FREITAS *et al.*, 2019b; SALOOJEE *et al.*, 2004; QUIN *et al.*, 2014; VESCOVI; SCHUELTER-TREVISOL, 2020), mães com idade entre 20 e 30 anos, pardas e com baixa escolaridade (CONCEIÇÃO; CÂMARA; PEREIRA, 2019; LIMA *et al.*, 2013; MALLMANN *et al.*, 2015; MÉLO *et al.*, 2020).

Dentre os fatores de risco individuais, foram identificados: escolaridade, sexo, uso de drogas, renda, alto risco autopercebido de adquirir IST, ser positivo para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e apresentar múltiplas parcerias sexuais (CONCEIÇÃO; CÂMARA; PEREIRA, 2019; SALOOJEE *et al.*, 2004; TIKHONOVA *et al.*, 2003). O risco de sífilis congênita, baixo peso ao nascer e natimorto é cerca de três vezes maior quando os parceiros sexuais da mãe estão infectados (CARDOSO *et al.*, 2018; QUIN *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2019), principalmente quando não são realizados testes de diagnóstico e nem o tratamento adequado dos parceiros (BEZERRA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2018; GARBIN *et al.*, 2019; MADUREIRA *et al.*, 2021; PADOVANI; OLIVEIRA; PELLOSO, 2018; PARKES-RATANSKI *et al.*, 2020).

Para Figueiredo e colaboradores (2020) a notificação e tratamento dos parceiros deveriam ser uma estratégia global de redução da incidência da sífilis congênita. Entretanto, um dos grandes desafios dos profissionais de saúde é a resistência que muitas gestantes possuem em contar aos parceiros sobre a infecção. Isso porque muitas ficam inseguras, com medo de perderem a confiança do parceiro, sofrerem preconceito, serem abandonadas e traídas (CAVALCANTE *et al.*, 2016; NAKKU-JOLOBA *et al.*, 2019; ROCHA *et al.*, 2019). Os parceiros também relatam não comparecer para o tratamento, mesmo após terem sido orientados, devido aos compromissos do trabalho, medo do tratamento por ser injetável e também devido ao estigma da sífilis (NAKKU-JOLOBA *et al.*, 2019).

Outra questão importante a ser considerada é que podem existir fatores de risco distintos para a transmissão vertical da sífilis em diferentes regiões de um mesmo país. Estudo realizado nos Estados Unidos da América identificou as principais oportunidades perdidas de prevenção da sífilis congênita e evidenciou que

elas eram diferentes de acordo com a região do país. No Sul, foi a falta de tratamento materno, no Nordeste o diagnóstico tardio, no Sudeste a escassez de assistência pré-natal (KIMBALL *et al.*, 2020).

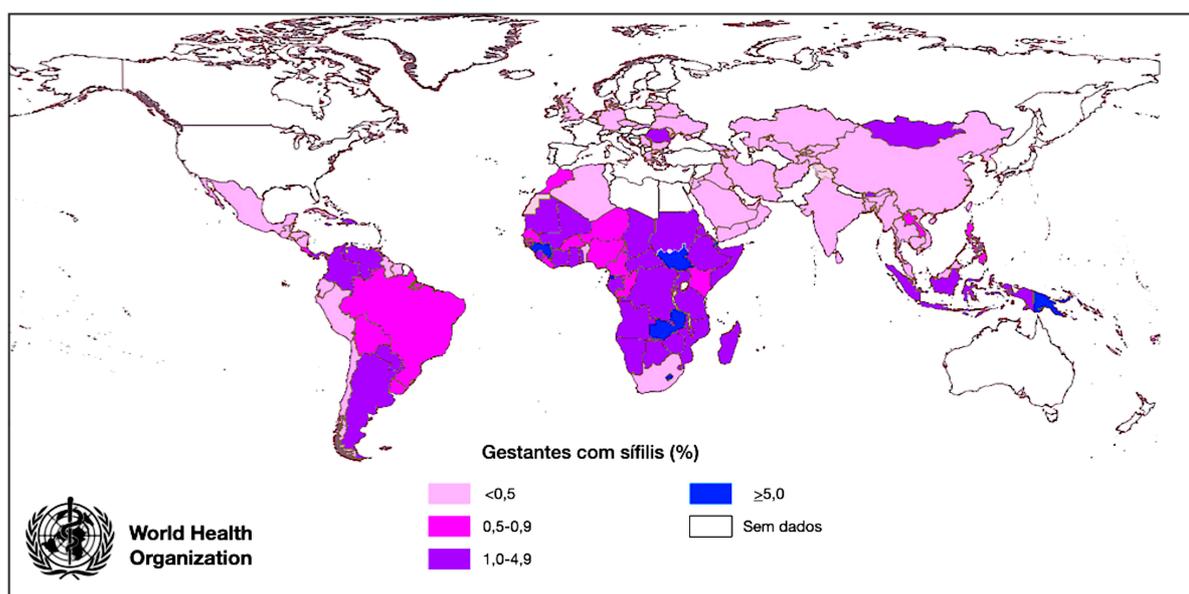
2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SÍFILIS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 6 milhões de novos casos de sífilis ocorrem anualmente, no mundo. Deste número de casos, aproximadamente 1,85 milhão acontece em gestantes e aproximadamente 50% dos filhos delas apresentam alguma consequência da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Em 2020, estima-se que ocorreram cerca de 240.000 novos casos de sífilis na Europa, 350.000 no Sudeste Asiático, 640.000 no Mediterrâneo Oriental, 1.100.000 no Pacífico Ocidental, 2.200.000 na África e 2.500.000 nas Américas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A tendência da sífilis em mulheres foi estimada em 132 países e os resultados indicaram que entre os anos de 2012 e 2016 houve uma tendência de crescimento na prevalência da infecção (KORENROMP *et al.*, 2018). Estima-se que, em 2012, 927.936 gestantes foram infectadas pelo *T. pallidum*, o que resultou em cerca de 350.915 desfechos desfavoráveis da gestação. A África concentrou a maior parcela dos casos, cerca de 63,1% das infecções maternas (585.664 casos) e a Europa a menor, com apenas 2% das infecções em gestantes (18.437). Entretanto em relação ao ano de 2008, considerou-se que houve uma redução mundial de 37,7% nos casos de sífilis em gestantes (WIJESORIYA *et al.*, 2016).

A sífilis na gestação é a segunda maior causa de natimortos em todo o mundo. Em 2019, segundo a OMS, uma média de 3,2% (1,1%-10,9%), das gestantes que realizaram pré-natal, testaram positivo para sífilis. Esse dados são referentes a 78 países que notificaram os casos de sífilis congênita em gestantes e o percentual das gestantes que realizaram pré-natal e foram diagnosticadas com sífilis, no período de 2008 a 2018, nos 78 países, está representado na Figura 1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Figura 1 - Percentual de gestantes com diagnóstico de sífilis confirmado no pré-natal, 2008-2018



Fonte: Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION (2019).
Disponível em: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/sti/anc_syphilis_positive/atlas.html

Newman e colaboradores (2013) estimaram que no ano de 2008 ocorreram mundialmente, mais de 520.000 desfechos desfavoráveis de gestações devido a sífilis, dos quais 215.000 foram natimortos ou mortes fetais precoces, 90.000 mortes neonatais, 65.000 prematuros ou com baixo peso ao nascer e 150.000 recém-nascidos com sífilis. Em 2016, foram estimados 661.000 casos de sífilis congênita no mundo e cerca de 143.000 natimortos ou morte fetal, 61.000 mortes neonatais e 41.000 crianças prematuras ou com baixo peso ao nascer. Houve um discreto declínio de 12% nas taxas entre os anos de 2012 e 2016, sendo que o continente europeu esteve muito próximo de alcançar a meta eliminação da transmissão vertical da sífilis (0,5 caso/1.000 nascidos vivos). Na Holanda a prevalência da sífilis em gestantes é baixa (0,06%) e os casos de sífilis congênita são extremamente raros (VISSER *et al.*, 2019).

Entretanto, as taxas de sífilis congênita permanecem altas na África e Mediterrâneo Oriental, existindo também um aumento no número de casos de sífilis congênita no continente Americano. Do total de casos de sífilis congênita estimados em 132 países, 203.000 (57%) ocorreu em mulheres que realizaram pré-natal, 55.000 (16%) em mães que foram diagnosticadas, mas não receberam tratamento e 23.000 (6%) em mães que recebem o tratamento (KORENROMP *et al.*, 2019).

Estudos anteriores também identificaram que em países africanos a prevalência da sífilis em gestantes varia em média de 4% a 15% e a sífilis não tratada resulta em natimortos em cerca de 25% das gestações (LEWS; LATIF; NDOWA, 2007). A África é o continente com maiores taxas de transmissão vertical da sífilis (ALTHABE *et al.*, 2019). Em países da África Subsaariana, estima-se que, anualmente, desfechos desfavoráveis como natimorto, morte neonatal, baixo peso ao nascer e sífilis congênita acontecem em 206.000 gestações de mães com sífilis (KUZNIK *et al.*, 2015b).

Altas prevalências de sífilis em gestantes (4,1%) e congênita (3,8%) também foram identificadas em Uganda na África, os autores atribuíram os resultados à condição socioeconômica da população, associada à ausência de recursos suficientes para testar e tratar as gestantes durante o pré-natal (OLOYA *et al.*, 2020). Biadgo e colaboradores (2019) realizaram um estudo para determinar a prevalência de sífilis e HIV em gestantes no nordeste da Etiópia e identificaram que houve um declínio de 2,6% em 2011 para 1,6% em 2015, sendo essa prevalência menor do que a identificada em um estudo realizado no Nordeste do Brasil (2,8%) (MOURA; MELLO; CORREIA, 2015).

Em países mais desenvolvidos, a infecção é menos comum e ocorre nos segmentos marginalizados da população que vivem em condição de maior pobreza e com menor acesso aos serviços de saúde (HOOK, 2017; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018). Em 2009, Réunion Island, na França, apresentou uma incidência de 0,28 caso/1.000 nascidos vivos (RAMIANDRISOA *et al.*, 2011) e no Reino Unido, no período de 2010 a 2015 as taxas de sífilis congênita foram menores do que 0,02 casos/1.000 nascidos vivos (NV) (SIMMS *et al.*, 2016). Segundo Sallojee e colaboradores (2004), em países desenvolvidos, além da menor soroprevalência de sífilis em gestantes, o acesso adequado ao cuidado pré-natal reduz o número de casos de sífilis congênita, um cenário diferente do encontrado em países da Europa Oriental, Ásia Central e África.

Entretanto, a partir de 2010, países da União Europeia e do Espaço Econômico Europeu, países de alta renda, apresentaram aumento significativo nas taxas de sífilis adquirida, principalmente na França, Reino Unido, Alemanha e Irlanda, devido a transmissão entre homens que fazem sexo com homens (HSH). O comportamento bissexual, de uma parcela desses HSH, levou também ao aumento

dos casos de sífilis entre mulheres heterossexuais (SPITERI *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos da América, entre os anos de 2013 e 2017, houve um aumento nas taxas de sífilis congênita de 9,2 para 23,3 casos a cada 100.000 nascidos vivos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018). O número de casos de sífilis congênita reportados entre 2013 e 2018 aumentaram 261%, de 362 para 1.306 (KIMBALL *et al.*, 2020). Por outro lado, estudo realizado com dados da cidade de Nova York revelou que, apenas 12% das infecções de sífilis em gestante resultaram em transmissão vertical da infecção, no período de 2010-2016, evidenciando a importância da testagem no pré-natal e tratamento das gestantes na prevenção da sífilis congênita (SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018).

As Américas apresentam altas taxas de incidência de sífilis e concentram cerca de 25% dos casos anuais de sífilis gestacional e cerca de 100.000 natimortos/ano atribuíveis à sífilis congênita (ARNESEN; SERRUYA; DURÁN, 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2011). No México, entre 2004 e 2009, houve um aumento de mais de 50% dos casos de sífilis congênita em relação ao período de 1990 e 2009 (REYNA-FIGUEROA *et al.*, 2011) e na Colômbia a incidência em 2011 foi de 3,28 casos/1.000 NV (ALZATE-GRANADOS *et al.*, 2012). Dados recentes demonstram que, quando se exclui o Brasil, as taxas de sífilis na América do Sul tem se mantido estáveis desde 2009, mas o aumento nas taxas de sífilis no Brasil influenciou de maneira negativa os dados do continente (BEZERRA *et al.*, 2019).

Por outro lado, Cuba foi o primeiro país a ser validado pela OMS por ter alcançado a eliminação da transmissão vertical de HIV e sífilis, em 2015 (CAFFE *et al.*, 2016). No ano seguinte, também foram validados Tailândia, Belarus, Armênia e Moldova. Em 2017, foram validados seis territórios do Caribe: Anguilla, Antígua e Barbuda, Ilhas Bermudas, Ilhas Cayman, Montserrat, São Cristóvão e Nevis e em 2018 e 2019 a Malásia, Sri Lanka e Maldivas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Cerqueira e colaboradores (2017) desenvolveram um estudo transversal, com 2.041 gestantes, no Rio de Janeiro, no período de 2012 a 2014. Os autores identificaram taxas de incidência de sífilis congênita de 26,6/ 1.000 NV e prevalência de sífilis em gestantes semelhante às encontradas em países africanos e muito mais altas que em outros países da América Latina. Outro estudo investigou a ocorrência

de sífilis em gestantes e sífilis congênita no estado de São Paulo, no período de 2007 a 2018 e identificou que as taxas de sífilis em gestantes aumentaram 8,7 vezes e de sífilis congênita 6,6 vezes, sendo que o aumento aconteceu em praticamente todos os municípios do estado, que é o estado mais populoso do país (RUBERTI *et al.*, 2021).

2.3 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E SERVIÇO DE TRIAGEM PRÉ-NATAL NO BRASIL

Os sistemas de saúde pública desempenham um papel fundamental na prevenção e controle das ISTs e por isso devem ser fortalecidos (SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018). A qualidade da assistência prestada pelos serviços de saúde é um importante fator na adesão ao tratamento e consequente redução da transmissão vertical da infecção (MAGALHÃES *et al.*, 2011). A sífilis congênita é considerada um evento-sentinela no monitoramento da APS, por ser uma doença de fácil prevenção.

A importância e o ótimo custo-benefício da triagem pré-natal para sífilis nos serviços de saúde já foi demonstrada por estudos anteriores (ARNESEN; SERRUYA; DU *et al.*, 2019; DURÁN, 2015; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018) e a ocorrência da sífilis congênita indica fragilidades no funcionamento da rede de APS e/ou da sua integração com o sistema de saúde (ARAÚJO *et al.*, 2012; MAGALHÃES *et al.*, 2011; SARACENI *et al.*, 2005).

Não são todos os países que incluem os testes para diagnóstico da sífilis na rotina do pré-natal. Na África subsaariana cerca de vinte e cinco por cento dos países não realizam a testagem pré-natal, devido ao custo e organização dos serviços de saúde e, mesmo em países nos quais a realização dos teste para sífilis faz parte da política nacional, eles nem sempre são realizados (SALOOJEE *et al.*, 2004). Nos Estados Unidos da América, imigrantes muitas vezes desconhecem a disponibilidade dos serviços de pré-natal ou apresentam dificuldade de acesso a esses serviços (SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018).

No Brasil, a APS, do Sistema Único de Saúde (SUS), tem como atribuição garantir cobertura do pré-natal a todas as gestantes, rastrear infecções sexualmente transmissíveis nas gestantes e em suas parcerias sexuais, realizar testagem pré-

natal, testes treponêmicos e não treponêmicos e notificar os casos de gestantes diagnosticadas com sífilis. Além disso, cabe também à APS realizar tratamento com penicilina G benzatina, investigar e tratar as parcerias sexuais da gestante, orientar sobre o risco de nova infecção, monitorar mensalmente a gestante com teste não treponêmico, além de, referenciar a gestante para maternidade com histórico de tratamento, exames realizados e número da notificação da gestante no SINAN (BRASIL, 2020).

Considerando as ações em nível clínico, não é difícil prevenir a sífilis congênita. Os procedimentos necessários são: promover início do pré-natal antes do quarto mês de gestação, informando a gestante da importância de realizar o teste de sífilis e tratar caso positivo; promover testagem descentralizada com resultado e tratamento disponível logo após o resultado; tratar o parceiro sexual da gestante; realizar novos testes ao longo da gestação e garantir acompanhamento dessa gestante até o momento do parto (DEPERTHES *et al.*, 2004; LI *et al.*, 2020).

Em 1993, foi lançado o projeto de eliminação da sífilis congênita pelo Ministério da Saúde brasileiro, sendo definida como meta a redução da incidência da SC para valores iguais ou menores a 1 caso a cada mil nascidos vivos (MAGALHÃES *et al.*, 2013). Em 2000, foi lançado o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento com o objetivo de ampliar o acesso e cobertura da assistência pré-natal, estabelecendo um mínimo de seis consultas de pré-natal, além da realização de triagem sorológica para infecções sexualmente transmissíveis (MAGALHÃES *et al.*, 2011).

Em 2004, passou a ser obrigatória a realização VDRL no momento do parto como requisito para o recebimento do pagamento do procedimento pelos hospitais do SUS (BRASIL, 2004). No ano de 2006, o Pacto pela Vida, um dos eixos do Pacto pela Saúde, priorizou a redução da mortalidade materna e infantil e redução da transmissão vertical de HIV e sífilis (MAGALHÃES *et al.*, 2011). Em 2007, foi publicado o Plano Operacional para Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis, definindo ações e metas para melhoria do controle dessa doença (BRASIL, 2007).

As notificações dos casos de sífilis são feitas através de fichas de notificação específicas e inseridas no Sistema de Agravos de Notificação (BRASIL, 2017b). Essas informações são de extrema importância para análise do cenário

epidemiológico e subsídios para o planejamento das intervenções para a redução no número de casos (SARACENI *et al.*, 2017). A principal ferramenta de triagem pré-natal, na APS, são os testes rápidos, sendo os resultados dos testes registrados no cartão da gestante e/ou prontuário da paciente. A escolha do teste rápido, treponêmico ou não treponêmico, deve levar em consideração não apenas a disponibilidade dos testes, mas também o estágio provável de infecção da gestante (BRASIL, 2020).

Na mesma perspectiva mundial de luta contra a sífilis e outros agravos materno-infantis, em 2011 foi instituída, no Brasil, a Rede Cegonha, uma importante rede de ações e serviços com o objetivo de oferecer atenção humanizada à gravidez, parto e puerpério, garantir o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis (BRASIL, 2011). A implantação da Rede Cegonha trouxe a expansão da triagem pré-natal da sífilis, por meio da descentralização dos testes rápidos para a APS, ampliando a capacidade de detecção. Com o objetivo de fortalecer a política de prevenção da morbimortalidade materno-infantil, no Brasil, os governos federal e estaduais têm se organizado em diversas ações, contempladas na Agenda de Resposta Rápida à Sífilis nas Redes de Atenção, lançada em 2017 (BRASIL, 2017b).

De maneira geral, a cobertura de pré-natal no Brasil é alta e não uniforme, com 71% de cobertura de sete ou mais consultas em 2018 (BRASIL, 2018b; DOMINGUES *et al.*, 2021). Entretanto, realizar o número ideal de consultas não significa garantir a qualidade dessas consultas com realização do diagnóstico e tratamento no momento correto (DOMINGUES *et al.*, 2021). Apesar de preconizado pelo Ministério da Saúde (MS), muitas vezes os serviços de saúde não realizam a testagem e/ou o tratamento adequado das gestantes (CONCEIÇÃO; CÂMARA; PEREIRA, 2019; MAGALHÃES *et al.*, 2011; MACÊDO *et al.*, 2017; MASCHIO-LIMA *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Nunes e colaboradores (2018) não encontraram diminuição significativa nos casos de sífilis congênita em municípios que apresentavam alta cobertura populacional pela APS ($\geq 75\%$), entre os anos de 2007 a 2014. Para os autores, a redução da sífilis congênita não pode ser atribuída à cobertura pela APS, mas à qualidade do pré-natal e capacitação dos profissionais envolvidos.

De forma semelhante, outro estudo que analisou casos de sífilis gestacional e

congenita em Fortaleza (Ceará), entre 2008 e 2010, conclui que as gestantes e recém-nascidos não estavam recebendo assistência adequada e que parte dos desfechos de natimortalidade, óbito infantil e aborto poderiam ter sido evitados com o manejo adequado da gestante (CARDOSO *et al.*, 2018). Em 2015, apenas 55% das unidades básicas de saúde brasileiras prescreviam penicilina para tratamento da sífilis em gestantes (BEZERRA *et al.*, 2019). Outros estudos identificaram que uma elevada proporção de municípios não aplica penicilina na APS, com a justificativa de falta de estrutura para aplicação, como epinefrina e ponto de oxigênio, e falta de condições técnicas para manejar possíveis casos de anafilaxia (ARAÚJO *et al.*, 2012; SANTOS, 2020).

A incidência de reações letais após o uso de penicilina é considerada baixa (1 a 2/100.000) e não pode ser tomada como justificativa para dificultar o acesso dos pacientes com sífilis ao tratamento adequado (ARAÚJO *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*, 2013; WOLFF *et al.*, 2009). A recusa dos profissionais em administrar a penicilina G benzatina na APS, apesar de preconizado pelo MS, é o maior obstáculo ao provimento de tratamento adequado às gestantes e seus parceiros. Reforçando que muitas vezes há desconhecimento por parte dos profissionais dos protocolos a serem seguidos e em outras, apesar de conhecidos eles não são implementados (ROCHA *et al.*, 2019).

Os profissionais de saúde devem receber treinamento para identificar histórico de alergia à penicilina, realizar testes de hipersensibilidade para verificar a existência de reação alérgica e tratar os casos de anafilaxia (GALVÃO *et al.*, 2013). Existe a necessidade de se repensar as práticas e, conseqüentemente, as oportunidades perdidas de se evitar a transmissão vertical da sífilis, que podem resultar de práticas omissas (SANINE *et al.*, 2016).

Além disso, existe o problema da não adesão aos serviços de pré-natal por parte das gestantes, quando existe acesso aos mesmos, que pode acontecer devido as mulheres não compreenderem ou acreditarem no propósito do cuidado pré-natal, o que pode ser influenciado pela escolaridade e renda familiar (CESAR *et al.*, 2020; SALOOJEE *et al.*, 2004), religião, estado civil e pelo fato de não ser a primeira gestação e até não percepção da sífilis congênita como um problema (SALOOJEE *et al.*, 2004).

Em relação aos sistemas de saúde, os fatores de risco apontados foram: o

atraso na entrega dos resultados dos testes sorológicos, o não cumprimento dos protocolos recomendados pelos serviços de saúde, diagnóstico tardio e monitoramento ineficaz das gestantes, falta de captação e resgate das gestantes faltosas, dificuldade no manejo da infecção por parte dos profissionais, dificuldade na captação e tratamento do parceiro, além da presença de dados incompletos nos prontuários e fichas epidemiológicas (CARDOSO *et al.*, 2018; SALOOJEE *et al.*, 2004; TIKHONOVA *et al.*, 2003). A falta de testes, medicamentos para o tratamento e outros insumos necessários também são considerados fatores de risco (SALOOJEE *et al.*, 2004; TIKHONOVA *et al.*, 2003).

Estudo realizado com 2.353 gestantes e 102 profissionais de unidades de saúde do SUS, na cidade do Rio de Janeiro, identificou falhas na realização dos exames sorológicos, no tratamento da sífilis, abordagem dos parceiros e aconselhamento das gestantes. Os autores concluíram que essas falhas associadas a dificuldade em iniciar o pré-natal precocemente, garantir número adequado de consultas e resultado dos testes em tempo oportuno dificultaram o controle da transmissão vertical da sífilis e do HIV (DOMINGUES; HARTZ; LEAL, 2012).

Benzaken e colaboradores (2020) realizaram um estudo para avaliar a adequação da assistência pré-natal ofertada nas capitais brasileiras e o diagnóstico de sífilis gestacional por meio de dados públicos de sistemas de informação de saúde. De acordo com os resultados, não houve correlação entre a cobertura populacional estimada pela ESF e a adequação da assistência pré-natal, evidenciando que esforços devem ir além da ampliação da cobertura do pré-natal, devendo ser concentrados na melhoria da qualidade do assistência pré-natal.

Pesquisadores identificaram que em Natal-RN, no período de 2011 a 2015, o diagnóstico da sífilis em gestantes foi predominantemente realizado no terceiro trimestre da gestação (69%). Esse diagnóstico tardio, somado a outras fragilidades como a dificuldade dos profissionais em realizar o manejo clínico e terapêutico adequado, em relação à fase da infecção, contribuíram para a alta taxa de probabilidade de transmissão vertical (56,8%) identificada pelo estudo (OLIVEIRA *et al.*, 2020b).

O processo de referência e contrarreferência de gestantes entre APS e Atenção Hospitalar também pode apresentar entraves significativos como: não tratamento das gestantes diagnosticadas com sífilis no momento do parto, devido

ao atraso na entrega dos resultados dos testes, que em alguns casos só são conhecidos após a alta hospitalar, existência de dúvidas por parte dos profissionais em relação ao correto encaminhamento para a APS e a dificuldade de comunicação adequada entre os diferentes níveis de atenção, APS e Atenção Hospitalar (RAMOS; FIGUEIREDO; SUCCI, 2014).

Entretanto, outros aspectos que devem ser considerados, quando se analisa o cenário de tendência de crescimento nas taxas de sífilis, são as estratégias e políticas voltadas para saúde materna e infantil que vem sendo implementadas, além da ampliação da cobertura populacional pelas equipes da APS. Essas podem ter facilitado o acesso ao diagnóstico e, conseqüentemente aumentado os casos notificados (MÉLO *et al.*, 2020). No Brasil, a disponibilização de testes rápidos para diagnóstico da sífilis passou de 31.5004 testes em 2011 para 3.156.410 em 2014, esse aumento na capacidade de identificação de pessoas portadoras assintomáticas resultou em aumento das notificações de sífilis (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

2.4 VULNERABILIDADE SOCIAL E SÍFILIS

A sífilis possui relação com a vulnerabilidade social, o que torna importante a caracterização das regiões de maior ocorrência com o objetivo de auxiliar, tanto os gestores quanto os profissionais de saúde, no planejamento de ações mais efetivas (SIGNOR *et al.*, 2018). Estudos nacionais anteriores identificaram maior incidência de sífilis em gestantes em maior situação de vulnerabilidade social (DOMINGUES; LEAL, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2013; MACÊDO *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2021).

O conceito de vulnerabilidade social não possui significado único na literatura. Alguns autores referem-se à vulnerabilidade como sintoma de pobreza, outros como suscetibilidade à pobreza e ainda a uma das dimensões da pobreza (COSTA *et al.*, 2018; PROWSE, 2003). A expressão vulnerabilidade social tem se popularizado a medida que o termo pobreza torna-se insuficiente para definir outros determinantes, além da renda, que podem afetar a qualidade de vida dos indivíduos de uma sociedade como a moradia adequada, abastecimento de água limpa e saneamento básico, acesso a serviços de saúde, escolas e transporte público de qualidade (COSTA *et al.*, 2018).

Desta forma, a vulnerabilidade social decorre de processos sociais amplos sobre os quais apenas o Estado, por meio de políticas públicas, conseguiria alterar.

No Brasil foi desenvolvido o Índice de Vulnerabilidade Social, com o objetivo de indicar a ausência ou insuficiência de recursos ou condições no território brasileiro, que deveriam estar à disposição dos cidadãos para o alcance de um patamar mínimo de bem-estar, por ação do Estado (municípios, União e estados) (COSTA *et al.*, 2018).

Para Domingues e colaboradores (2016) a sífilis congênita é um problema de saúde pública associado à maior vulnerabilidade social. Heringer e colaboradores (2020) também afirmam que a SC é um agravo associado a vulnerabilidade social e que mulheres em situação de vulnerabilidade podem não ser captadas e/ou acompanhadas de forma adequada pelos serviços de saúde.

Análise espacial da distribuição da sífilis congênita e vulnerabilidade social já foi realizada na região Nordeste do Brasil. Os autores encontraram aglomerados de SC em municípios com alta vulnerabilidade social, indicando que a distribuição heterogênea de recursos aumentou as chances dos municípios apresentarem maior notificação de casos de sífilis congênita (DE SOUZA *et al.*, 2020). Esses resultados corroboram os de Bezerra e colaboradores (2019) que observaram um contínuo aumento nas taxas de sífilis congênita nas cinco regiões do Brasil entre 2010 e 2015, com taxas mais elevadas no Sudeste e Nordeste, sendo encontradas taxas média altas no Norte e Nordeste, regiões de alta vulnerabilidade social.

Áreas geográficas de persistência e expansão das transmissão de sífilis em gestantes foram identificadas no estado do Mato Grosso, no período de 2008 a 2016. De acordo com esse estudo, esses resultados podem ser sugestivos da existência de vulnerabilidade social nessas áreas (OLIVEIRA; SANTOS; SOUTO, 2020). De forma semelhante, outro estudo realizado em Mato Grosso do Sul concluiu que as causas da sífilis são multifatoriais e podem ser combatidas com ações que considerem a vulnerabilidade social, que pode estar influenciando as condições de vida e saúde da população (OZELAME *et al.*, 2020).

2.5 ANÁLISE ESPACIAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS

A transmissão de grande parte das doenças infecciosas é influenciada pelo espaço e tempo (LOPEZ-QUILEZ, 2019). Métodos estatísticos de análise espacial são importantes na epidemiologia porque permitem identificar a distribuição de uma

doença infecciosa em determinado território, os padrões espaço-temporais, além de indicar possíveis associações com fatores locais e regionais (CHOWELL; ROTHENBERG, 2018; PAIVA *et al.*, 2020).

A compreensão dos mecanismos de propagação das doenças no espaço e no tempo tem sido possível devido a evolução de ferramentas computacionais de análise espacial e sistemas de informações geográficas (SIG), que permitem uma melhor visualização e compreensão do número de casos, direção de propagação, dos aglomerados e pontos quentes (*hotspots*), podendo ser utilizados tanto por pesquisadores quanto por profissionais de saúde (AHASAN *et al.*, 2020; CHOWELL; ROTHENBERG, 2018).

Os SIG compreendem um hardware, software, pessoas e dados e esses elementos tornam possível transformar, analisar e apresentar informações georreferenciadas, ou seja, permitem a visualização, na forma de mapas, de dados epidemiológicos modelados e analisados através de estatísticas espaciais (BERGQUIST; RINALDI, 2009).

A crescente utilização de modelagem espacial no estudo e investigação de doenças infecciosas possibilita uma abordagem integrada para a detecção e intervenção precoce nas epidemias (CHOWELL; ROTHENBERG, 2018). Diversos estudos tem sido desenvolvidos utilizando esse tipo de análise e para diferentes doenças como: leishmaniose visceral (RIBEIRO *et al.*, 2021), sífilis (DE SOUZA *et al.*, 2020), COVID-19 (LYU *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021) infecção por *Helicobacter pylori* (SCHUBERT *et al.*, 2022), doença de Chagas (PACHECO *et al.*, 2022) e doenças tropicais negligenciadas (MARTINS-MELO *et al.*, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a dinâmica espacial, temporal e espaço-temporal da sífilis em gestantes e congênita, no Brasil, no período de 2013 a 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Analisar o cenário epidemiológico da sífilis em gestantes e congênita no Brasil.
- II. Avaliar as tendências temporais da transmissão da sífilis em gestante e sífilis congênita;
- III. Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais com risco para a transmissão da sífilis em gestantes e congênita no Brasil;
- IV. Verificar a associação espacial entre a ocorrência de sífilis em gestantes e sífilis congênita e a vulnerabilidade social e a cobertura populacional na APS, nos municípios brasileiros.

4 METODOLOGIA

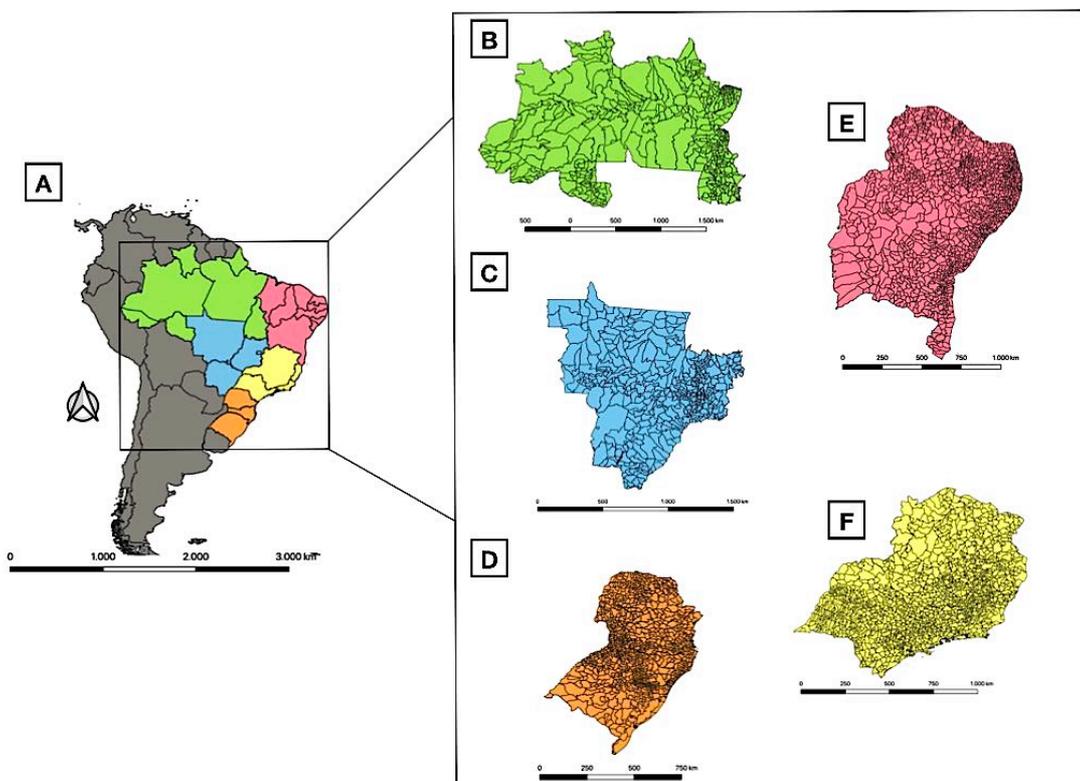
4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo ecológico, de série temporal, descritivo dos casos notificados de sífilis em gestantes (SG), sífilis congênita (SC) e óbitos por SC, em crianças menores de um ano.

4.2 ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O Brasil é o maior país da América do Sul, com extensão territorial de 8.510.345,538 km² e população estimada em 2020 de 211.755.692 pessoas. O país é dividido em 5 regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), 27 Unidades Federativas (26 estados e um distrito federal) e 5.570 municípios.

Figura 2 - Área do estudo



Legenda: (A) Brasil. (B) Região Norte. (C) Região Centro-Oeste. (D) Região Sul. (E) Região Nordeste. (F) Região Sudeste.

É um país com grande diversidade na ocupação do território e com desenvolvimento desigual das regiões, com regiões com alta vulnerabilidade social e iniquidades econômicas presentes e ainda não superadas (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020).

As unidades de análise do estudo ecológico foram os 5.570 municípios brasileiros e a população tanto do estudo ecológico quanto do estudo descritivo foram todos os casos notificados de sífilis em gestantes, de SC e também os óbitos por SC, em crianças menores de um ano, no período de 2013 a 2019.

4.3 FONTE DOS DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.3.1 Variáveis dependentes

Os dados de morbidade da SC foram obtidos do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde brasileiro. Os dados de nascidos vivos (NV) foram obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (BRASIL, 2021a). Estes dados foram utilizados para calcular as variáveis dependentes: taxa de incidência de SC, coeficiente de mortalidade específica por SC em menores de um ano de idade, taxa média municipal de incidência de SC no período do estudo, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa média municipal de detecção de sífilis em gestantes no período do estudo, conforme o cálculo de indicadores epidemiológicos e operacionais para o monitoramento da sífilis, apresentado no Quadro 1 (SANTOS *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Descrição das variáveis do estudo.

Indicador	Cálculo		Descrição	Análise
Taxa de incidência de sífilis congênita em crianças menores de um ano	$\frac{\text{Número de casos de sífilis congênita em menores de um ano em determinado ano de diagnóstico}^1}{\text{Número total de nascidos vivos, de mães residentes no mesmo local e ano de diagnóstico}^2}$	x1.000	Calculado em nível, municipal, estadual, regional e nacional	Análise de tendência temporal, análise espacial univariada e de varredura espaço-temporal
Taxa média municipal de incidência de sífilis congênita no período do estudo (2013-2019)	$\frac{\text{Média do número de casos de Sífilis congênita do período}^1}{\text{Número de nascidos vivos no ano de 2016}^2}$ <p>(ano central do período do estudo)</p>	x1.000	Calculado em nível municipal	Análise espacial bivariada
Taxa de detecção de sífilis em gestantes	$\frac{\text{Número de casos de sífilis detectados em gestantes em determinado ano de diagnóstico}^1}{\text{Número total de nascidos vivos, de mães residentes no mesmo local e ano de diagnóstico}^2}$	x1.000	Calculado em nível municipal, estadual, regional e nacional	Análise de tendência temporal, análise espacial univariada e de varredura espaço-temporal
Taxa média municipal de detecção de sífilis em gestantes no período do estudo (2013-2019)	$\frac{\text{Média do número de casos de Sífilis em gestantes do período}^1}{\text{Número de nascidos vivos no ano de 2016}^2}$ <p>(ano central do período do estudo)</p>	x1.000	Calculado em nível municipal	Análise espacial bivariada
Coeficiente de mortalidade infantil específica por sífilis congênita	$\frac{\text{Número de óbitos por sífilis congênita em menores de um ano (causa básica) em um determinado ano}^1}{\text{Número total de nascidos vivos, de mães residentes no mesmo local e ano de diagnóstico}^2}$	x100.000	Calculado em nível estadual, regional e nacional	Análise de tendência temporal
Cobertura populacional estimada na Atenção Primária à Saúde³	$\frac{\text{Número de equipes de Saúde da Família} * 3.450 + \text{número de equipes atenção básica} * 3.000}{\text{População estimada}}$	x100	Calculado em nível municipal	Análise de tendência temporal e análise espacial bivariada
Índice de vulnerabilidade social (IVS)⁴	O IVS é composto por 16 indicadores sociais agrupados em 3 domínios: infraestrutura urbana (IVS-IU), capital humano (IVS-CH) e renda-trabalho (IVS-RT). Este índice varia entre 0 e 1 e quanto mais próximo a 1, maior é a vulnerabilidade social de um município.		Calculado em nível municipal	Análise de tendência temporal e análise espacial bivariada

¹Fonte dos dados: Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)

²Fonte dos dados: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)

³Fonte dos dados: Sistema de Informações da Atenção Básica (SIAB)

⁴Fonte dos dados: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)

4.3.2 Variáveis independentes

- *Características clínicas e sociodemográficas das gestantes nos casos de sífilis:* idade (10-14, 15-19, 20-29, 30-39, ≥ 40 ou idade desconhecida), cor da pele (branca, não branca ou desconhecida), escolaridade das gestantes (<8 anos de estudo, >8 anos de estudo ou desconhecida) e tratamento da sífilis (adequado, não adequado, não realizado ou desconhecida). Esses dados foram obtidos através do banco de dados oriundo do SINAN, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde brasileiro;
- *Características clínicas e sociodemográficas maternas nos casos de SC:* idade (10-14, 15-19, 20-29, 30-39, ≥ 40 ou idade desconhecida), cor da pele (branca, não branca ou desconhecida) e escolaridade da mãe (<8 anos de estudo, >8 anos de estudo ou desconhecida), realização de pré-natal materno (sim, não ou informação desconhecida), momento do diagnóstico de sífilis materna (pré-natal, parto, pós-parto, não realizado ou desconhecido), tratamento da sífilis materna (adequado, não adequado, não realizado ou informação desconhecida), tratamento da sífilis do parceiro da mãe (realizado, não realizado ou informação desconhecida) e desfecho do caso (nascido vivo, morte por SC, morte por outras causas, aborto, natimorto ou desconhecido).
- *Indicador municipal de provisão de serviços de saúde:* utilizou-se a cobertura populacional estimada na Atenção Primária em Saúde (APS) (Quadro 1) (BRASIL, 2021b). Em relação à cobertura pela APS, os municípios brasileiros foram classificados como: municípios com baixa cobertura (<30%), cobertura intermediária (30% a 69%) e alta cobertura ($\geq 70\%$) (POÇAS *et al.*, 2017).
- *Indicador de vulnerabilidade social:* foi utilizado o IVS (Quadro 1) (IPEA, 2015). Este índice permite a classificação da vulnerabilidade municipal nas seguintes categorias: muito baixa (IVS: 0 a 0,20), baixa (IVS: 0,21 a 0,30), média (IVS: 0,31 a 0,40), alta (IVS: 0,41 a 0,50) e muito alta (IVS >0,50) (IPEA, 2015). Este indicador tem sido utilizado em pesquisas que investigam a associação entre doenças infecciosas e determinantes sociais da saúde (DE SOUZA *et al.*, 2020; MARTINS-MELO *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2021).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Metodologia do Objetivo 01: Analisar o cenário epidemiológico da sífilis em gestantes e congênita no Brasil.

Foi utilizada a estatística descritiva para sintetizar os dados em frequências absolutas e relativas. Foi apresentado o número de casos de SG e SC referentes a cada região do país, ano do estudo e de acordo com as características clínicas e sociodemográficas das gestantes com SG e das mães de crianças com SC, com menos de um ano de vida.

4.4.2 Metodologia do Objetivo 02: Avaliar as tendências temporais da transmissão da sífilis em gestante e sífilis congênita.

As tendências temporais da SG e SC foram analisadas por meio da regressão linear segmentada (Joinpoint). A variação percentual anual média (AAPC- *average annual percent change*) e seu respectivos intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados considerando 999 permutações de Monte Carlo e uma significância estatística de 5% (KIM, 2000). Para o cálculo das tendências, as taxas de detecção de SG e incidência de SC foram categorizadas de acordo com o vulnerabilidade social, a provisão de serviços de saúde na APS e as características clínicas e sociodemográficas das gestantes e maternas. Essas taxas foram consideradas variáveis dependentes, assim como o coeficiente de mortalidade por SC. O ano de ocorrência dos eventos foi considerado como variável independente.

As tendências foram classificadas como crescentes se a AAPC foi positiva, com IC95% que não incluía o valor zero e $p < 0,05$ e decrescente, se negativa e também com IC95% sem o valor zero e $p < 0,05$. Caso não atendessem a esses critérios, a tendência foi considerada estável, independentemente do valor da AAPC (RIBEIRO *et al.*, 2021).

4.4.3 Metodologia do Objetivo 03: Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais com risco para a transmissão sífilis em gestantes e congênita no Brasil.

As taxas médias municipais de detecção de SG e de incidência SC foram suavizadas usando a modelagem local empírica bayesiana para reduzir as variações aleatórias causadas por eventos raros, pequenas populações e/ou subnotificação (ANSELIN, 1995). Para categorizar a taxa de incidência de SC, foi utilizada a meta de referência definida pela OMS, sendo a taxa de incidência inferior a 0,5 casos por 1.000 NV definida como a primeira classificação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Como não foram encontrados outros valores definidos pela literatura, foi realizada a classificação das taxas de incidência dos valores restantes pelo método de intervalos iguais. As categorias das taxas de detecção de SG também foram categorizadas pelo método de intervalos iguais.

Estatísticas globais e locais de Moran foram utilizadas para verificar a dependência espacial e identificar aglomerados de alto e baixo risco de detecção da SG e incidência da SC (ANSELIN, 1995). O índice global de Moran (I), que varia entre -1 e +1, foi calculado para analisar a autocorrelação espacial usando a matriz de proximidade de primeira ordem pelo critério de contiguidade (CASTRO-SILVA; FARIAS, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2021; MACIEL). O índice de Moran local (LISA) foi usado para indicar a ocorrência de aglomerados espaciais de municípios com alta transmissão de SC e SG e para gerar um gráfico de dispersão com quatro quadrantes para as taxas de SC e SG:

- Q1 (alto/alto - municípios com altas taxas de incidência de SC ou detecção de SG e altas taxas de incidência ou detecção em municípios vizinhos), Q2 (baixo/baixo - municípios com baixa taxa de incidência de SC ou detecção de SG e baixa taxa de incidência ou detecção em municípios vizinhos): indicam pontos de associação espacial positiva ou semelhante aos municípios vizinhos, ou seja, áreas de concordância.
- Q3 (alto/baixo - municípios com altas taxas de incidência de SC ou detecção de SG e baixas taxas de incidência ou detecção em municípios vizinhos) e Q4 (baixo/alto - municípios com baixas taxas de incidência de SC ou detecção de SG e altas taxas de incidência ou detecção em municípios

vizinhos): indicando a existência de pontos de associação espacial negativa, ou seja, áreas de transição.

Em todos os cálculos foram aplicadas 999 simulações de Monte Carlo e foi adotada uma significância estatística de 5%. Mapas de Moran foram elaborados para representar os dados estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

A estatística de varredura espaço-temporal retrospectiva de Kulldorff foi utilizada para identificar a existência de aglomerados espaço-temporais de alto risco de incidência de SC e de detecção de SG e para estimar os riscos relativos (RRs) da ocorrência do agravo em cada aglomerado em relação aos vizinhos. O modelo de probabilidade discreta de Poisson foi usado para varredura, uma vez que o número esperado de casos de SC e SG em cada área é proporcional ao tamanho da população (ANSELIN, 1995; KULLDORFF, 2016; MARTINS-MELO *et al.*, 2016).

As seguintes condições foram estabelecidas para o modelo: tempo de agregação de 1 ano, aglomerados circulares, sem sobreposição geográfica de aglomerados, tamanho máximo do aglomerado espacial de 50% da população de risco e um agrupamento temporal máximo de 50% do período de estudo. O agrupamento primário e os secundários foram detectados usando o teste log da razão de verossimilhança (LLR) e foram representados por meio de mapas coropléticos. A significância foi calculada considerando 999 simulações de Monte Carlo e um p-valor $< 0,05$ (ANSELIN, 1995; KULLDORFF, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2021).

4.4.4 Metodologia do Objetivo 04: Verificar a associação espacial entre a ocorrência de sífilis em gestantes e sífilis congênita e a vulnerabilidade social e a cobertura populacional na APS.

As análises realizadas para responder ao objetivo 04 foram semelhantes às utilizadas para responder ao objetivo 03. O que as difere é o caráter bivariado da presente análise. Esse permite inferir a existência de associação entre as taxas de sífilis (SG e SC) e a vulnerabilidade social e também a existência de associação entre essas taxas de sífilis e a cobertura populacional estimada na APS. Mapas temáticos foram construídos para apresentar a distribuição do IVS e cobertura populacional na APS nos municípios brasileiros.

O cálculo do índice global de Moran (I) e LISA univariados foram realizados para verificar a existência de autocorrelação espacial da vulnerabilidade social e cobertura populacional na APS. Os resultados do diagrama de espalhamento para o IVS e cobertura na APS foram representados por *Moran Maps*. Após essa etapa, foi utilizada a correlação de Spearman (Rho) para verificar a correlação entre:

- A taxa de incidência de SC e o IVS;
- A taxa de incidência de SC e cobertura populacional na APS;
- A taxa de detecção de SG e o IVS;
- A taxa de detecção de SG e a cobertura populacional na APS.

Existindo correlação estatisticamente significativa, foi calculado o índice global de Moran (I) e o LISA bivariados para verificar a autocorrelação espacial entre as taxas de sífilis e a vulnerabilidade social e cobertura na APS dos municípios. Os resultados dessa etapa, que apresentaram $p < 0,05$, foram representados em *Moran Maps*. Os valores de correlação gerados pelos índices global e local de Moran foram classificados como positivos ou negativos e como fracos ($< 0,3$), moderados ($0,3-0,7$) ou fortes ($> 0,7$), como utilizado na avaliação da correlação de Spearman (VALE *et al.*, 2019).

Para a correlação espacial bivariada, os aglomerados foram interpretados em um dos quatro tipos (MACIEL; CASTRO-SILVA; FARIAS, 2021):

- Alto-alto: aglomerados formadas por municípios com altas taxas de sífilis (SC ou SG) e altas frequências da variável independente (IVS ou cobertura pela APS);
- Baixo-baixo: regiões formadas por municípios com baixas taxas de sífilis (SC ou SG) e baixas frequências da variável independente (IVS ou cobertura pela APS);
- Alto-baixo: aglomerados formados por municípios com altas taxas de sífilis (SC ou SG) e baixas frequências da variável independente (IVS ou cobertura pela APS);
- Baixo-alto: regiões formadas por municípios com com baixas taxas de sífilis (SC ou SG) e altas frequências da variável independente.

4.5 SOFTWARES

Os dados foram processados e organizados com os softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 (IBM Corp. Armonk, NY) e Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA). O JointPoint Regression 4.9 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA) foi utilizado para a análise de tendência temporal. As análises espaciais foram realizadas com o programa GeoDa 1.18 (Center for Spatial Data Science, Computation Institute, The University of Chicago, Chicago, IL, USA) e a análise espaço-temporal foi executada no programa SaTScan 9.6 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc., Silver Spring, MD, EUA). O QGIS 3.18.3 (QGIS Development Team; Open Source Geospatial Foundation Project) foi utilizado para a produção dos mapas coropléticos.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo utilizou dados secundários de domínio público, seguindo todas as recomendações éticas nacionais de pesquisa com seres humanos e a Declaração de Helsinque. As bases de dados foram cedidas pelo Ministério da Saúde após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Parecer: 4.041.500).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 01: Analisar o cenário epidemiológico da sífilis em gestantes e congênita no Brasil.

Foram notificados, entre 2013 e 2019, 317.779 casos de SG no Brasil. A região Sudeste concentrou 145.423 casos de SG (45,8%), seguida da região Nordeste com 66.188 casos (20,8%). Mais da metade das mulheres tinham idade entre 20 e 29 anos (n.º=168.383; 53%), eram não brancas (n.º= 200.342; 63,1%), com menos de oito anos de estudo (n.º=166.276; 52,3%) e 87,8% receberam tratamento adequado (Tabela 1). A escolaridade foi a categoria que apresentou maior número de informações desconhecidas (n.º= 88.902, 28%).

Esses resultados evidenciaram características sociodemográficas da maioria das gestantes com sífilis, como idade entre 20 e 29 anos, baixa escolaridade e cor da pele não branca e corroboram os resultados de estudos anteriores (CARDOSO *et al.*, 2018; CARVALHO; ARAÚJO, 2007; CONCEIÇÃO; CÂMARA; PEREIRA, 2019; FREITAS *et al.*, 2019; DOMINGUES; LEAL, 2016; GARBIN *et al.*, 2019; OZELAME *et al.*, 2020).

Os indivíduos podem ser suscetíveis a contextos de seu meio sócio-histórico-cultural, sendo suas atitudes reflexos de seus saberes, autonomia e independência para construir seu protagonismo (TRIÑANES; ARRUDA, 2014). A baixa escolaridade materna é um dos fatores determinantes da não realização de pré-natal de maneira adequada e também da não adesão ao tratamento nos casos de diagnóstico de sífilis em gestantes (CARDOSO *et al.*, 2018; CESAR *et al.*, 2020).

A não adesão ao pré-natal contribui para a transmissão vertical da sífilis, bem como a não realização do tratamento adequado ou realização tardia do mesmo, sendo considerado tratamento tardio quando realizado no final do terceiro trimestre de gestação ou com intervalo menor do que quatro semanas entre o tratamento da mãe e o parto (SALOOJEE *et al.*, 2004; SLUTSKER; HENNESSY; SCHILLINGER, 2018).

Tabela 1 - Valores absolutos e percentuais das características dos casos de sífilis em gestantes notificados no Brasil - 2013- 2019.

Variável	Número de casos	%
Brasil	317.779	100
Regiões		
Norte	31.749	10,0
Nordeste	66.188	20,8
Sudeste	145.423	45,8
Sul	48.737	15,3
Centro-Oeste	25.682	8,1
Ano		
2013	22.206	7,0
2014	28.411	8,9
2015	34.839	11,0
2016	41.171	13,0
2017	53.249	16,7
2018	69.227	21,8
2019	68.676	21,6
Idade materna		
10-14	4.037	1,3
15-19	80.908	25,4
20-29	168.383	53,0
30-39	58.111	18,3
≥40	4.542	1,4
Desconhecida	1.798	0,6
Cor da pele		
Branca	92.598	29,1
Não branca	200.342	63,1
Desconhecida	24.839	7,8
Escolaridade		
< 8 anos	166.276	52,3
> 8 anos	62.601	19,7
Desconhecida	88.902	28,0
Tratamento da sífilis		
Adequado	279.203	87,8
Inadequado	6.607	2,1
Não realizado	18.058	5,7
Desconhecido	13.911	4,4

Entre 2013 e 2019, foram notificados 183.171 casos e 2.401 óbitos por SC em menores de um ano no Brasil. Abortos e natimortos somaram 10.410 (5,7%). A região Sudeste concentrou 82.612 casos de SC (45,1%). Mais da metade das mães tinham idade entre 20 e 29 anos (53%), eram não brancas (66%), com menos de 8 anos de estudo (53,3%) e foram diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal (59,5%), mas apenas 38.649 (21,1%) receberam o tratamento adequado (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores absolutos e percentuais das características dos casos de sífilis congênita notificados no Brasil - 2013- 2019

(continua)

Variável	Número de casos	%
Brasil	183.171	100
Regiões		
Norte	15.149	8,3
Nordeste	50.768	27,7
Sudeste	82.612	45,1
Sul	24.062	13,1
Centro-Oeste	10.580	5,8
Ano		
2013	16.124	8,8
2014	19.469	10,6
2015	23.799	13,0
2016	25.951	14,2
2017	31.167	17,0
2018	34.330	18,7
2019	32.331	17,7
Idade materna		
10-14	1.354	0,8
15-19	44.496	24,3
20-29	97.085	53,0
30-39	33.017	18,0
≥40	2.792	1,5
Desconhecida	4.427	2,4
Cor da pele		
Branca	45.060	24,6
Não branca	120.938	66,0
Desconhecida	17.173	9,4
Escolaridade		
<8 anos	97.688	53,3
>8 anos	32.301	17,6
Desconhecida	53.182	29,1
Realizou pré-natal		
Sim	151.244	82,6
Não	22.100	12,1
Desconhecido	9.827	5,3

Tabela 2 - Valores absolutos e percentuais das características dos casos de sífilis congênita notificados no Brasil - 2013- 2019

(conclusão)

Variável	Número de casos	%
Momento do diagnóstico da sífilis materna		
Pré-natal	109.034	59,5
Parto/curetagem	52.029	28,4
Pós-parto	12.097	6,7
Não realizado	1.239	0,7
Desconhecido	8.729	4,7
Tratamento da sífilis materna		
Adequado	38.649	21,1
Inadequado	84.233	46,0
Não realizado	40.646	22,2
Desconhecido	19.643	10,7
Tratamento do parceiro da mãe		
Sim	57.434	31,4
Não	88.347	48,2
Desconhecido	37.390	20,4
Desfecho do caso		
Nascido vivo	161.659	88,3
Morte por sífilis congênita	2.401	1,3
Morte por outras causas	1.271	0,7
Aborto	5.452	3,0
Natimorto	4.958	2,7
Desconhecido	7.430	4,1

As características sociodemográficas da maioria das mães de crianças com SC, observadas no presente estudo, como idade entre 20 e 29 anos e baixa escolaridade, foram semelhantes às encontradas em investigações em diferentes períodos e locais do Brasil: Belo Horizonte (MG), 2001 a 2008 (LIMA *et al.*, 2013) Mato Grosso, 2001 a 2011 (OLIVEIRA *et al.*, 2013), Paraná, 2011 a 2015 (PADOVANI; OLIVEIRA; PELLOSO, 2018), Araçatuba-SP, 2010 a 2016 (GARBIN *et al.*, 2019), Brasil entre 2010 e 2015 (BEZERRA *et al.*, 2019) e entre 2010 e 2018 (CAMBOU *et al.*, 2021) e Nordeste entre 2008 e 2015 (MÉLO *et al.*, 2020), evidenciando a continuidade do problema ao longo dos anos no país.

Destaca-se a alta porcentagem de mães de crianças com SC que realizaram o pré-natal (82,6%) e que foram diagnosticadas durante o pré-natal (59,5%), em contraste com o percentual de mães que receberam o tratamento adequado, apenas 21,1%. Sendo assim, entre 2013 e 2019, 68% das mães de crianças com SC não

havia recebido tratamento para a sífilis materna ou recebeu tratamento inadequado. Esses resultados corroboram os encontrados em estudos anteriores, nos quais a maioria das mães diagnosticadas com sífilis não se submeteu ao tratamento para a doença ou esse tratamento foi inadequado (GARBIN *et al.*, 2019; LIMA *et al.*, 2013; NEWMAN *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2020).

Fragilidades do sistema de saúde também podem resultar em maior vulnerabilidade para esta IST, na medida em que podem estar relacionadas ao atraso na entrega dos resultados dos testes sorológicos, não cumprimento dos protocolos recomendados pelos serviços de saúde, diagnóstico tardio e monitoramento ineficaz das gestantes, além da falta de testes, medicamentos para o tratamento e outros suprimentos necessários (FIGUEIREDO *et al.*, 2020; SALOOJEE *et al.*, 2004).

Portanto, o desabastecimento de penicilina G benzatina no Brasil e no mundo, entre os anos de 2014 e 2017, também pode ter influenciado esses resultados encontrados (ARAÚJO; SOUZA; BRAGA, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020a). Isso porque de acordo com o Ministério da Saúde brasileiro, o tratamento da sífilis durante a gestação é considerado adequado quando realizado o tratamento completo para estágio clínico da infecção com penicilina G benzatina, que deve ser iniciado até 30 dias antes do parto (BRASIL, 2020).

Outro fator importante que pode ter contribuído para o elevado número de casos de SC no período estudado, é a possibilidade de que grande parte dos diagnósticos feitos durante o pré-natal, tenham acontecido em um período tardio, no segundo e terceiro trimestres de gestação, o que está relacionado com a maior probabilidade de transmissão vertical da sífilis, mesmo quando o diagnóstico e tratamento são realizados durante a gestação (CARDOSO FIGUEIREDO *et al.*, 2018, 2020; SALOOJEE *et al.*, 2004)..

Além disso, como podemos verificar nos resultados, apenas 31,4% dos parceiros das mães de crianças com SC receberam tratamento para a sífilis, e múltiplas parcerias sexuais e a ausência de testagem e tratamento das parcerias sexuais das gestantes já foram indicados como importantes fatores de risco para a SC, pois dificultam a quebra da cadeia de transmissão da doença (CAVALCANTE *et al.*, 2016; CAVALCANTE *et al.*, 2017; NAKKU-JOLOBA *et al.*, 2019).

Esse baixo percentual de parceiros que receberam tratamento para a sífilis pode estar relacionado à resistência que muitas gestantes possuem em contar aos parceiros sobre a infecção, devido ao medo de perderem a confiança do parceiro, sofrerem preconceito, serem abandonadas ou traídas (CAVALCANTE *et al.*, 2016; NAKKU-JOLOBA *et al.*, 2019; ROCHA *et al.*, 2019). Além disso, devido aos compromissos do trabalho, medo do tratamento injetável e ao estigma da sífilis, muitos parceiros não compareceram para o tratamento, mesmo após receberem as orientações adequadas (NAKKU-JOLOBA *et al.*, 2019).

5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 02: Avaliar as tendências temporais da transmissão da sífilis em gestante e sífilis congênita.

5.2.1 Análise de tendência da sífilis em gestantes

A análise de tendências revelou que houve uma tendência de crescimento das taxas de detecção de sífilis entre as gestantes com idade entre 20-29 anos (AAPC: 0,8%; IC95%: 0,4 a 1,1%), com mais de oito anos de escolaridade (AAPC: 6,6%; IC95% 5,2 a 8,0%) e que receberam tratamento adequado (AAPC: 15,4%; IC95%: 8,2 a 19,1%), conforme Tabela 3. Quando analisada a tendência das taxas de acordo com a cor da pele da gestante, houve uma tendência decrescente entre as de pele branca (AAPC: -2,0%; IC95%: - 3,1 a -0,8%) e a tendência se manteve estável entre as de pele não branca (AAPC: 0,5 %; IC95%: - 0,3 a 1,3%).

Tabela 3 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes de acordo com características sociodemográficas e clínicas, Brasil - 2013-2019

Variável	AAPC (IC95%)	Tendência
Idade materna		
10-14	- 7,1 (-10 a -4,1)	Decrescente
15-19	- 2,2 (-3,3 a -1,0)	Decrescente
20-29	0,8 (0,4 a 1,1)	Crescente
30-39	-3,2 (-4,1 a -2,4)	Decrescente
≥40	-2,5 (-3,6 a -1,3)	Decrescente
Desconhecida	NC	NC
Cor da pele		
Branca	-2,0 (-3,1 a -0,8)	Decrescente
Não branca	0,5 (-0,3 a 1,3)	Estável
Desconhecida	-7,7 (-10,2 a -5,1)	Decrescente
Escolaridade		
<8 anos	-2,3 (-2,8 a -1,7)	Decrescente
>8 anos	6,6 (5,2 a 8,0)	Crescente
Desconhecida	- 3,3 (-4,2 a -2,4)	Decrescente
Tratamento da sífilis		
Adequado	15,4 (8,2 a 19,1)	Crescente
Inadequado	-1,7 (-3,5 a -0,2)	Decrescente
Não realizado	1,2 (-1,1 a 3,7)	Estável
Desconhecido	5,3 (1,2 a 7,9)	Crescente

NC: Não calculado - As análises de AAPC estimadas não puderam ser realizadas quando uma observação continha uma taxa de detecção igual a zero.

As tendências crescentes de detecção de sífilis em gestantes com mais de 8 anos de escolaridade, corroboram os resultados de estudos anteriores (MALLMANN *et al.*, 2015; MÉLO *et al.*, 2020), podendo ser um reflexo da busca por atendimento por essas mulheres, devido ao conhecimento sobre a importância do pré-natal por essa parcela com maior nível educacional (MALLMANN *et al.*, 2015; MÉLO *et al.*, 2020). Por outro lado, a ocorrência da sífilis, principalmente em gestantes com idade entre 20 e 29, pode ser um reflexo da adoção de comportamento sexual de risco

nessa faixa etária, levando a um aumento nas taxas de infecções sexualmente transmissíveis (OLIVEIRA *et al.*, 2020a).

No período analisado, a tendência da detecção da SG foi crescente no país (AAPC: 21,8%; IC95%: 17,3 a 26,4%) e em todas as regiões e estados, conforme Tabela 4. Quando categorizados de acordo com a vulnerabilidade social e com a cobertura populacional pelos serviços de saúde da APS, todos os municípios, independentemente da categoria, apresentaram tendências crescentes na taxa de detecção da SG (Tabela 5).

As tendências de crescimento nas taxas de detecção de SG, identificadas em todas as regiões, unidades federativas e municípios do Brasil podem refletir o aumento na realização do pré-natal e de exames para o diagnóstico da sífilis, além da diminuição da subnotificação dos casos de SG, como resultado das diversas políticas implementadas através do SUS e que visaram a ampliação do diagnóstico da sífilis na APS. Dentre os resultados dessas políticas pode-se citar o aumento no número de testes realizados na APS e também a alteração nos critérios de definição de casos notificados como sífilis em gestantes, que aconteceu em 2017 (ARAÚJO *et al.* 2012; BRASIL, 2017b; BRASIL, 2020; DOMINGUES; HARTZ; LEAL, 2012; MASCHIO-LIMA *et al.* 2019).

Tabela 4 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019

Variável	AAPC (IC95%)	Tendência
Brasil	21,8 (17,3 a 26,4)	Crescente
Regiões e estados		
Norte	21,4 (17,6 a 25,4)	Crescente
Rondônia	23,6 (22,0 a 25,2)	Crescente
Acre	25,9 (13,5 a 39,8)	Crescente
Amazonas	30,0 (14,5 a 47,5)	Crescente
Roraima	16,1 (5,5 a 27,8)	Crescente
Pará	15,0 (13,7 a 16,3)	Crescente
Amapá	13,5 (4,5 a 23,2)	Crescente
Tocantins	31,1 (25,6 a 36,9)	Crescente
Nordeste	24,7 (15,7 a 34,3)	Crescente
Maranhão	29,6 (16,7 a 43,9)	Crescente
Piauí	30,9 (19,0 a 44,0)	Crescente
Ceará	26,0 (17,9 a 34,6)	Crescente
Rio Grande do Norte	43,6 (29,6 a 59,1)	Crescente
Paraíba	15,6 (2,3 a 30,7)	Crescente
Pernambuco	37,1 (24,0 a 51,7)	Crescente
Alagoas	30,3 (17,2 a 44,9)	Crescente
Sergipe	20,8 (11,6 a 30,7)	Crescente
Bahia	14,4 (1,9 a 28,5)	Crescente
Sudeste	21,9 (17,1 a 26,9)	Crescente
Minas Gerais	28,1 (20,4 a 36,3)	Crescente
Espírito Santo	18,5 (12,5 a 24,8)	Crescente
Rio de Janeiro	25,6 (19,9 a 31,6)	Crescente
São Paulo	17,8 (13,0 a 22,9)	Crescente
Sul	25,3 (16,5 a 34,9)	Crescente
Paraná	20,9 (16,3 a 25,8)	Crescente
Santa Catarina	22,8 (11,7 a 35,1)	Crescente
Rio Grande do Sul	26,9 (10,2 a 33,9)	Crescente
Centro-Oeste	20,1 (11,2 a 29,8)	Crescente
Mato Grosso do Sul	13,1 (7,0 a 19,6)	Crescente
Mato Grosso	19,9 (11,2 a 29,2)	Crescente
Goiás	19,0 (13,8 a 24,5)	Crescente
Distrito Federal	36,3 (28,1 a 45,1)	Crescente

Tabela 5 - Tendência da taxa de detecção da sífilis em gestantes estratificada pelo Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) e cobertura populacional na APS nos municípios brasileiros, 2013-2019

	Número de municípios	AAPC (IC95%)	Tendência
IVS			
Muito baixo	627	13,2 (2,1 a 25,6)	Crescente
Baixo	1.700	20,7 (17,0 a 24,5)	Crescente
Médio	1.258	26,6 (20,4 a 33,0)	Crescente
Alto	1.178	21,7 (15,4 a 28,3)	Crescente
Muito alto	807	21,8 (16,5 a 27,4)	Crescente
APS			
< 30%	32	24,0 (20,5 a 27,6)	Crescente
30% to 69%	509	22,9 (19,6 a 26,7)	Crescente
≥70%	5.029	21,5 (16,9 a 26,3)	Crescente

5.2.2 Análise de tendência da sífilis congênita

Houve uma tendência de crescimento das taxas de incidência de SC entre as mães na faixa etária de 20-29 anos (AAPC: 1,4%; IC95%: 1,0 a 1,7%), com menos de 8 anos de escolaridade (AAPC: 6,6%; IC95% 5,3 a 7,9%), que realizaram pré-natal (AAPC: 1,7%; IC95%: 0,9 a 2,5%), que foram diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal (AAPC: 4,7%; IC95%: 3,7 a 5,6%) e que receberam tratamento adequado (AAPC: 11,6%; IC95%: 8,2 a 15,1%), conforme Tabela 6.

As tendências de incidência crescentes entre os filhos de mães com menor escolaridade indicam que a baixa escolaridade pode ter interferido no entendimento sobre a importância dos cuidados com a saúde, principalmente em relação à importância do tratamento adequado (CONCEIÇÃO; CÂMARA; PEREIRA, 2019), o que pode explicar os resultados opostos entre o crescimento das taxas de sífilis, em relação à escolaridade, entre gestantes diagnosticadas com sífilis e aquelas que transmitiram verticalmente a doença a seus filhos.

Houve uma tendência de crescimento nas taxas de SC a nível nacional e em todas as regiões do país. Em relação aos estados, as tendências foram estáveis ou crescentes, conforme a Tabela 7.

Tabela 6 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita de acordo com as características sociodemográficas e clínicas das mães, Brasil, 2013-2019

Variável	AAPC (IC95%)	Tendência
<i>Idade materna</i>		
10-14	-4,2 (-7,6 a -0,8)	Decrescente
15-19	-0,7 (-1,8 a 0,5)	Estável
20-29	1,4 (1,0 a 1,7)	Crescente
30-39	-2,5 (-3,7 a -1,3)	Decrescente
≥40	-1,9 (-3,3 a -0,2)	Decrescente
Desconhecida	-2,9 (-7,2 a 1,6)	Estável
<i>Cor da pele</i>		
Branca	-0,1 (-1,5 a 1,5)	Estável
Não branca	0,6 (-0,1 a 1,2)	Estável
Desconhecida	-3,7 (-6,2 a -1,1)	Decrescente
<i>Escolaridade</i>		
<8 anos	6,6 (5,3 a 7,9)	Crescente
>8 anos	-5,3 (-5,8 a -4,8)	Decrescente
Desconhecida	-2,0 (-3,1 a -0,9)	Decrescente
<i>Realizou pré-natal</i>		
Sim	1,7 (0,9 a 2,5)	Crescente
Não	-6,4 (-8,7 a -4,0)	Decrescente
Desconhecido	-5,2 (-8,6 a -1,8)	Decrescente
<i>Momento do diagnóstico da</i>		
Pré-natal	4,7 (3,7 a 5,6)	Crescente
Parto/curetagem	-3,5 (-4,2 a -2,8)	Estável
Pós-parto	-12,2 (-13,7 a -10,6)	Decrescente
Não realizado	1,9 (-4,6 a 8,8)	Estável
Desconhecido	-2,9 (-7,5 a 2,1)	Estável
<i>Tratamento da sífilis materna</i>		
Adequado	11,6 (8,2 a 15,1)	Crescente
Inadequado	-1,3 (-2,6 a -0,1)	Decrescente
Não realizado	0,1 (-1,1 a 1,3)	Estável
Desconhecido	3,3 (0,5 a 6,7)	Crescente
<i>Tratamento do parceiro mãe</i>		
Adequado	10,8 (7,6 a 14,1)	Crescente
Não realizado	-5,6 (-6,2 a -5,0)	Decrescente
Desconhecido	-2,0 (-4,9 a 1,1)	Estável

Tabela 7 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019

Variável	AAPC (IC95%)	Tendência
Brasil	10,4 (9,0 a 11,8)	Crescente
Regiões e estados		
Norte	13,9 (8,6 a 19,5)	Crescente
Rondônia	8,1 (-3,3 a 20,9)	Estável
Acre	2,9 (-3,9 a 10,2)	Estável
Amazonas	18,7 (-11,8 a 59,7)	Estável
Roraima	32,7 (12,3 a 56,8)	Crescente
Pará	8,8 (4,9 a 12,8)	Crescente
Amapá	6,0 (-4,7 a 17,9)	Estável
Tocantins	9,6 (2,1 a 17,6)	Crescente
Nordeste	8,0 (4,5 a 11,6)	Crescente
Maranhão	18,6 (6,1 a 32,5)	Crescente
Piauí	26,1 (2,1 a 55,9)	Crescente
Ceará	1,5 (0,6 a 2,5)	Crescente
Rio Grande do Norte	15,2 (9,7 a 21,0)	Crescente
Paraíba	9,7 (-6,8 a 29,1)	Estável
Pernambuco	11,0 (5,5 a 17,3)	Crescente
Alagoas	-1,2 (-5,5 a 3,3)	Estável
Sergipe	3,2 (0,3 a 6,3)	Crescente
Bahia	5,4 (-8,4 a 21,2)	Estável
Sudeste	11,2 (10,2 a 12,2)	Crescente
Minas Gerais	21,8 (13,8 a 30,5)	Crescente
Espírito Santo	4,3 (-2,2 a 11,3)	Estável
Rio de Janeiro	11,7 (7,6 a 15,9)	Crescente
São Paulo	7,4 (4,3 a 10,5)	Crescente
Sul	14,3 (9,1 a 19,6)	Crescente
Paraná	14,6 (9,4 a 20,0)	Crescente
Santa Catarina	15,6 (4,7 a 27,6)	Crescente
Rio Grande do Sul	5,4 (-13,5 a 28,4)	Estável
Centro-Oeste	11,5 (10,9 a 12,1)	Crescente
Mato Grosso do Sul	4,5 (-1,8 a 11,2)	Estável
Mato Grosso	2,9 (-3,3 a 9,4)	Estável
Goiás	14,4 (10,6 a 18,4)	Crescente
Distrito Federal	21,1 (14,3 a 24,7)	Crescente

A análise da tendência das taxas de acordo com a vulnerabilidade social e com a cobertura populacional pelos serviços de saúde da APS identificou que todos os municípios, independentemente da categoria, apresentaram tendências crescentes nas taxas de incidência de SC (Tabela 8).

Tabela 8 - Tendência da taxa de incidência da sífilis congênita estratificada pelo Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) e cobertura populacional na APS nos municípios brasileiros, 2013-2019

	Número de municípios	AAPC (IC95%)	Tendência
IVS			
Muito baixo	627	12,1 (7,4 a 16,9)	Crescente
Baixo	1.700	13,8 (9,3 a 18,5)	Crescente
Médio	1.258	12,9 (9,9 a 16,0)	Crescente
Alto	1.178	14,1 (10,2 a 18,2)	Crescente
Muito alto	807	15,9 (8,5 a 23,8)	Crescente
APS			
< 30%	32	10,1 (1,5 a 19,5)	Crescente
30% to 69%	509	11,3 (10,4 a 12,1)	Crescente
≥70%	5.029	16,4 (11,6 a 21,4)	Crescente

O coeficiente de mortalidade por 100.000 NV, variou de 5,5, em 2013, a 5,9, em 2019, e a tendência do coeficiente se mostrou estável em nível nacional (AAPC: -2,6%; IC95%: -17,6 a 15,1%) e em todas as regiões e estados do país (Tabela 9).

Os resultados da análise de tendências da SC que identificaram tendências crescentes ou estáveis são indicativos de diagnóstico tardio, tratamento inadequado ou não realização do tratamento da sífilis durante o período gestacional. Portanto, indicam falhas dos sistemas de saúde ao realizar o manejo clínico e terapêutico adequado da SG (OLIVEIRA *et al.*, 2020b) e/ou a não realização do pré-natal de maneira adequada e não adesão ao tratamento da sífilis por parte das gestantes (CARDOSO *et al.*, 2018; CESAR *et al.*, 2020).

Tabela 9 - Tendência do coeficiente de mortalidade por sífilis congênita nas regiões e estados do Brasil, 2013-2019

	AAPC (IC95%)	Tendência
Brasil	-2,6 (-17,6 a 15,1)	Estável
Regiões e estados		
Norte	-3,3 (-15,1 a 10,2)	Estável
Rondônia	4,4 (-14,3 a 27,1)	Estável
Acre	-4,4 (-25,3 a 22,4)	Estável
Amazonas	5,5 (-10,2 a 23,9)	Estável
Roraima	NC	NC
Pará	-11,3 (-26,4 a 7,0)	Estável
Amapá	NC	NC
Tocantins	NC	NC
Nordeste	3,5 (-6,9 a 15,1)	Estável
Maranhão	-7,5 (-19,3 a 6,1)	Estável
Piauí	26,5 (-3,0 a 65,0)	Estável
Ceará	15,2 (-8,3 a 44,8)	Estável
Rio Grande do Norte	21,0 (-11,3 a 65,1)	Estável
Paraíba	-6,9 (-30,6 a 25,0)	Estável
Pernambuco	5,9 (-14,0 a 30,3)	Estável
Alagoas	6,2 (-11,5 a 27,4)	Estável
Sergipe	NC	NC
Bahia	-0,4 (-20,7 a 25,2)	Estável
Sudeste	7,2 (-5,3 a 21,5)	Estável
Minas Gerais	12,6 (-17,6 a 53,8)	Estável
Espírito Santo	5,2 (-15,3 a 30,6)	Estável
Rio de Janeiro	4,7 (-8,5 a 19,8)	Estável
São Paulo	9,6 (-6,2 a 28,0)	Estável
Sul	-2,1 (-9,6 a 5,9)	Estável
Paraná	-5,7 (-14,9 a 4,5)	Estável
Santa Catarina	9,1 (-9,5 a 31,7)	Estável
Rio Grande do Sul	-1,8 (-15,9 a 14,7)	Estável
Centro-Oeste	10,0 (-6,6 a 29,6)	Estável
Mato Grosso do Sul	5,0 (-21,8 a 40,9)	Estável
Mato Grosso	NC	NC
Goiás	7,4 (-9,6 a 27,6)	Estável
Distrito Federal	NC	NC

NC: Não calculado - As análises de AAPC estimadas não puderam ser realizadas quando uma observação continha uma taxa de mortalidade zero.

Os resultados demonstraram que o coeficiente de mortalidade por SC se manteve estável, ao longo dos sete anos do estudo, tanto em nível nacional como em todas as regiões do país. Sendo a mortalidade perinatal (óbitos fetais e neonatais) um importante indicador para avaliação da assistência obstétrica e neonatal dos serviços de saúde, a manutenção desta situação de saúde é considerada um problema bastante relevante, pois estas mortes precoces são consideradas evitáveis, em sua maioria, desde que garantido o acesso em tempo oportuno a serviços qualificados de saúde (BRASIL, 2009). Este dado é expressivo, pois diz respeito a um desfecho que sugere a existência de fragilidades no sistema de atenção pré-natal, falhas no controle de ISTs realizado na APS e também o não cumprimento total das atribuições previstas no escopo de práticas e dos atributos da APS (ARAÚJO *et al.*, 2012; BEZERRA *et al.*, 2019; FIGUEIREDO *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2013; NEWMAN *et al.*, 2013; SARACENI *et al.* 2005).

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 03: Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais com risco para a transmissão sífilis em gestantes e congênita no Brasil.

5.3.1 Análise espacial da sífilis em gestantes

A ocorrência de SG foi amplamente distribuída, conforme mostrado nas Figuras 3 e 4. Dos 5.570 municípios do país, 5.013 (90%) apresentaram taxa de detecção bruta de SG entre 0 e 19 casos/1.000 NV (Fig. 3). Taxas de detecção mais elevadas entre 38 e 76 casos/1.000 NV se concentraram no estado do Mato Grosso do Sul. Quando as taxas foram suavizadas pelo método Bayesiano empírico local, o número de municípios com taxas entre 0 e 23 casos a cada 1.000 NV foi de 5.516 (99%), conforme Figura 4.

Figura 3 - Distribuição espacial da taxa de detecção bruta de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019)

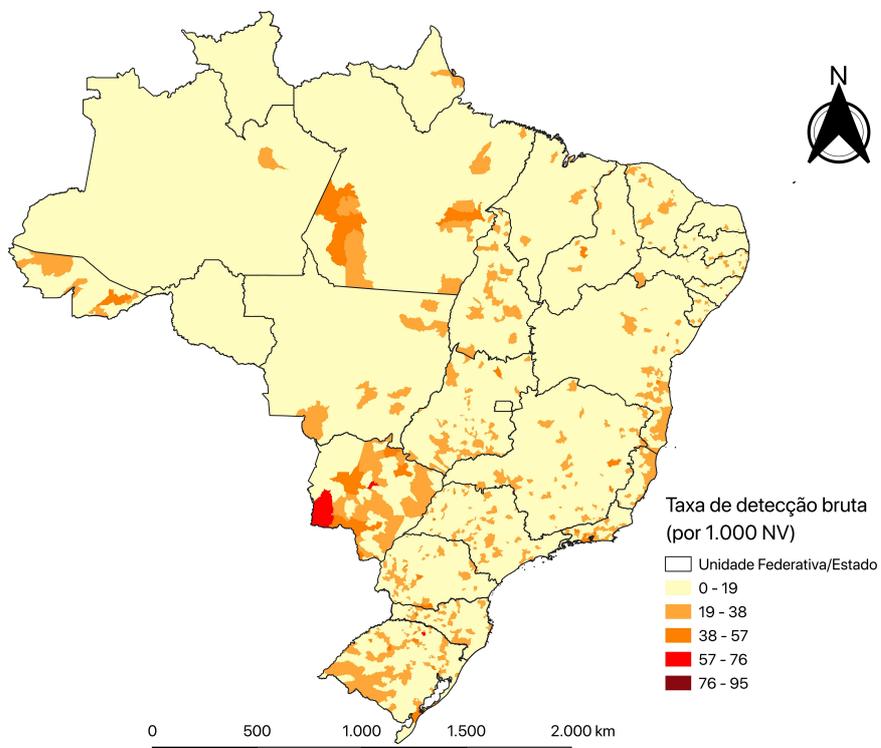
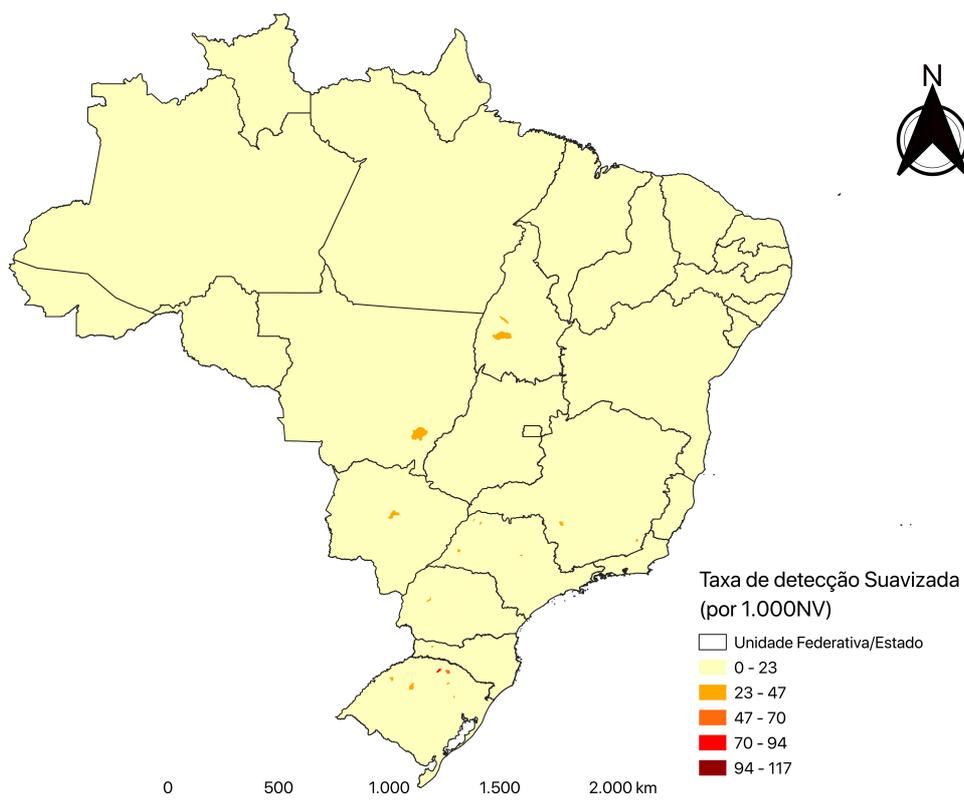


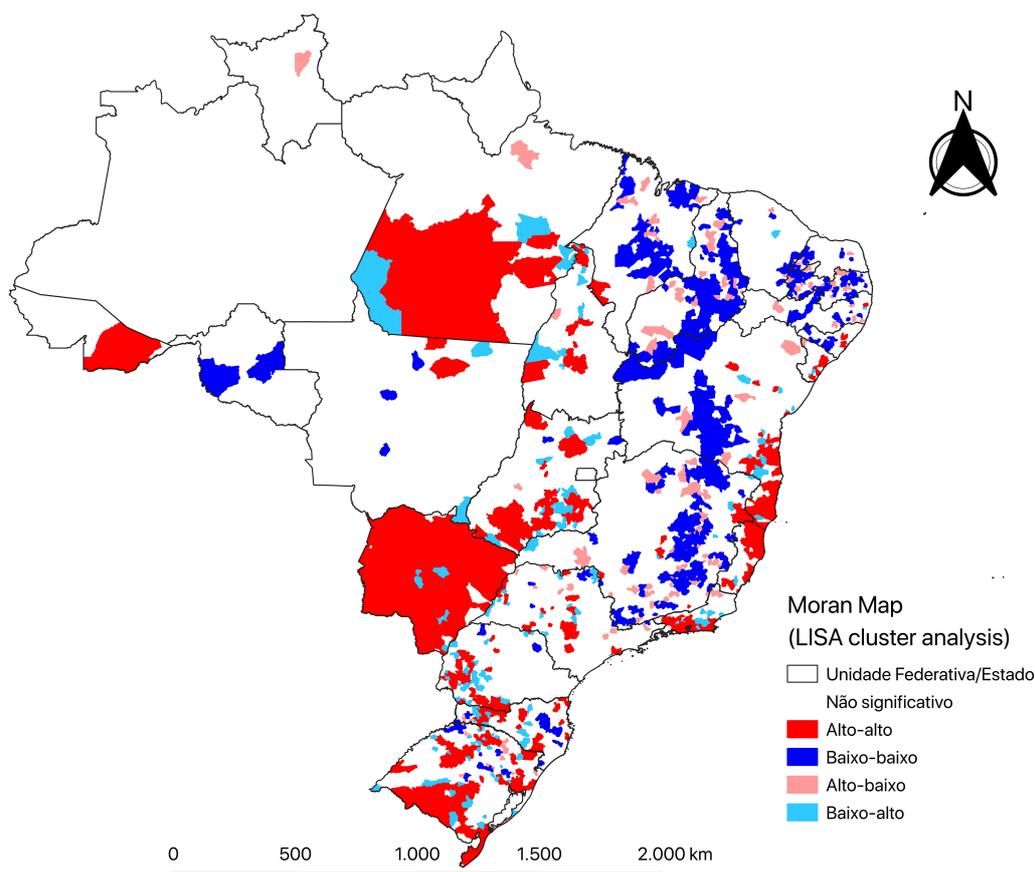
Figura 4 - Distribuição espacial da taxa de detecção suavizada de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019)



A análise da autocorrelação espacial foi obtida pelo cálculo do índice de Moran global univariado ($I = 0,25$; $p = 0,001$), o qual revelou um resultado estatisticamente significativo, evidenciando a existência de dependência espacial entre a ocorrência de casos de SG em municípios com padrões similares.

Foram identificados aglomerados de alto risco (alto-alto) em 435 municípios, localizados em 18 dos 26 das Unidades Federativas do país: Rio Grande do Sul (n=71), Mato Grosso do Sul (n=64), Bahia (n=42), Goiás (n=36), Paraná (n=35), Rio de Janeiro (n=35), São Paulo (n=32), Santa Catarina (n=30), Espírito Santo (n=25), Tocantins (n=14), Pará (n=13), Sergipe (n=12), Acre (n=9), Minas Gerais (n=9), Alagoas (n=4), Mato Grosso (n=2), Pernambuco (n=1), Maranhão (n=1). O estado de Mato Grosso do Sul apresentou o maior aglomerado, enquanto o maior número de municípios de alto risco foi identificado nas regiões Sul (n=136) e Sudeste (n=101). O mapa Moran com os aglomerados de municípios obtido pelo LISA univariado está apresentado na Fig. 5.

Figura 5 - Distribuição espacial, análise LISA univariado, das taxas de sífilis em gestantes no Brasil (2013-2019)



As regiões Sul e Sudeste concentram grande parcela da população brasileira, e os resultados da análise espacial univariada da SG, que revelaram a existência de aglomerados de alto risco principalmente nessas regiões, corroboram os resultados identificados em estudos anteriores, que afirmam existir, no Brasil, um perfil epidêmico dos casos de sífilis em locais de grande porte populacional (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020; RUBERTI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2020). Destacam-se também os grandes aglomerados de alto risco identificados na região Norte, área geográfica que concentra municípios de alta a muito alta vulnerabilidade social, sendo que estudos nacionais anteriores também identificaram maior incidência de sífilis em gestantes em situação de maior vulnerabilidade social (DOMINGUES; LEAL, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2013; MACÊDO *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2021).

Um grande aglomerado de alto risco de SG foi identificado em Mato Grosso do Sul, sendo formado por 64 dos 79 municípios desse estado, corroborando os resultados encontrados por Ozelame e colaboradores (2020) que identificaram aumento progressivo da sífilis gestacional nesse estado. De acordo com os autores, esses resultados podem estar relacionados a aspectos comportamentais da população e também a aspectos dos serviços de saúde.

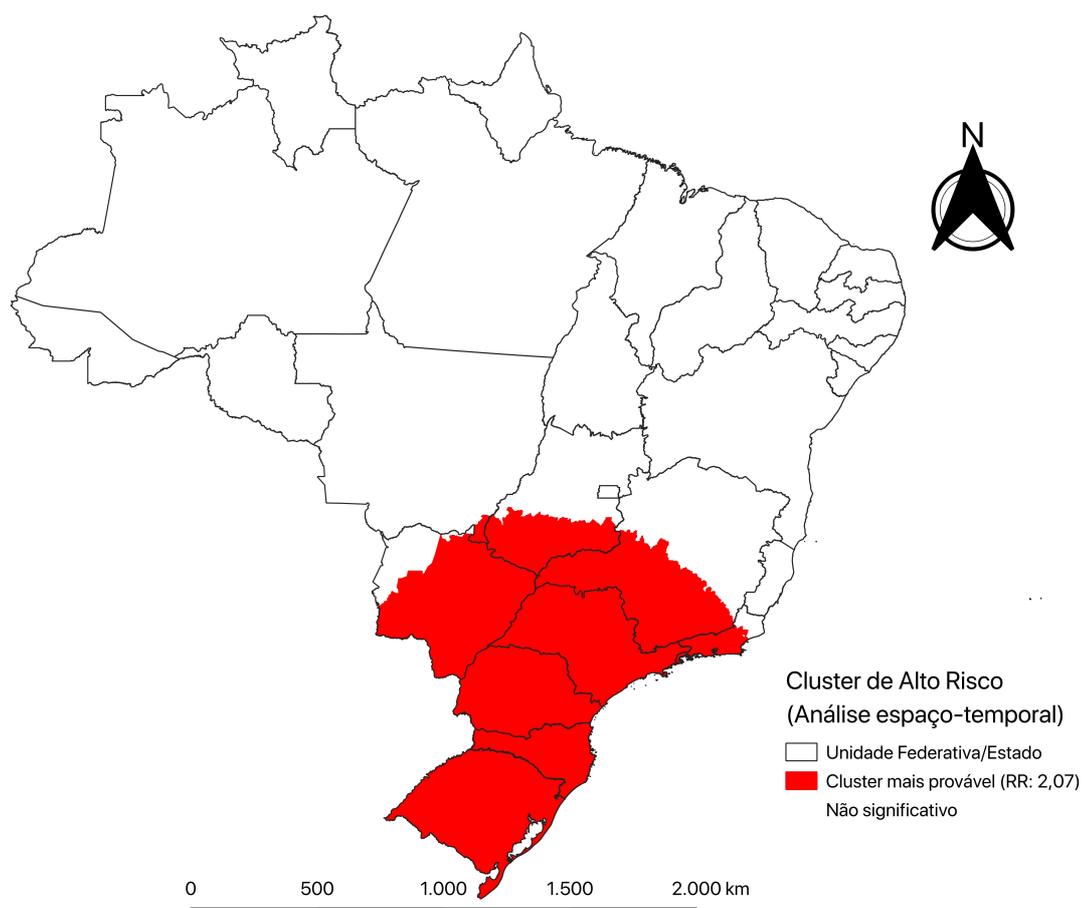
Dentre os aspectos relacionados aos serviços de saúde, que podem ter contribuído para o maior número de casos, estaria a melhoria na notificação e investigação dos casos de sífilis em gestantes no estado. Essa melhoria pode ter decorrido da implantação do Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEP), por meio da Resolução n°. 459/SES/MS, de 06 de novembro de 2002 (GOVERNO DE MATO GROSSO DO SUL, 2002). Esse programa é executado pela Secretaria de Estado de Saúde em parceria com o Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE (IPED-APAE) e visa realizar o diagnóstico precoce de infecções nas gestantes, como a sífilis (GOVERNO DE MATO GROSSO DO SUL, 2002).

5.3.2 Análise espaço-temporal da sífilis em gestantes

Através da análise espaço-temporal foi identificado 1 aglomerado estatisticamente significativo (RR= 2,04; $p < 0,001$) dos casos de SG. Esse aglomerado incluiu 111.530 casos de SG entre os anos de 2017 e 2019, sendo que eram esperados para o período e local apenas 66.731 casos. Esse aglomerado

incluiu 2.538 municípios localizados nos estados de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Goiás, corroborando os resultados da análise espacial, conforme Figura 6.

Figura 6 - Distribuição espaço-temporal das taxas anuais de detecção bruta de sífilis em gestantes por 1.000 NV, Brasil (2013-2019)



5.3.3 Análise espacial da sífilis congênita

A ocorrência de SC foi amplamente distribuída, conforme mostrado nas Figuras 7 e 8. Dos 5.570 municípios brasileiros, 3.307 (59,37%) apresentaram taxas de incidência de SC $<0,5/1.000$ NV e 135 municípios apresentaram taxas superiores a $14,1/1.000$ NV, conforme Figura 7.

Figura 7 - Distribuição espacial da taxa de incidência bruta de sífilis congênita no Brasil (2013-2019)

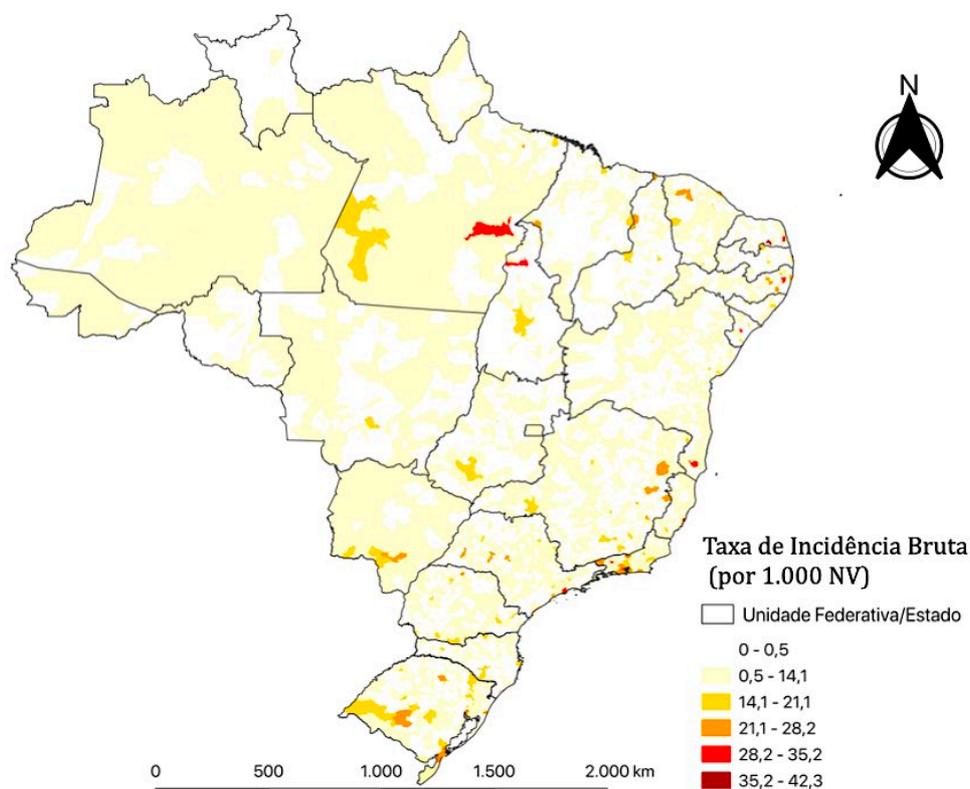
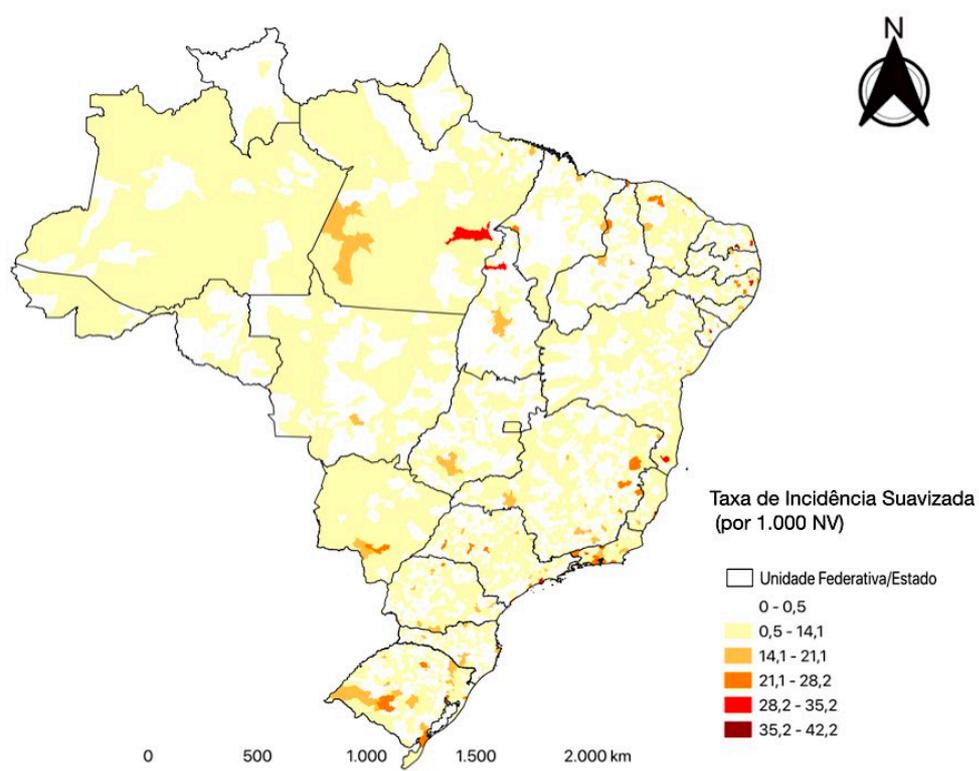


Figura 8 - Distribuição espacial da taxa de incidência suavizada de sífilis congênita no Brasil (2013-2019)



Quando as taxas foram suavizadas pelo método bayesiano empírico local (Fig. 8), houve uma pequena redução no número de municípios no estrato de incidência de SC $<0,5/1.000$ NV, $n= 3.299$ (59,23%).

Em grandes dimensões territoriais podem existir necessidades regionais diferentes e essas devem ser conhecidas e demandam intervenções específicas, para que seja possível diminuir os fatores de risco (CAMBOU *et al.*, 2021; KIMBALL *et al.*, 2020). Identificou-se que a meta de redução da taxa de incidência de SC para 0,5 caso/1.000 NV, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para ser alcançada até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), ainda não foi alcançada em nível nacional. Possivelmente, isto pode estar relacionado à vasta extensão territorial do Brasil, que contribui para uma distribuição da sífilis significativamente heterogênea. Por outro lado, os achados deste estudo demonstram que mais da metade dos municípios brasileiros já alcançaram taxas de incidência dentro da meta proposta pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

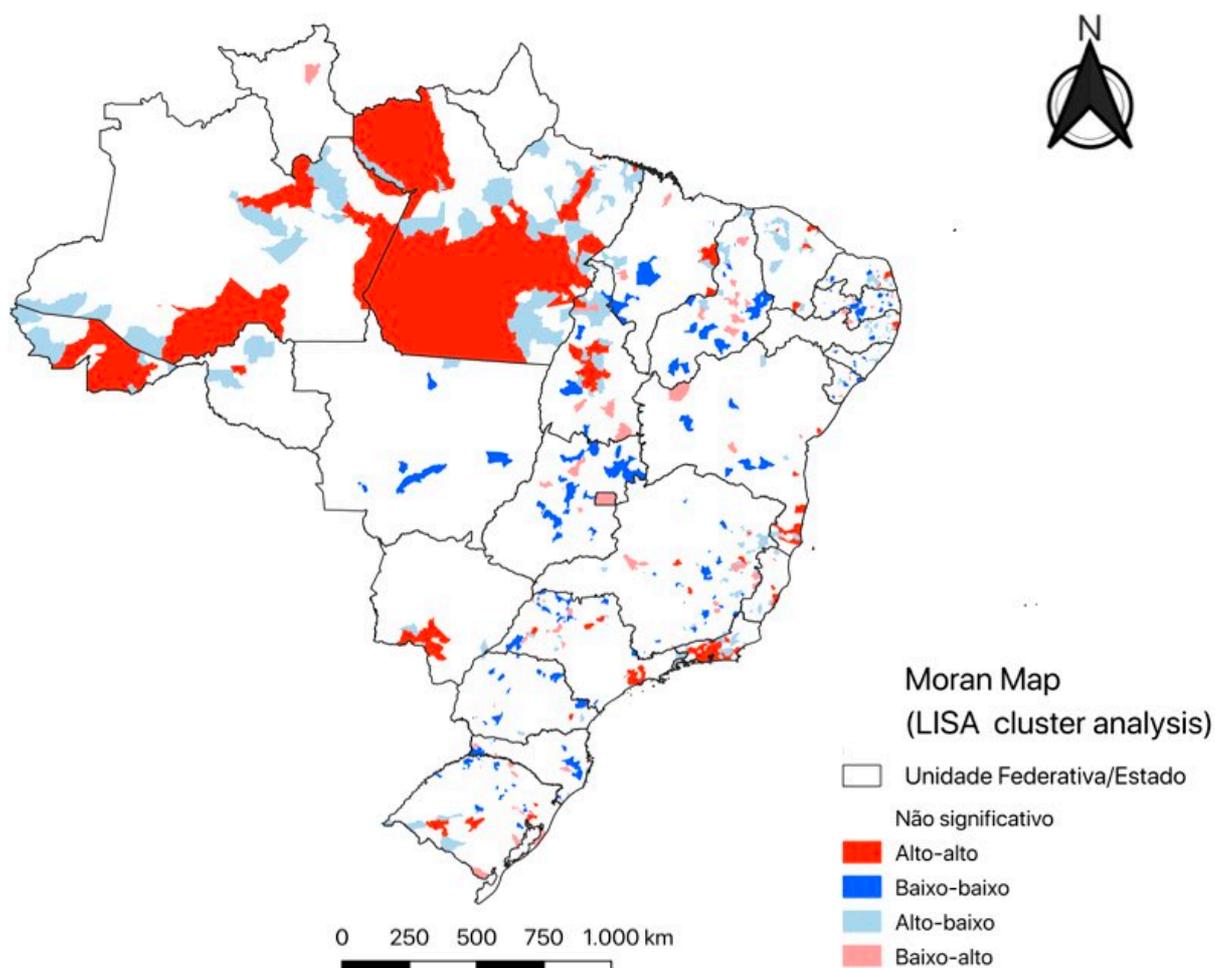
O índice global de Moran mostrou significativa correlação ($I= 0,120$; $p<0,001$), destacando a dependência espacial dos casos de SC nos municípios com padrões semelhantes. A Figura 9 apresenta os resultados da análise LISA, aglomerados de alto risco (alto-alto) foram formados por 182 municípios em 18 dos 26 estados brasileiros: Rio de Janeiro (35), Pará (34), São Paulo (19), Rio Grande do Sul (12), Tocantins (12), Bahia (9), Minas Gerais (8), Ceará (8), Amazonas (7), Pernambuco (7), Acre (7), Espírito Santo (6), Rio Grande do Norte (6), Mato Grosso do Sul (5), Maranhão (3), Paraíba (2), Paraná (1) e Rondônia (1).

A existência desses aglomerados de alto risco em todos os estados da região Sudeste, também corroboram os resultados identificados em estudos anteriores, que afirmam existir, no Brasil, um perfil epidêmico dos casos de sífilis em locais de grande porte populacional (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020; RUBERTI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2020).

Destaca-se também os grandes aglomerados de alto risco identificados na região Norte, área geográfica que concentra municípios de alta a muito alta vulnerabilidade social. A sífilis congênita já foi indicada como um problema de saúde pública associado à maior vulnerabilidade social por pesquisas anteriores (DOMINGUES *et al.*, 2016; HERINGER *et al.*, 2020). Sendo assim, ações que

considerem que a vulnerabilidade social pode influenciar as condições de vida e saúde da população são importantes no combate da sífilis (OZELAME *et al.*, 2020).

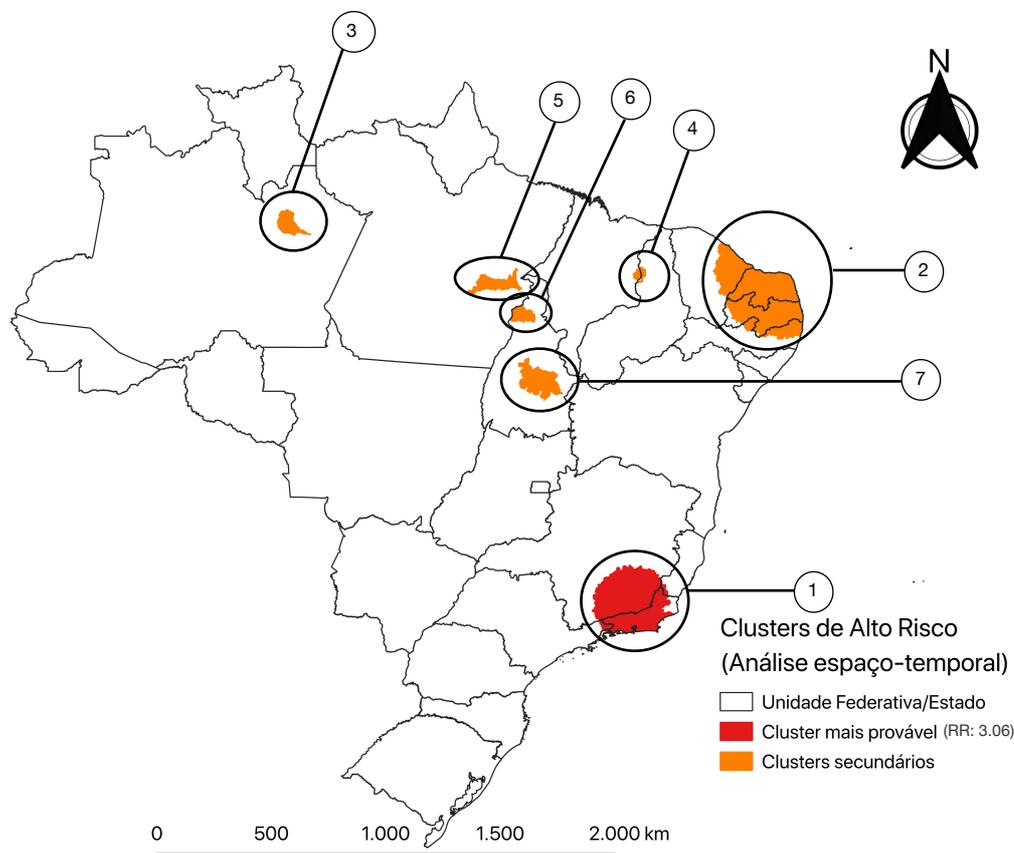
Figura 9 - Distribuição espacial, análise LISA univariado, das taxas de sífilis congênita no Brasil (2013-2019)



5.3.4 Análise espaço-temporal da sífilis congênita

A análise espaço-temporal identificou 7 aglomerados significativos (Tabela 10 e Fig.10). O aglomerado primário incluiu 338 municípios, nos estados: Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo, o maior número de casos (20.085) no período de 2017 a 2019, e uma taxa de incidência de SC de 23,3 casos/1.000 NV (RR=3,06; $p < 0,001$). Dos sete aglomerados identificados, quatro se concentraram na Região Norte, dois deles localizados no estado de Tocantins, inclusive o aglomerado com maior risco relativo (aglomerado 6; RR=4,36; $p < 0,001$).

Figura 10 - Distribuição espaço-temporal das taxas anuais de incidência bruta de sífilis congênita por 1.000 NV, Brasil (2013-2019)



A SC é um evento-sentinela no monitoramento da APS e a despeito do bom custo-efetividade da triagem pré-natal e do tratamento com penicilina, a concentração de aglomerados em áreas com grande quantidade de municípios de alta a muito alta vulnerabilidade social que compõe as regiões Norte e Nordeste destacam situações indicativas de necessidades básicas da população não contempladas, pobreza multidimensional e exclusão, constituindo-se em instrumento de identificação de falhas de oferta de bens e serviços públicos nesta área do território nacional (IPEA, 2021). Um exemplo é o caso da região Norte, onde se observou o aglomerado com maior risco relativo, na qual os municípios tiveram um risco 4,36 vezes maior de notificar casos de SC do que os municípios de outras regiões do país (Tabela 10 e Fig. 10).

Tabela 10 - Aglomerados espaço-temporais das taxas anuais de incidência bruta de sífilis congênita por 1.000 NV.

Aglomerado	Período	Municípios	Estados	Casos	Casos esperados	Taxa de Incidência anual	RR	p
1	2017-2019	338	Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo	20.085	7.123	23,3	3,06	<0,001
2	2017-2019	485	Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Ceará	10.359	6.156	13,9	1,73	<0,001
3	2017-2019	1	Amazonas	2.406	950	20,9	2,55	<0,001
4	2017-2019	2	Piauí, Maranhão	1.406	419	29,7	3,37	<0,001
5	2016-2018	1	Pará	453	120	31,2	3,79	<0,001
6	2017-2019	5	Tocantins	375	86	35,9	4,36	<0,001
7	2016-2018	11	Tocantins	459	178	21,2	2,57	<0,001

RR: risco relativo para o aglomerado comparado ao resto da região.

A análise espacial e a análise espaço-temporal da SG identificaram um aglomerado envolvendo 2.538 municípios localizados nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste, enquanto que a mesma análise da SC identificou 338 municípios da região Sudeste compondo o aglomerado primário, com mais de 20 mil casos de SC no período de 2017-2019. Na análise espaço-temporal da SC não foram identificados aglomerados nas regiões Centro-Oeste e Sul, o que pode ser um

indicativo da efetividade dos serviços de saúde na prevenção da transmissão vertical nessas regiões.

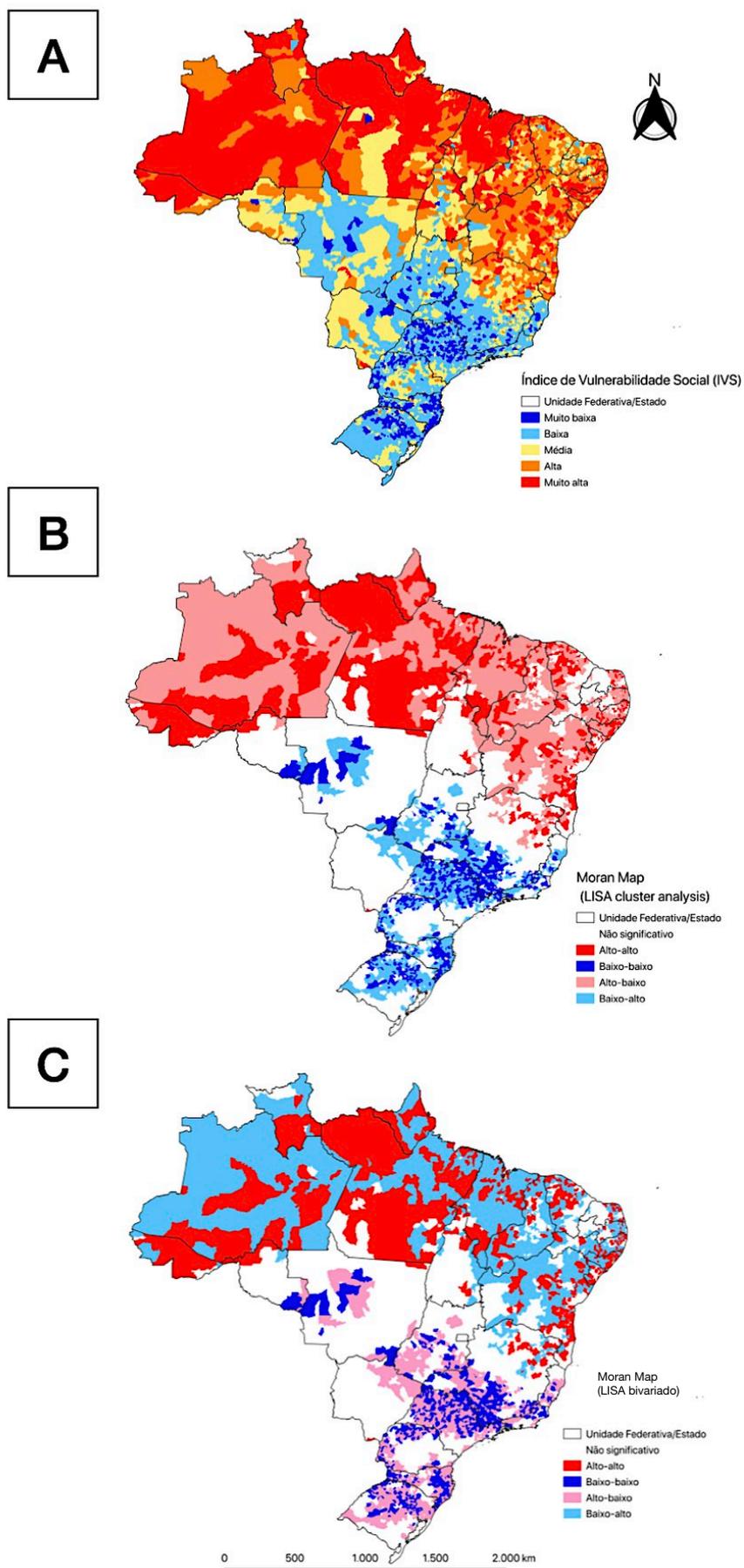
Estes resultados são importantes para permitir a avaliação do impacto de políticas públicas já implementadas e intervenções executadas, podendo essa efetividade ser resultado da implantação de linhas de cuidado para a sífilis, criação de Comitês de Prevenção da SC e do desenvolvimento de protocolos de diagnóstico, tratamento e manejo dos casos, que buscaram melhorar a triagem pré-natal e o tratamento da sífilis durante a gestação (BRASIL, 2020).

5.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO OBJETIVO 04: Verificar a associação espacial entre a ocorrência de sífilis em gestantes e sífilis congênita e a Vulnerabilidade Social e a cobertura populacional na APS.

A Figura 11A apresenta a distribuição espacial do IVS no Brasil, sendo evidente a concentração da alta e muito alta vulnerabilidade social nas regiões Norte e Nordeste do país. O Índice de Moran global univariado identificou a existência de autocorrelação espacial significativa entre os municípios, principalmente nos estados das regiões Norte e Nordeste onde houve formação de aglomerados do tipo alto-alto (Q1), municípios com alta vulnerabilidade social com municípios vizinhos com alta vulnerabilidade também ($I = 0,81$; $p = 0,001$) (Fig. 11B).

O teste de correlação linear de Spearman confirmou a existência de correlação entre a taxa de detecção de SG e o IVS de cada município do Brasil, houve correlação negativa e fraca ($Rho = -0,096$; $p < 0,001$), ou seja, municípios com menores Índices de Vulnerabilidade Social apresentaram taxas maiores de SG. Após essa etapa, foi realizada a análise bivariada pelo Índice de Moran global bivariado, que também identificou autocorrelação espacial negativa e fraca entre a vulnerabilidade social e as taxas de detecção de SG ($I = -0,10$; $p = 0,001$). Houve a formação de aglomerado espacial bivariado do tipo alto-baixo (altas taxas de detecção de SG e baixos índices de vulnerabilidade social) em 796 municípios, nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul e aglomerados do tipo alto-alto (altas taxas de detecção de SG e altos índices de vulnerabilidade social) nas regiões Norte e Nordeste do país (Figura 11C).

Figura 11 - Associação entre a taxa de detecção de sífilis em gestantes e a vulnerabilidade social no Brasil - 2013-2019



Em relação a cobertura populacional estimada na APS no Brasil, a Figura 12A apresenta a distribuição espacial dessa cobertura populacional no país, ficando evidente que quase a totalidade dos municípios brasileiros ($n=5.029$, 90,28%) apresentaram taxas de cobertura populacional consideradas altas (>70%). O índice de Moran global univariado apontou que existe autocorrelação espacial entre municípios com alta cobertura populacional estimada na APS ($I = 0,37$; $p = 0,001$), sobretudo no Piauí, Paraíba, Rio Grande do Norte e Minas Gerais (Fig. 12B).

Correlação entre a cobertura populacional na APS e as taxas de detecção de SG também foi identificada pelo teste de Spearman, houve correlação negativa fraca ($Rho = -0,064$; $p < 0,001$), o que significa que municípios com menor cobertura populacional na APS apresentaram taxas maiores de SG. Uma vez que a correlação foi identificada pelo teste de Spearman, foi realizada a análise pelo Índice de Moran global bivariado, que também identificou autocorrelação espacial negativa fraca entre a cobertura populacional estimada na APS e as taxas de detecção de SG ($I = -0,092$; $p = 0,001$).

Aglomerados do tipo alto-baixo (altas taxas de incidência de SG e baixa cobertura populacional pela APS) foram formados por 356 municípios localizados, principalmente, nos estados do Pará, Amazonas, Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e no Distrito Federal. Aglomerados do tipo alto-alto (altas taxas de incidência de SG e alta cobertura populacional pela APS) foram formados por 185 municípios localizados, principalmente, nos estados de Minas Gerais, Piauí, Tocantins, Rio Grande do Norte e Paraíba (Fig. 12C).

O teste de correlação linear de Spearman identificou a existência de associação entre a taxa de incidência de SC e o IVS dos municípios brasileiros, houve correlação positiva fraca ($Rho = 0,215$; $p < 0,001$), ou seja, municípios com maior vulnerabilidade social apresentaram taxas maiores de SC. Foi conduzida a análise bivariada pelo Índice de Moran global bivariado, que identificou autocorrelação espacial positiva fraca entre vulnerabilidade social e as taxas de incidência de SC ($I = 0,054$; $p = 0,001$). Aglomerados espaciais bivariados do tipo alto-alto (altas taxas de incidência de SC e alta vulnerabilidade social) foram formados por 296 municípios, com maior concentração sobre a região Norte e Nordeste e com

formação de um aglomerado maior no Pará (41 municípios) e Amazonas (15 municípios), conforme Figura 13.

Figura 12 - Associação entre a taxa de detecção de sífilis em gestantes e a cobertura populacional estimada na APS no Brasil - 2013-2019

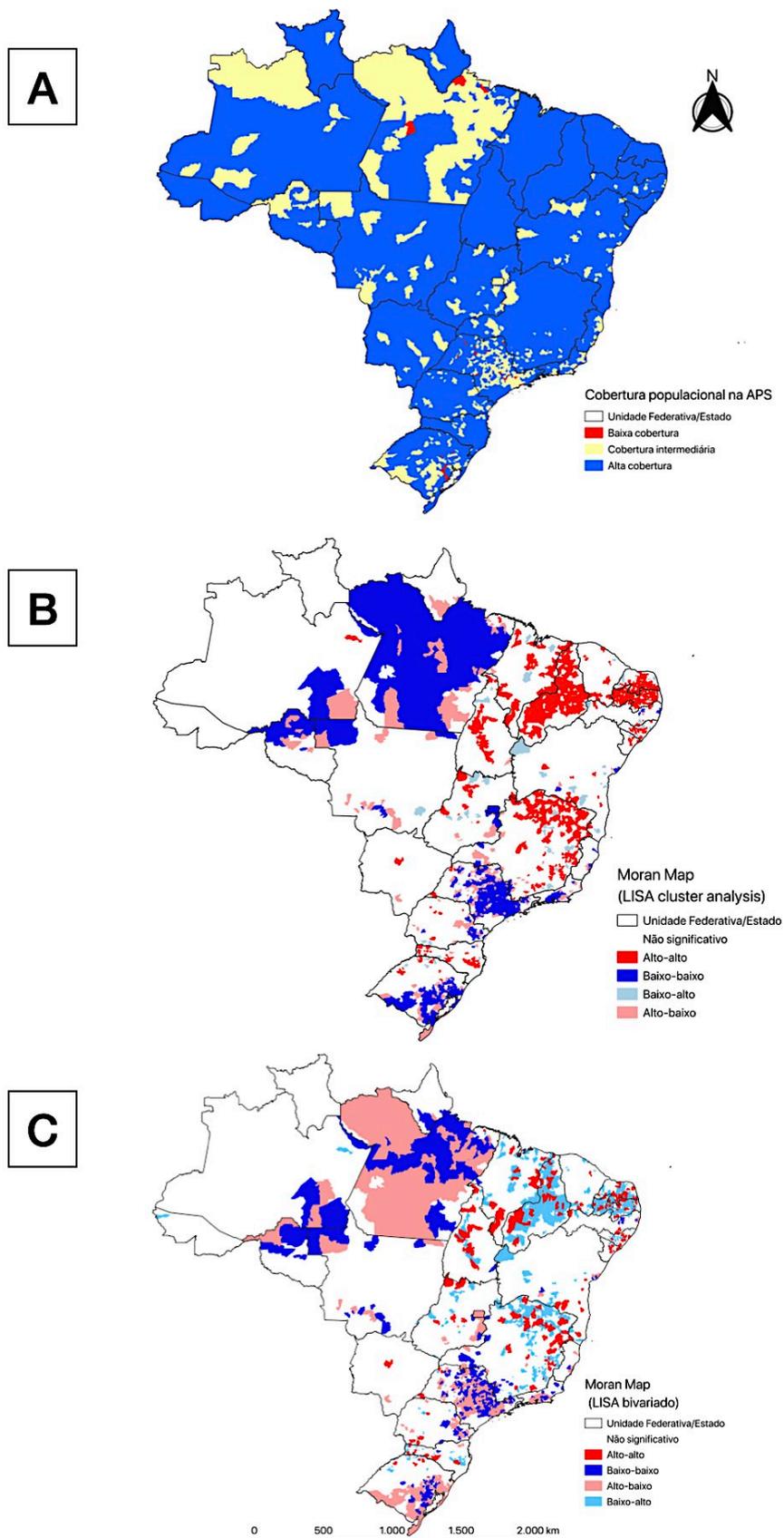
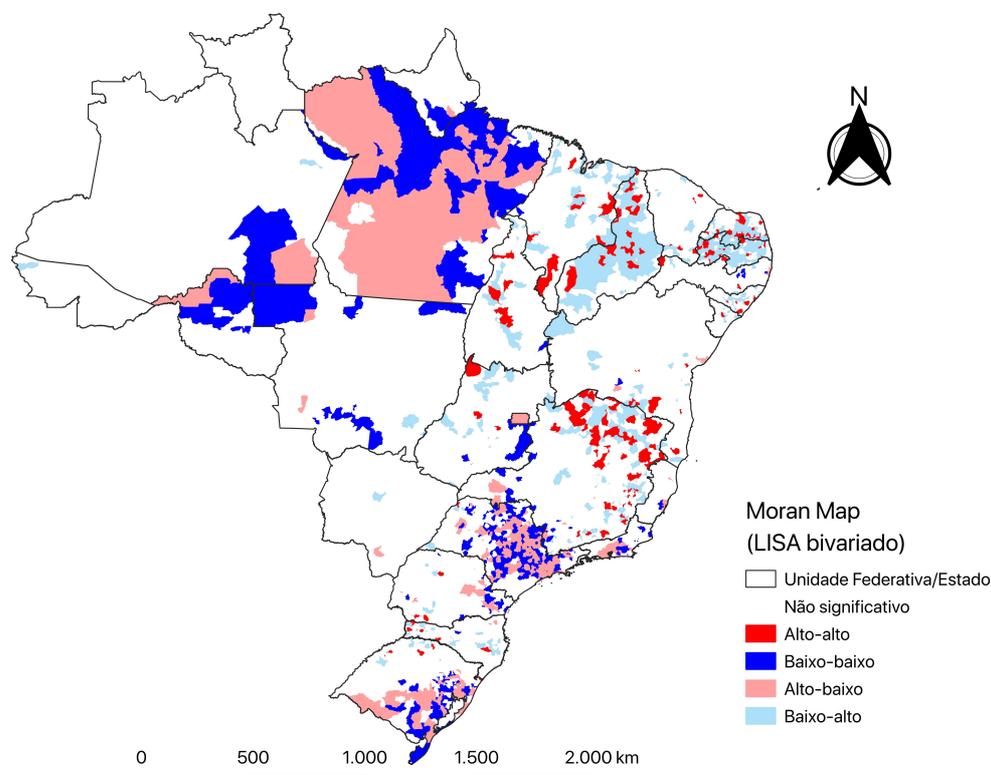


Figura 13 - Associação entre a taxa de incidência de sífilis congênita e a vulnerabilidade social no Brasil - 2013-2019



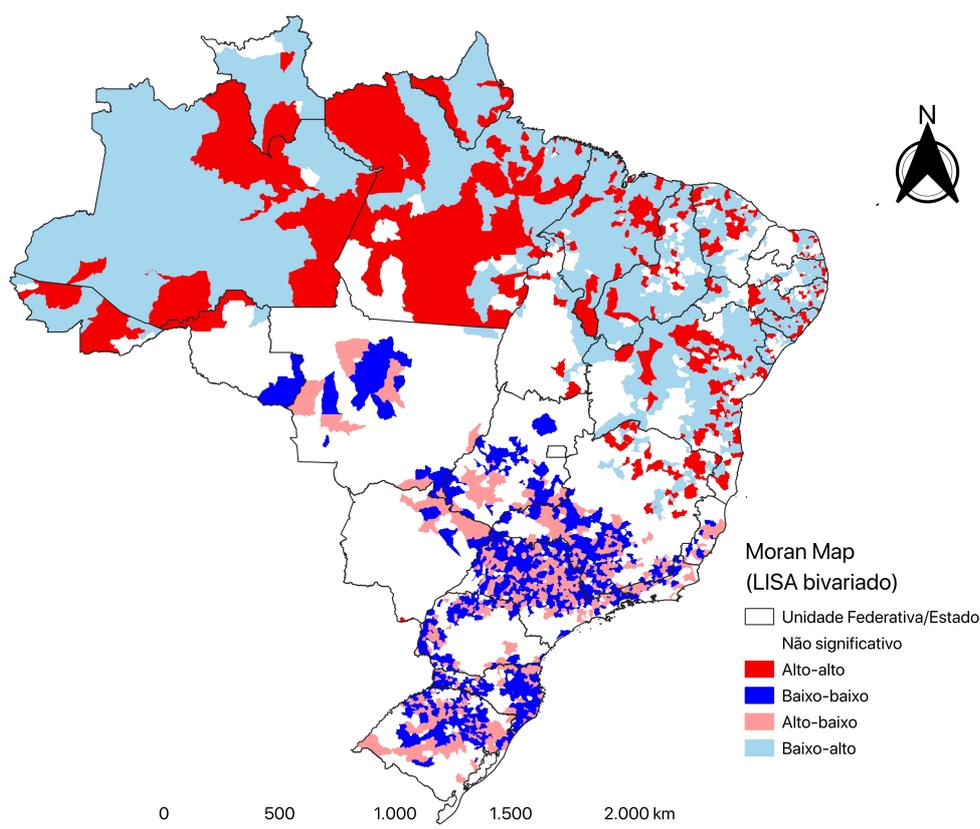
Quando se consideram os resultados referentes à SC e SG, a existência de correlação positiva entre os casos de sífilis e a vulnerabilidade social, com maior concentração de aglomerados de alto risco nas regiões Norte e Nordeste, corroboram os resultados da análise espaço-temporal e também os resultados de estudos anteriores que indicaram a existência de associação entre SG e SC e a vulnerabilidade social (BEZERRA *et al.*, 2019; DE SOUZA *et al.*, 2020; DOMINGUES; LEAL, 2016; HERINGER *et al.*, 2020; MACÊDO *et al.*, 2017; MAGALHÃES *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2021). Além disso, esses resultados reforçam que nessas regiões podem existir necessidades básicas da população não contempladas, além de falhas na oferta de serviços públicos à população (IPEA, 2021).

Correlação entre a cobertura populacional na APS e as taxas de incidência de SC também foi identificada pelo teste de Spearman, visto que houve correlação negativa moderada ($Rho = -0,347$; $p < 0,001$), o que significa que municípios com menor cobertura populacional na APS apresentaram taxas maiores de SC. Uma vez que a correlação foi identificada pelo teste de Spearman, foi realizada a análise pelo

Índice de Moran global bivariado, que também identificou autocorrelação espacial negativa fraca entre a cobertura populacional estimada na APS e as taxas de incidência de SC ($I = -0,123$; $p = 0,001$).

Aglomerados do tipo alto-baixo (altas taxas de incidência de SC e baixa cobertura populacional pela APS) foram formados por 300 municípios localizados, principalmente, nos estados do Pará, Amazonas, Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e no Distrito Federal. Aglomerados do tipo alto-alto (altas taxas de incidência de SC e alta cobertura populacional pela APS) foram formados por 138 municípios localizados, principalmente, nos estados de Minas Gerais, Piauí, Tocantins, Maranhão, Rio Grande do Norte e Paraíba (Fig.14).

Figura 14 - Associação entre a taxa de incidência de sífilis congênita e a cobertura populacional estimada na APS no Brasil - 2013-2019



Em relação a cobertura populacional na APS e as taxas de incidência de SG e SC houve correlação negativa entre as taxas de sífilis e a cobertura na APS, indicando que taxas maiores de sífilis foram encontradas em municípios com menor cobertura populacional na APS. Os municípios com baixas coberturas pela APS e

altas taxas de sífilis estavam localizados principalmente nos estados do Pará, Amazonas, Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e no Distrito Federal.

Embora, também tenham sido identificados aglomerados do tipo alto-alto (altas taxas de incidência de SG e alta cobertura populacional pela APS) localizados, principalmente, nos estados de Minas Gerais, Piauí, Tocantins, Maranhão, Rio Grande do Norte e Paraíba. Estes resultados são importantes para a orientação da alocação de recursos em saúde pública, auxiliando na definição de locais que devem ser priorizados em relação a necessidade de ampliação da cobertura populacional pela APS e melhoria da qualidade da assistência pré-natal.

No Sistema Único de Saúde (SUS), a atenção à sífilis é prioritariamente realizada pela APS. Para diminuir a transmissão vertical desta IST, é ofertada a realização de pré-natal às gestantes, exames para o diagnóstico e implementação do tratamento para a sífilis (BRASIL, 2020). Entretanto, destaca-se o grande número de municípios (5.029 municípios) com alta cobertura populacional pela APS (>70%) no país, o que pode mascarar desigualdades de acesso, além de não revelarem a qualidade e efetividade desses serviços em saúde.

Assim, apesar de serem preconizados pelo Ministério da Saúde, muitas vezes os serviços de saúde não realizam a testagem e/ou o tratamento adequado das gestantes (MAGALHÃES *et al.*, 2013). Somando-se a isto, existe ainda uma elevada proporção de municípios que não aplica penicilina na APS, com a justificativa de falta de estrutura para aplicação e insegurança da equipe diante de possíveis efeitos adversos que podem surgir (ARAÚJO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2020). Considerando o exposto, ações voltadas para a qualificação formação destes profissionais da APS, ampliando a administração da penicilina neste contexto, pode melhorar a qualidade do pré-natal e auxiliar na redução das taxas de SC.

Deve-se considerar também que Souza e colaboradores (2020) identificaram a existência de um gradiente de concentração de maiores incidências de doenças infecciosas e parasitárias como dengue, doença de Chagas aguda, esquistossomose, hanseníase, hepatite A, leishmaniose tegumentar, leishmaniose visceral, leptospirose, malária e tuberculose, isoladamente ou em conjunto, principalmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste do país. A concentração de incidência de outras doenças infecciosas e parasitárias nessas regiões, além da

SG e SC, pode levar a uma sobrecarga do sistema de saúde, no que diz respeito à vigilância, prevenção e também ao tratamento adequado da SG e SC.

As tendências estáveis ou crescentes de sífilis e a existência de aglomerados espaciais de alto risco revelam que os esforços aplicados para quebrar a cadeia de transmissão da doença ainda não foram suficientes para alcançar o objetivo em uma parcela dos municípios brasileiros. As altas coberturas populacionais da APS mascaram desigualdades de acesso, além de não revelarem a qualidade e efetividade desses serviços em saúde.

Por ser um estudo ecológico, no qual a unidade de análise é um grupo populacional, os resultados obtidos sugerem hipóteses relativas aos fatores associados, mas não possibilita o estabelecimento de umnexo causal, nem estabelecem relação entre exposição e efeito em nível individual. Adicionalmente, embora o banco de dados do SINAN tenha abrangência nacional e seja o maior banco de dados disponível de notificação dos casos de sífilis da população brasileira, as análises provenientes de seus resultados não estão isentas de limitações, como falhas de preenchimento e/ou incompletude de informações nas fichas de notificação e, também, subnotificação dos casos.

Apesar das limitações do presente estudo, dentre as potencialidades dos resultados encontrados destacam-se as possibilidades de orientação da alocação de recursos em saúde pública para as áreas de maior risco identificadas através da análise espacial e espaço-temporal da ocorrência da SG e SC. Considerando ainda, a perspectiva ampliada da influência de determinantes contextuais, como a alta vulnerabilidade social e áreas de concentração populacional, os resultados são relevantes e podem direcionar estudos futuros de avaliação de políticas públicas de saúde.

6 CONCLUSÕES

Tanto a SG quanto a SC tiveram maior concentração de casos na região Sudeste, seguida pela região Nordeste. O maior percentual de casos envolveu mulheres com idade entre 20 e 29 anos, não brancas e com baixa escolaridade. Dentre as mães de crianças com SC, a maioria foi diagnosticada durante o pré-natal, mas mesmo assim, menos da metade recebeu o tratamento adequado para a sífilis.

Em relação as tendências temporais, houve uma tendência de crescimento das taxas de detecção de SG entre as gestantes com idade entre 20-29 anos, com maior escolaridade e com tratamento adequado, sendo também crescente em todos os estados e regiões do país. Para a SC houve uma tendência de crescimento nas taxas entre as mães com idade 20-29 anos e com baixa escolaridade e também foi crescente a nível nacional e em todas as regiões do país.

Um único aglomerado espaço-temporal dos casos de SG foi identificado e envolveu as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Enquanto que para a SC foram identificados 7 aglomerados, com maior concentração deles na região Norte e Nordeste do país. A análise espacial identificou aglomerados de alto risco para SG e SC em 18 dos 26 estados brasileiros.

Municípios com menor vulnerabilidade social apresentaram taxas maiores de SG, enquanto os municípios com maior vulnerabilidade social maiores taxas de SC. A maior concentração de aglomerados do tipo alto-alto aconteceu nas regiões Norte e Nordeste do país. Municípios com menor cobertura pela APS apresentaram maiores taxas tanto de SG quanto de SC.

Os resultados do presente estudo forneceram elementos importantes para futuras pesquisas e intervenções em saúde pública, pois possibilitaram uma melhor compreensão da dinâmica da epidemia de sífilis, materna e congênita, concluindo que essa infecção ainda é um problema de saúde pública no país e apresenta diferenças regionais importantes.

São necessários novos estudos locais, inclusive com metodologias qualitativas e estudos de intervenção como ensaios comunitários, nos estados com tendências de crescimento das taxas de sífilis e aqueles com aglomerados de municípios de alto risco. Assim, será possível compreender melhor as autocorrelações espaciais e tendências sugeridas nesse estudo. Também são

fundamentais novas pesquisas que colem mais informações sobre recursos humanos e materiais, como a disponibilidade dos insumos necessários para viabilizar o diagnóstico e tratamento da sífilis, além do processo de trabalho das equipes de saúde na APS, tentando identificar a capacidade dos profissionais em realizar a notificação correta, além do manejo clínico e terapêutico adequado, em relação a fase da infecção, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde.

Levando-se em consideração que a pandemia de Covid-19 pode ter gerado uma sobrecarga para a assistência e sistemas de vigilância, sugere-se também a realização de estudos que avaliem o impacto da pandemia de Covid-19 na taxa de incidência da sífilis em gestante e congênita, bem como na notificação dos casos e ações de prevenção e tratamento dessas infecções no sistema público de saúde brasileiro.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, L. M. W; GONÇALVES, T. R.; BARCELLOS, N. T. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 40, p. 435-442, 2016. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2016.v40n6/435-442>. Acesso em: 09 jun. 2020.

AHASAN, R.; ALAM, M. S.; CHAKRABORTY, T.; HOSSAIN, M. M. Applications of GIS and geospatial analyses in COVID-19 research: A systematic review. **F1000 Research**. v. 9, p.1379. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.27544.2>. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/9-1379/v2>. Acesso em: 09 jan. 2023.

ALBUQUERQUE, G. M. A. D.; CHAVES, E. M. C.; SAMPAIO, L. R. L.; DIAS, K. C. F.; PATROCÍNIO, M. C. A.; VASCONCELOS, S. M. M. Complicações da sífilis congênita: uma revisão de literatura. **Pediatria Moderna**, v. 50, n. 6, p. 254-258, 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-737060>. Acesso em: 03 set. 2020.

ALZATE-GRANADOS, J. P.; SÁNCHEZ-BELLO, N. F.; AMAYZ-ARIAS, A. C.; PERALTA-PIZZA, F.; ESLAVA-SCHMALBACH, J. Disparidades en la incidencia de sífilis congénita en Colombia 2005 a 2011: Un estudio ecológico. **Revista de Salud Pública**, v.14, n. 6, p. 965-977, 2012. DOI: . Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsap/v14n6/v14n6a07.pdf. Acesso em: 25 out. 2020.

ANSELIN, L. Local indicators of spatial association—LISA. **Geographical analysis**, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>. Acesso em: 06 jul. 2021.

ALTHABE, F.; CHOMBA, E.; TSHEFU, A. K.; BANDA, E.; BELIZÁN, M.; BERGEL, E.; BUEKENS, P. A multifaceted intervention to improve syphilis screening and treatment in pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo and in Lusaka, Zambia: a cluster randomised controlled trial. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 5, p. e655-e663, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30075-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30075-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X19300750>. Acesso em: 18 fev. 2021.

ANDRADE, A. L. M. B.; MAGALHÃES, P. V. V. S.; MORAES, M. M.; TRESOLDI, A. T.; PEREIRA, R. M. Diagnóstico tardio de sífilis congênita: uma realidade na atenção à saúde da mulher e da criança no Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, p. 376-381, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00011> .Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/YW89sPHsznkK7m7fwvBFXJn/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 maio de 2021.

ANGEL-MÜLLER, E.; GRILLO-ARDILA, C. F.; AMAYA-GUIO, J.; TORRES-MONTAÑEZ, N. A.; VASQUEZ-VELEZ, L. F. Point of care rapid test for diagnosis of

syphilis infection in men and nonpregnant women. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 5, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013036>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013036/full>. Acesso em: 20 maio 2021.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565-576, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000002> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/dhTDjrQxGYzNpx7bhZHtmTr/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2021.

ANTUNES, J. L. F.; NARVAI, P. C. Políticas de saúde bucal no Brasil e seu impacto sobre as desigualdades em saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 360-5, 2010. DOI: Disponível em: Acesso em: 25 jul. 2021.

ARAÚJO, C. L. D.; SHIMIZU, H. E.; SOUSA, A. I. A. D.; HAMANN, E. M.. Incidência da sífilis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 479-486, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000300010> .Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/SzWDZTVcgztjhcxgYVb75Ky/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 04 fev. 2021.

ARAÚJO, R. S.; SOUZA, A. S. S.; BRAGA, J. U. A quem afetou o desabastecimento de penicilina para sífilis no Rio de Janeiro, 2013–2017?. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 109, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002196>. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/2020.v54/109/pt/>. Acesso em: 18 maio 2021.

ARNESEN, L; SERRUYA, S; DURAN, P. Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: a systematic review and meta-analysis. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 37, p. 422-429, 2015. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/2015.v37n6/422-429/>. Acesso em: 10 jun. 2020.

BARNETT, R. Syphilis. **Lancet**. v. 14 n. 391, p. 1471, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30833-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30833-X). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30833-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30833-X/fulltext). Acesso em: 08 ago. 2020.

BERGQUIST, R.; RINALDI, L. Health research based on geospatial tools: a timely approach in a changing environment. **Journal of Helminthology**. v. 84, n. 1, p:1-11. DOI: 10.1017/S0022149X09990484. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-helminthology/article/abs/health-research-based-on-geospatial-tools-a-timely-approach-in-a-changing-environment/78714CB382C4951ADC2DCC1C6AA7A800>. Acesso em: 09 jan. 2023.

BEZERRA, M. L. M. B.; FERNANDES, F. E. C. V.; OLIVEIRA NUNES, J. P.; DE ARAÚJO, S. L. S. M. Congenital syphilis as a measure of maternal and child healthcare, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 8, p. 1469, 2019. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/90e9/1e92ee8407a93f211eeda67211378b3f3188.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2020.

BIADGO, B. HASSEM, A.; GETANEH, M.; TESFA, H.; JALETA, N. K, ESHETU, T.; KASEW, D.; MELKU, M. Syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women attending antenatal care clinic of Gondar family guidance association, Northwest Ethiopia: implication for prevention of mother to child transmission. **Reproductive Health**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2019. DOI: Disponível em: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-019-0691-z>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BRASIL. Portaria n. 542 de 22 de dezembro de 1986. **Inclui na relação de doenças de notificação compulsória no território nacional a sífilis congênita e a AIDS.** Diário Oficial da União, 24 dez. 1986. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/portaria-no-542-de-22-dezembro-de-1986/>. Acesso em: 12 maio 2020.

BRASIL. Portaria n. 766 de 21 de dezembro de 2004. **Expande para todos os estabelecimentos hospitalares integrantes do SUS a realização do exame VDRL para todas as parturientes internadas, com registro obrigatório desse procedimento nas AIH de partos.** Diário Oficial da União, 21 dez., 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2004/prt0766_21_12_2004.html. Acesso em: 30 jan. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. **Plano Operacional de Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis.** Brasília (DF), 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_operacional_WEB.pdf. Acesso em: 16 jul. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do óbito Infantil e Fetal.** 2. ed. 2009. Brasília, DF: 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_obito_infantil_fetal.pdf Acesso em: 11 ago. 2021.

BRASIL. Sífilis - **Estratégias para Diagnóstico no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. 2010. 100 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_estrategia_diagnostico_brasil.pdf. Acesso em: 10 mar. 2020.

BRASIL. Portaria MS/GM no 1.459, de 24 de junho de 2011. **Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha** [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2011 jun 27. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011). Acesso em: 23 fev. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis.** Brasília : Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRASIL. Nota Informativa nº 2, de 19 de setembro de 2017. **Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e**

sífilis congênita do Guia de Vigilância da SVS, 2017a. Disponível em: https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf. Acesso em: 17 fev. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites. **Agenda de ações estratégicas para redução da sífilis no Brasil** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/agenda-de-acoesestrategicas-para-reducao-da-sifilis-no-brasil>. Acesso em: 18 fev. 2020.

BRASIL. NOTA INFORMATIVA No 2/2018-.DIAHV/SVS/MS [Internet]. 2018a. **Revoga a Nota Informativa Conjunta no109/105/GAB/SVS/MS, GAB/SCTIE/MS, e dá outras providências**. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2018/-medicamentos_-tratamento/nota_informativa_no_2_-_priorizacao_da_benzilpenicilina_benzatina_e_benzilpenicilina_potassica-cristalina.pdf. Acesso em: 15 jul. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC**. DATASUS-Tabnet [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018b Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvsp.def> . Acesso em: 11 ago. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**, 2019a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>. Acesso em: 23 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Sífilis**, n. 1, p.11, 2019b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>. Acesso em: 13 maio 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>. Acesso em: 11 ago. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Painel de monitoramento de de Nascidos Vivos**, 2021a. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>. Acesso em: 15 fev. 2021.

BRASIL. **Cobertura populacional estimada na Atenção Básica, 2013 a 2019**. 2021b. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/reHistoricoCoberturaConsolidado.xhtml>. Acesso em: 20 jan 2021.

CAFFE, S.; PEREZ, F.; KAMB, M. L.; GOMEZ, P. L. R.; ALONSO, M.; MIDY, R.; NEWMAN, L.; HAYASHI, C.; GHIDINELLI, M. Cuba validated as the first country to eliminate mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus and congenital syphilis: lessons learned from the implementation of the global validation methodology. **Sexually transmitted diseases**, v. 43, n. 12, p. 733, 2016. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000528. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835624/>. Acesso em: 16 jul. 2020

CAIXETA, L.; DIAS SOARES, V. L.; REIS, G. D.; LIMA COSTA, J. N.; MARQUES VILELA, A. C. NEUROSSÍFILIS: UMA BREVE REVISÃO. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, v. 43, n. 2, p. 121–129, 2014. DOI: 10.5216/rpt.v43i2.31108. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/31108>. Acesso em: 27 jul. 2021.

CAMBOU, M. C.; SAAD, E.; MCBRIDE, K.; FULLER, T.; SWAZE, E.; NIELSEN-SAINES, K. Maternal HIV and syphilis are not syndemic in Brazil: Hot spot analysis of the two epidemics. **Plos One**, v. 16, n. 8, p. e0255590, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255590>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255590>. Acesso em: 21 set. 2021.

CAMPOS, M. C. S.; ALVES, L. L. ; STOLTE, V. P. SÍFILIS EM GESTANTES NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL: EPIDEMIOLOGIA DE UMA DÉCADA. **Anais do I CONINS - Congresso Interdisciplinar em Saúde do MS**. Anais Campo Grande(MS), Unigran Capital, 2019. Disponível em: <<https://www.even3.com.br/anais/conins/191085-SIFILIS-EM-GESTANTES-NO-ESTADO-DE-MATO-GROSSO-DO-SUL--EPIDEMIOLOGIA-DE-UMA-DECADA>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CARDOSO, A. R. P.; ARAÚJO, M. A. L.; CAVALCANTE, M. D. S.; FROTA, M. A.; MELO, S. P. D. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 563-574, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.01772016> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Vj48x4jCTfP3jsRvgwrbBfd/?lang=pt>. Acesso em: 09 ago. 2021.

CARVALHO, V. C. P.; ARAÚJO, T. V. B. Adequação da assistência pré-natal em gestantes atendidas em dois hospitais de referência para gravidez de alto risco do Sistema Único de Saúde, na cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, n. 3, p. 309-317, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000300010> . Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/DY9CcGwW7kt3qVmsxg3WXHh/?lang=pt>. Acesso em: 11 maio 2021.

CAVALCANTE, E. G. F.; MIRANDA, M. C. C.; CARVALHO, A. Z. F. H. T. D.; LIMA, I. C. V. D.; GALVÃO, M. T. G. Partner notification for sexually transmitted infections and perception of notified partners. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, p. 0450-0457, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000400011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reepusp/a/z8x7ZSsXyfjn7sPWgHxYmJM/?format=html&lang=en>. Acesso em: 09 ago. 2021.

CAVALCANTE, Patrícia Alves de Mendonça; PEREIRA, Ruth Bernardes de Lima; CASTRO, José Gerley Diaz. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 255-264, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/gkFYpgvXgSzzg9FhTHYmGqh/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 03 ago. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually Transmitted Infections in Developing Countries. **Current Concepts and Strategies on Improving STI Prevention, Treatment, and Control**, 2008. Disponível em: Acesso em: 05 maio 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. STD **Surveillance Case Definitions - 2014**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/stats/casedefinitions-2014.pdf>. 2014. Acesso em: 20 set. 2020

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted disease surveillance 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats>. Acesso em: 12 jun. 2020.

CESAR, J. A.; CAMERINI, A. V.; PAULITSCH, R. G.; TERLAN, R. J. Não realização de teste sorológico para sífilis durante o pré-natal: prevalência e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200012, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1590/1980-549720200012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/N8QrQQkfYFxbNtdwnTwsYJS/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CHOWELL, G.; ROTHENBERG, R. Spatial infectious disease epidemiology: On the cusp. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 192, 2018. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-018-1184-6>. Acesso em: 8 jan. 2023.

CLEMENT, M. E.; OKEKE, N. L.; HICKS, C. B. Treatment of syphilis: a systematic review. **JAMA**, v. 312, n. 18, p. 1905-1917, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.13259. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1930822>. Acesso em: 13 ago. 2021

CONCEIÇÃO, H. N.; CÂMARA, J. T.; PEREIRA, B. M. Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. **Saúde em debate**, v. 43, p. 1145-1158, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912313>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/V5sfBFJ843smX8y8n99Zy6r/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 fev. 2021

COSTA, M. A.; SANTOS, M. P. G.; MARGUTI, B.; PIRANI, N.; PINTO, C. V. S.; CURI, L. R. C.; RIBEIRO, C.C.; AILBUQUERQUE, C.G. **Vulnerabilidade Social no Brasil**: conceitos, métodos e primeiros resultados para municípios e regiões metropolitanas brasileiras. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.- Brasília/Rio de Janeiro, IPEA: 2018. Disponível em: <https://ideas.repec.org/p/ipe/ipetds/2364.html>. Acesso em: 07 maio 2021.

DE SOUZA, C. D.; MACHADO, M. F.; CORREIA, D. S.; DO CARMO, R. F.; CUEVAS, L. E.; SANTOS, V. S. Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 114, n. 9, p. 657-665, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa034>. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/114/9/657/5857352>. Acesso em: 30 jan. 2022.

DEPERTHES, B. D. M, A.; O'REILLY, K.; BROUTET, N. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, p. 410-416, 2004. DOI: Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/bwho/v82n6/v82n6a05.pdf. Acesso em: 13 jan. 2021.

DOMINGUES, R. M. S. M.; HARTZ, Z. M. A.; LEAL, M. C. Avaliação das ações de controle da sífilis e do HIV na assistência pré-natal da rede pública do município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 12, p. 269-280, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292012000300007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/xP6LnMtJQ3pNYtmfZXqy59r/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 15 jan. 2021

DOMINGUES, R. M. S. M.; LEAL, M. C. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00082415> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/nH9v3WzrWR5p8G5BLTNmtck/abstract/?lang=pt> Acesso em: 10 fev. 2020.

DOMINGUES, C. S. B.; DUARTE, G.; PASSOS, M. R. L.; SZTAJNBOK, D. C. D. N.; MENEZES, M. L. B. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-597-2020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/LLbCLkqSdYPS8Crc4sYszcK/?lang=en&format=html>. Acesso em: 09 ago. 2021.

DU, L.; LI, Y.; JIN, H.; HUANG, C.; GU, Y.; ZHU, L.; XU, B. Prevent Mother-to-Child Transmission (PMTCT) Programs and Enhancement of Maternal Healthcare Infrastructure to Improve Early Detection of Maternal Syphilis in Shanghai, China. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 6, p. 1002, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16061002>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/430906> Acesso em: 20 jan. 2021.

ELARRAT CANTO, S. V.; LEITE ARAÚJO, M. A.; ESPINOSA MIRANDA, A.; PAULO CARDOSO, A. R.; FREITAS DE ALMEIDA, R. L. Fetal and infant mortality of congenital syphilis reported to the Health Information System. **Plos One**, v. 14, n. 1, p. e0209906, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209906>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209906>. Acesso em: 09 out. 2020.

ESCAMILLA, V. H.; HAMPTON, K. H.; GESINK, D. C.; SERRE, M. L.; EMCH, M.; LEONE, P. A. Influence of detection method and study area scale on syphilis cluster

identification in North Carolina. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 43, n. 4, p. 216, 2016. DOI: doi:10.1097/OLQ.0000000000000421. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464419/>. Acesso em: 21 maio 2020.

FALAVINA, L.P.; LENTSCK, M. H.; MATHIAS, T. A. F. Tendência e distribuição espacial de doenças infecciosas em gestantes no estado do Paraná-Brasil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 27, e3160, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2838.3160>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/h9kvLdYnJvc96VpNPcC6XDG/?lang=pt>. Acesso em: 24 jan. 2021.

FIGUEIREDO, D. C. M. M.; FIGUEIREDO, A. M. D.; SOUZA, T. K. B. D., TAVARES, G.; VIANNA, R. P. D. T. . Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00074519, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00074519>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/8syf4sN3Q5vZSw8mwk6zkDy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 jun. 2021.

FREITAS, L. N.; MICHELETI, V. C. D.; HOLZ, L. M. Desafios da atenção básica frente às iniquidades em saúde. **Revista Opinião Filosófica**, v. 3, n. 1, 2017. Disponível em: <https://opiniaofilosofica.org/index.php/opiniaofilosofica/article/view/434>. Acesso em: 07 jul. 2021.

FREITAS, C. H. S. D. M.; FORTE, F. D. S.; GALVÃO, M. H. R.; COELHO, A. A.; RONCALLI, A. G.; DIAS, S. M. F. Inequalities in access to HIV and syphilis tests in prenatal care in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00170918, 2019a. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00170918>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/hGrKxB4qzbCzf6fXnZgTNTG/?lang=en&format=html>. Acesso em: 04 jul. 2020.

FREITAS, C. H. S. D. M.; FORTE, F. D. S.; GALVÃO, M. H. R.; COELHO, A. A.; RONCALLI, A. G.; DIAS, S. M. F. Factors associated with prenatal care and HIV and syphilis testing during pregnancy in primary health care. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, 2019b. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001205>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/kzM9xWNDdgXJbQ5ztgh3xzK/abstract/?lang=en>. Acesso em: 07 ago. 2021.

GARBIN, A. J. Í.; MARTINS R. J.; BELILA, N. D. M.; EXALTAÇÃO, S. M.; GARBIN, C. A. S. Reemerging diseases in Brazil: sociodemographic and epidemiological characteristics of syphilis and its under-reporting. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0226-2018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/LzmFtpVpnH5NsfKNmbstt4s/abstract/?lang=en>. Acesso em: 20 jul. 2021.

GOMEZ, G. B.; KAMB, M. L.; NEWMAN, L. M.; MARK, J.; BROUTET, N.; HAWKES, S. J. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, p. 217-226, 2013. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2013.v91n3/217-226/>. Acesso em: 30 jan. 2020.

GOVERNO DE MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Saúde. Diário Oficial no 5873 de 07 de Novembro de 2002. Resolução no 459/SES/MS. Campo Grande. 2002. Acesso em: 16 mar. 2023.

HERINGER, A. L. D. S.; KAWA, H.; FONSECA, S. C.; BRIGNOL, S. M. S.; ZARPELLON, L. A.; REIS, A. C. Desigualdades na tendência da sífilis congênita no município de Niterói, Brasil, 2007 a 2016. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. e8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.8>. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2020.v44/e8/pt/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

HERREMANS, T.; KORTBEEK, L.; NOTERMANS, D. W. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 29, n. 5, p. 495-501, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-010-0900-8>. DOI:<https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-010-0900-8>. Acesso em: 02 set. 2020.

HOOK, E. W. 3rd. Syphilis. *Lancet* v. 389, p. 1550–1557, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32472-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32472-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32472-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32472-8/fulltext). Acesso em: 30 jan. 2021.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). **Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros**. Brasília, 2015. Disponível em: <http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt/>. Acesso em: 10 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2020. **Cidades e Estados**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html?view=municipio> Acesso em: 15 jul. 2021.

KAMB, M. L.; NEWMAN, L. M.; RILEY, P. L.; MARK, J.; HAWKES, S. J.; MALIK, T.; BROUTET, N. . A road map for the global elimination of congenital syphilis. **Obstetrics and gynecology international**, v. 2010, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/312798>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2010/312798/>. Acesso em: 17 maio 2020.

KIM, H. J.; FAY, M. P.; FEUER, E. J.; MIDTHUNE, D. N. Permutation tests for joint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v.19, n. 6, p. 335-51, 2000. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10649300/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

KIMBALL, A.; TORRONE, E.; MIELE, K.; BACHMANN, L.; THORPE, P.; WEINSTOCK, H.; BOWEN, V. Missed opportunities for prevention of congenital syphilis—United States, 2018. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 22, p. 661, 2020. DOI:[10.15585/mmwr.mm6922a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6922a1). Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497029/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

KORENROMP, E. L.; ROWLEY, J.; ALONSO, M.; MELLO, M. B.; WIJESOORYA, N. S.; MAHIANÉ, S. G.; TAYLOR, M. M. 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, p. e0211720, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/>

journal.pone.0211720. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211720>. Acesso em: 13 abr. 2020.

KULLDORFF, M. **SaTScan TM Manual do Usuário**, 2016. Disponível em: https://www.satscan.org/SaTScan_TM_Manual_do_Usuário_v9.4_Portugues.pdf. Acesso em: 10 jun. 2021.

KUPEK, E.; OLIVEIRA, J. F. Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência de AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 478-487, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000300004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/VVp3wLTGSNWLnNKFzfTtc6z/abstract/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 28 maio 2020.

KUZNIK, A.; MUHUMUZA, C.; KOMAKECH, H.; MARQUES, E. M.; LAMORDE, M. Antenatal syphilis screening using point-of-care testing in low- and middle-income countries in Asia and Latin America: a cost-effectiveness analysis. **Plos One**. v.10, n. 5, 2015a. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127379>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127379>. Acesso em: 12 jan 2021.

KUZNIK, A.; HABIB, A. G. MANABE, Y. C.; LAMORDE, M. Estimating the public health burden associated with adverse pregnancy outcomes resulting from syphilis infection across 43 countries in sub-Saharan Africa. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 42, n. 7, p. 369, 2015b. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000291. Disponível em: https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2015/07000/Estimating_the_Public_Health_Burden_Associated.4.aspx. Acesso em: 30 jan. 2021.

LASAGABASTER, A M; GUERRA, O L. Sífilis. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, p. 398-404, 2019. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.12.009. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-sifilis-S0213005X19300072>. Acesso em: 12 fev. 2021.

LEWIS, D. A.; LATIF, A. S.; NDOWA, F. WHO global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: time for action. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2007.028142>. Disponível em: <https://sti.bmj.com/content/83/7/508.short>. Acesso em: 25 out. 2020.

LI, H.; TAN, J.; LUO, Z.; ZHENG, J.; HUANG, G.; XIAO, J.; HUANG, Q.; FENG, N. Standardized treatment and determinants on 9,059 syphilis-infected pregnant women during 2015–2018 in Hunan, China. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69070-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69070-3#citeas>. Acesso em: 13 jun. 2021.

LIMA, M. G.; SANTOS, R. F. R. D.; BARBOSA, G. J. A.; RIBEIRO, G. D. S. Incidência e fatores de risco para sífilis congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001-2008. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 499-506, 2013. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csc/2013.v18n2/499-506/>. Acesso em: 17 abr. 2020.

LYU, T; HAIR, N.; YELL, N.; Li, Z.; QIAO, S.; LIANG, C.; Li, X. Temporal geospatial analysis of COVID-19 pre-infection determinants of risk in South Carolina. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 18, p. 9673, 2021.

LÓPEZ-QUILEZ, A. Spatio-Temporal Analysis of Infectious Diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 4, p. 669, 2019. DOI: 10.3390/ijerph16040669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30823539/>. Acesso em: 08 jan. 2023.

MACÊDO, V. C.; LIRA, P. I. C.; FRIAS, P. G, ROMAGUERA, L. M. D. CAIRES, S. F. F.; XIMENES, R. A. A. Fatores de risco para sífilis em mulheres: estudo caso-controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017. DOI: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007066>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/NQhm4fVf7cqDnvDMGQpmGsD/?lang=pt>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MACIEL, J. A. C.; CASTRO-SILVA, I. L.; FARIAS, M. R. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de COVID-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200057, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200057>. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2020.v23/e200057/pt/>. Acesso em: 28 ago. 2021.

MADUREIRA, M.; DE ARAÚJO, G. P. H.; FINCO, C. J.; HELOU, T. N.; BARBATO, P. R. Systematic review of temporal trends of congenital syphilis in Brazil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/viewFile/15151/9721>. Acesso em: 20 jul. 2021.

MAGALHÃES, D. M. D. S.; KAWAGUCHI, I. A. L.; DIAS, A.; CALDERON, I. D. M. P. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 6, p. 1109-1120, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000600008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/WM4wjfcJBy9Yb4FTvjhvCDz/?lang=pt>. Acesso em: 15 jan. 2021.

MAGALHÃES, M.; BASTO, L.; AREIA, A. L.; FRANCO, S.; MALHEIRO, M. E.; AFONSO, M. E.; MOURA, P. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis: reality in a portuguese central university hospital. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, p. 265-272, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603646>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/zbg4bVTPfTrXyDDNSZkSTJx/?lang=en>. Acesso em: 07 jul. 2021.

MALLMANN, M. B.; BOING, A. F.; TOMASI, Y. T.; ANJOS, J. C.; BOING, A. C. Evolução das desigualdades socioeconômicas na realização de consultas de pré-natal entre parturientes brasileiras: análise do período 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000400014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/9cSHcRVQKmqhXkqgQz4NxTf/?lang=pt>. Acesso em: 31 ago. 2021.

MARTINEZ, E. Z.; ZUCOLOTO, M. L.; SILVA, A. S. D.; BRUNHEROTTI, M. A. A. Attributable fraction of congenital syphilis due to the lack of prenatal care. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0532-2018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/8t8mr4RyN8MmWZtJYnWRNpc/abstract/?lang=en>. Acesso em: 03 ago. 2021.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS Jr, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Trends and spatial patterns of mortality related to neglected tropical diseases in Brazil. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 1, n. 2, p. 56-65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2016.03.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405673115300854>. Acesso em: 18 jul. de 2021.

MASCHIO-LIMA, T.; MACHADO, I. L. D. L.; SIQUEIRA, J. P. Z.; ALEMIDA, M. T. G. Perfil epidemiológico de pacientes com sífilis congênita e gestacional em um município do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 19, p. 865-872, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-93042019000400007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/3pCKZ5sv6CBCBtzCYgCHP3s/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 10 mar. 2021.

MÉLO, K. C. D.; SANTOS, A. G. G. D.; BRITO, A. B.; AQUINO, S. H. S. D.; ALENCAR, E. T. D. S.; DUARTE, E. M. D. S.; SOUZA, C. D. F. D. Syphilis among pregnant women in Northeast Brazil from 2008 to 2015: a trend analysis according to sociodemographic and clinical characteristics. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0199-2019>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/XR4gs8qWTgDrHcfXS6jLkkq/abstract/?lang=en>. Acesso em: 19 jul. 2021.

MILANEZ, H.; AMARAL, E. Por que ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes e recém-nascidos?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 7, p. 325-327, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0199-2019>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/XR4gs8qWTgDrHcfXS6jLkkq/abstract/?lang=en>. Acesso em: 30 jun. 2020.

MOTTA, I. A.; DELFINO, I. R. D. S.; DOS SANTOS, L. V.; MORITA, M. O., GOMES, R. G. D.; MARTINS, T. P. S.; ROMANELLI, R. M. D. C. Sífilis congênita: por que sua prevalência continua tão alta. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, n. 6, p. 45-52, 2018. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180102>. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2418>. Acesso em: 13 jul. 2020.

MOURA, A. A.; DE MELLO, M. J. G.; CORREIA, J. B. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 39, p. 10-15, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971215001903>. Acesso em: 25 jan. 2020.

NAKKU-JOLOBA, E.; KIGULI, J.; KAYEMBA, C. N.; TWIMUKYE, A., MBAZIRA, J. K.; PARKES-RATANSKI, R., MANABE, Y. C. Perspectives on male partner

notification and treatment for syphilis among antenatal women and their partners in Kampala and Wakiso districts, Uganda. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-3695-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366113/#!po=86.6071>. Acesso em: 29 jun. 2021.

NEWMAN, L.; KAMB, M.; HAWKES, S.; GOMEZ, G.; SAY, L.; SEUC, A.; BROUTET, N. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. **PLOS Medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001396, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001396. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582608/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

NUNES, P. S.; ZARA, A. L. D. S. A.; ROCHA, D. F. N. D. C.; MARINHO, T. A.; MANDACARÚ, P. M. P.; TURCHI, M. D. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis and their relationship with Family Health Strategy coverage, Goiás, Brazil, 2007-2014: an ecological study. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000400008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/pDsCx59CsDrpznSN8jF89Qx/?format=html&lang=en>. Acesso em: 04 dez. 2020.

NEMES, M. I. B.; CASTANHEIRA, E. R. L.; ALVES, A. M.; ADANIA, C. S. S.; LOCH, A. P.; MONROE, A. A.; LIMA, I. N. A intervenção QualiRede: melhoria do desempenho do contínuo do cuidado em HIV, sífilis congênita e hepatite C em regiões de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190010, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.1>. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2019.v22supl1/e190010/pt/>. Acesso em: 26 maio 2021.

NISHIJIMA, T.; KAWANA, K.; FUKASAWA, I.; ISHIKAWA, N.; TAYLOR, M. M.; MIKAMO, H.; KIYOKO, K.; KITAWAKI, J. TOMOYUKI, F. Effectiveness and Tolerability of Oral Amoxicillin in Pregnant Women with Active Syphilis, Japan, 2010–2018. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1192, 2020. DOI: 10.3201/eid2606.191300. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258477/#!po=70.0000>. Acesso em: 14 jun. 2021.

OLIVEIRA, L. R. D.; COSTA, M. D. C. N.; BARRETO, F. R.; PEREIRA, S. M.; DOURADO, I.; TEIXEIRA, M. G. Evaluation of preventative and control measures for congenital syphilis in State of Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 334-340, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0030-2014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Hh7W885jwpqFvqkQdqNjS9y/?lang=en>. Acesso em: 30 set. 2020.

OLIVEIRA, V. D. S.; RODRIGUES, R. L.; CHAVES, V. B.; SANTOS, T. S. D.; DE ASSIS, F. M.; TERNES, Y. M. F.; AQUINO, É. C. D. Aglomerados de alto risco e tendência temporal da sífilis congênita no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, 2020a. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.75>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425818/>. Acesso em: 14 jun. 2021.

OLIVEIRA, S. I. M.; DE OLIVEIRA, S. C. O. P.; DE FRANÇA, D. F.; FERREIRA JR, M. A.; DE MELO LIMA. L. H.; DE SOUZA, N. L. Syphilis notifications and the

triggering processes for vertical transmission: a cross-sectional study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 3, p. 984, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17030984>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/3/984>. Acesso em: 21 ago. 2021.

OLIVEIRA, L. R.; SANTOS, E. S.; SOUTO, F. J. D. Syphilis in pregnant women and congenital syphilis: spatial pattern and relationship with social determinants of health in Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0316-2020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/HfY8Mbfjpsn7jPbkngB8D5b/?lang=en>. Acesso em: 24 jun. 2021.

OLOYA, S.; LYCZKOWSKI, D.; ORIKIRIZA, P.; IRAMA, M.; BOUM, Y.; MISHIGA, R.; KIWANUKA, J.P.; MWANGA-AMUMPAIRE, J. Prevalence, associated factors and clinical features of congenital syphilis among newborns in Mbarara hospital, Uganda. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03047-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12884-020-03047-y>. Acesso em: 16 ago. 2021.

OZELAME, J. É. E. P.; FROTA, O. P.; JÚNIOR, M. A. F.; TESTON, E. F. Vulnerabilidade à sífilis gestacional e congênita: uma análise de 11 anos. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 28, p. 50487, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.5048>. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/50487>. Acesso em: 14 maio 2021.

PACHECO, G. J.; FULTON, L.; BETANCOURT, J.; SHANMUGAM, R., GRANADOS, P. S. Geospatial analysis as a tool to identify target areas for Chagas disease education for healthcare providers. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2022.

PAIVA, M.T. O.; NICOLINO, C. S. F.; BASTOS, R. R.; LECCA, C. V.; DE AZEVEDO, L. O.; DE MAGALHÃES SOARES, D. F. Spatial association between sporotrichosis in cats and in human during a Brazilian epidemics. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 183, p. 105125, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105125>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167587720304670>. Acesso em: 05 jan. 2023.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Situation analysis: elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in the Americas**. Washington: PAHO, 2011. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=15893&Itemid. Acesso em: 12 jan. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidance on Syphilis Testing in Latin America and the Caribbean: Improving Uptake, Interpretation, and Quality of Testing in Different Clinical Settings**. Washington, DC. Pan American Health Organization, 2015. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7706>. Acesso em: 12 jan. 2021.

PARKES-RATANSKI, R.; KIMEZE, J. M.; NAKKU-JOLOBA, E.; HAMILL, M. M.; NAMAWAJJE, M.; KIRAGG, A.; MANABE, Y. C. Low male partner attendance after syphilis screening in pregnant women leads to worse birth outcomes: the Syphilis Treatment of Partners (STOP) randomised control trial. **Sexual health**, v. 17, n. 3, p. 214-222, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1071/SH19092>. Disponível em: <https://www.publish.csiro.au/sh/SH19092>. Acesso em: 11 ago. 2021.

PAZ, L. C., Pereira, G. F., Pinto, V. M., Medeiros, M. G. P. F., Matida, L. H., Saraceni, V., & Ramos Junior, A. N. Nova definição de casos de sífilis congênita para fins de vigilância epidemiológica no Brasil, 2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, p. 446-447, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000500019>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/gzPLdsmTJ9L3G83R4KCcTrt/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 17 jul. 2021

PLOTZKER, R. E.; MURPHY, R. D.; STOLTEY, J. E. Congenital syphilis prevention: strategies, evidence, and future directions. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 45, n. 9S, p. S29-S37, 2018. DOI:10.1097/OLQ.0000000000000846. Disponível em: https://journals.lww.com/stdjournal/Abstract/2018/09001/Congenital_Syphilis_Prevention__Strategies_.8.aspx. Acesso em: 10 ago. 2021.

POÇAS, K. C.; FREITAS, L. R. S. D.; DUARTE, E. C. Censo de estrutura da Atenção Primária à Saúde no Brasil (2012): estimativas de coberturas potenciais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 275-284, 2017. DOI: . Disponível em: Acesso em: 12 set. 2022.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. **Atlas de desenvolvimento humano no Brasil**, 2020. Disponível em: http://www.pnud.org.br/IDH/Atlas.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Atlas. Acesso em: 25 jan. 2020.

QIN, J. B.; FENG, T. J.; YANG, T. B.; HONG, F. C.; LAN, L. N.; ZHANG, C. L. Maternal and paternal factors associated with congenital syphilis in Shenzhen, China: a prospective cohort study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 2, p. 221-232, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1948-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-013-1948-z>. Acesso em: 18 jun. 2020.

RAMIANDRISOA, J.; AUBERT, L.; LESPINE, E. B.; ALESSANDRI, J. L.; ROBILLARD, P. Y.; BERTSCH, M.; D'ORTENZIO, E. Congenital syphilis, Réunion island, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 2082, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1711.101925>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310554/#!po=61.1111>. Acesso em: 07 abr. 2020.

RAMOS, V. M.; FIGUEIREDO, E. N.; SUCCI, R. C. M. Entraves no controle da transmissão vertical da sífilis e do HIV no sistema de atenção à saúde do município de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 887-898, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/PnmBPnkZKhcL7s5tV3XmRh/?lang=pt>. Acesso em: 09 fev. 2021.

REYNA-FIGUEROA, J.; ESPARZA-AGUILAR, M.; DEL CARMEN HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, L.; FERNÁNDEZ-CANTON, S.; COLLADA, V. L. R. L. Congenital syphilis, a reemergent disease in Mexico: its epidemiology during the last 2 decades. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 38, n. 9, p. 798-801, 2011. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31821898ca. Disponível em: https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2011/09000/congenital_syphilis,_a_reemergent_disease_in.4.aspx. Acesso em: 15 jun. 2021.

RIBEIRO, C. J.; DOS SANTOS, A. D.; LIMA, S. V.; DA SILVA, E. R.; RIBEIRO, B. V.; DUQUE, A. M.; PEIXOTO, M. V. S.; DOS SANTOS, P. L.; OLIVEIRA, I. M.; LIIPSCOMB, M. W.; DE ARAÚJO, K. C. G. M.; DE MOURA, T. R. Space-time risk cluster of visceral leishmaniasis in Brazilian endemic region with high social vulnerability: An ecological time series study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. e0009006, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009006>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009006>. Acesso em: 04 maio de 2021.

ROCHA, A. F. B.; ARAÚJO, M. A. L.; MIRANDA, A. E.; DE LEON, R. G. P.; DA SILVA Jr., G. B.; VASCONCELOS, L. D. P. G. Management of sexual partners of pregnant women with syphilis in northeastern Brazil—a qualitative study. **BMC Health Services research**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3910-y>. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-3910-y>. Acesso em: 25 out. 2020.

RUBERTI, J. A.; YAMAMURA, M.; DA SILVA, Z. P.; DOMINGUES, C. S. B.; WALDMAN, E. A.; NETO, F. C. Syphilis in Pregnant Women and Congenital Syphilis: Spatio-temporal Dynamics and Covariates in the Middle-income Country—São Paulo, Brazil. **Research Square**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-567976/v1>. Disponível em: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-567976/v1/d2c390e9-a18b-4def-a27b-56152afc8471.pdf?c=1622838327>. Acesso em: 13 ago. 2021.

SALOOJEE, H.; VELAPHI, S.; GOGA, Y.; AFADAPA, N.; STEEN, R.; LINCETTO, O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, p. 424-430, 2004. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2004.v82n6/424-430/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SANTOS M. M.; LOPES, A. K. B.; RONCALLI, A. G.; LIMA, K. C. D. Trends of syphilis in Brazil: A growth portrait of the treponemic epidemic. **PLOS ONE** v. 15, n. 4, p. e0231029, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231029>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231029>. Acesso em: 21 maio. 2021.

SARACENI, V.; GUIMARÃES, M. H. F. D. S.; THEME FILHA, M. M.; LEAL, M. D. C. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1244-1250, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400027>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/rnDWbs5djXZpJQ348mSCfYt/abstract/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 14 jan. 2020.

SARACENI, V.; PEREIRA, G. F. M.; DA SILVEIRA, M. F.; ARAÚJO, M. A. L.; MIRANDA, A. E. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 41, p. e44, 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/e44/pt/>. Acesso em: 12 maio 2021.

SCHUBERT, J. P.; WOODMAN, R. J.; MANGONI, A. A.; RAYNER, C. K.; WARNER, M. S.; ROBERTS-THONSOM, I. C.; BRYANT, R. V. Geospatial analysis of *Helicobacter pylori* infection in South Australia: Should location influence eradication therapy?. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9543722/pdf/JGH-37-1263.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SHARMA, N.; YADAV, S.; MANGLA, M.; MOHANTY, A., SATPATHY, S., MOHANTY, S. N.; CHOUDHURY, T. Geospatial multivariate analysis of COVID-19: a global perspective. **GeoJournal**, p. 1-15, 2021. Acesso em: 20 jan. 2023.

SIGNOR, M.; DE LIMA SPAGNOLO, L. M.; OLIVEIRA TOMBERG, J.; GOBATO, M.; SEVILHA STOFELI, N. SPATIAL DISTRIBUTION AND CHARACTERIZATION OF CASES OF CONGENITAL SYPHILIS. **Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE**, v. 12, n. 2, 2018. DOI:<https://doi.org/10.5205/1981-8963-v12i2a230522p398-406-2018>. Disponível em:<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/230522/27843>. Acesso em: 07 fev. 2020.

SILVA, Â. A. O.; LEONY, L. M.; DE SOUZA, W. V.; DE FREITAS, N. E. M.; DALTRO, R. T.; DOS SANTOS, E. F.; SANTOS, F. L. N. Analysis of the Space and Time Distribution of Syphilis in Brazil: Cases of Acquired Syphilis from 2010-2018 and Congenital and Syphilis in Pregnant Women from 2001-2017. **Research Square**, 2020a. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-126212/v1>. Disponível em:<https://assets.researchsquare.com/files/rs-126212/v1/1819fe0d-094a-40eb-9bda-96d986503268.pdf?c=1608050697>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SILVA, M. J. N. D.; BARRETO, F. R.; COSTA, M. D. C. N.; CARVALHO, M. S. I. D.; TEIXEIRA, M. D. G. Distribuição da sífilis congênita no estado do Tocantins, 2007-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2018477, 2020b. DOI:<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200017>. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2020.v29n2/e2018477/pt/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

SIMMS, I.; TOOKEY, P. A.; GOH, B. T.; LYALL, H.; EVANS, B.; TOWNSEND, C. L.; HURTI, K. The incidence of congenital syphilis in the United Kingdom: February 2010 to January 2015. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 1, p. 72-77, 2017. DOI:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13950>. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.13950/pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

SINGH, A. E.; LEVETT, P. N.; FONSECA, K.; JAYARAMAN, G. C.; LEE, B. E. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for congenital syphilis and syphilis screening in pregnant women in Canada. **Canadian Journal of**

Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 26, n. Supplement A, p. 23A-28A, 2015. DOI: 10.14745/ccdr.v44i02a02. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864261/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SOARES, L. G.; ZARPEPELLON, B.; SOARES, L. G.; BARATIERI, T.; LENTSCK, M. H.; MAZZA, V. D. A. Sífilis gestacional e congênita: características maternas, neonatais e desfecho dos casos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, n. 4, p. 781-789, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-93042017000400010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/M97FZbnrgbCzk7hRjwSJSv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 jul. 2021.

SOUZA, H. P.; OLIVEIRA, W. T. G. H.; SANTOS, J. P. C.; TOLEDO, J.P.; FERREIRA, I. P. S.; ESASHIKA, S. N. G. S., et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana Salud Publica**. n. 44, p: e10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.10>. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51858>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SOUZA, T. A.; TEIXEIRA, K. K.; SANTANA, R. L.; PENHA, C. B.; ALMEIDA, M. A.; LIMA, K. C.; BARBOSA, I. R. Intra-urban differentials of congenital and acquired syphilis and syphilis in pregnant women in an urban area in northeastern Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, p. trab011, 2021. DOI: 10.1093/trstmh/trab011. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/33547898>. Acesso em: 15 ago. 2021.

SPITERI, G.; UNEMO, M.; MARDH, O.; AMATO-GAUCI, A. J. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. **Epidemiology & Infection**, v. 147, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268819000281>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/resurgence-of-syphilis-in-highincome-countries-in-the-2000s-a-focus-on-europe/DF9411C5F899819985C34B97FF404217>. Acesso em: 16 jun. 2021.

SLUTSKER, J. S.; HENNESSY, R. R.; SCHILLINGER, J. A. Factors contributing to congenital syphilis cases—New York City, 2010–2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 39, p. 1088, 2018. DOI: 10.15585/mmwr.mm6739a3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171893/> Acesso em: 10 ago. 2021.

SWAYZE, E. J.; NIELSEN-SAINES, K.; SEGURA, E. R.; SAAD, E.; YUE, D.; COMULADA, W. S.; Cambou, M. C. Failure to recognize Low non-treponemal titer syphilis infections in pregnancy May lead to widespread under-treatment. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 27-33, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.076>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220326011>. Acesso em: 11 ago. 2021.

SZWARCWALD, C. L.; BARBOSA Jr., A.; MIRANDA, A. E.; PAZ, L. C. Resultados do estudo sentinela-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. **DST/ Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, p. 128-133, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/lil-530217?src=similardocs>. Acesso em: 10 jun. 2020.

TEIXEIRA, L. O.; BELARMINO, V.; GONÇALVES, C. V.; MENDONZA-SASSI, R. A. Tendência temporal e distribuição espacial da sífilis congênita no estado do Rio Grande do Sul entre 2001 e 2012. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2587-2597, 2018. DOI:<https://doi.org/10.1590/1413-81232018238.25422016> . Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Pjk7yrJVjwkJHjSGQkhFXt/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 maio de 2021.

TIKHONOVA, L.; SALAKHOV, E.; SOUTHWICK, K.; SHAKARISHVILI, A.; RYAN, C.; HILLIS, S. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences. **Sexually Transmitted Infections**, v. 79, p. 106-10, 2003. DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/sti.79.2.106>. Disponível em:<https://sti.bmj.com/content/79/2/106.short>. Acesso em: 20 set. 2020.

TRIÑANES, M. T. R.; ARRUDA, S. M. C. P. Atividades de vida autônoma na escola de tempo integral: aluno com deficiência visual-perspectivas educacionais. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 20, n. 4, p. 581-590, 2014. DOI:<https://doi.org/10.1590/S1413-65382014000400009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbee/a/9F8ZRLDBXKBZ6NhS4PyYP9C/abstract/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 25 jun. 2020.

TRIVEDI, S.; TAYLOR, M.; KAMB, M. L.; CHOU, D. Evaluating coverage of maternal syphilis screening and treatment within antenatal care to guide service improvements for prevention of congenital syphilis in Countdown 2030 Countries. **Journal of Global Health**, v. 10, n. 1, 2020. DOI: 10.7189/jogh.10.010504. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138526/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

VALE, D.; MORAIS, C. M. M. D.; PEDROSA, L. D. F. C.; FERREIRA, M. Â. F.; OLIVEIRA, Â. G. R. D. C.; LYRA, C. D. O. Spatial correlation between excess weight, purchase of ultra-processed foods, and human development in Brazil. **Ciencia & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 983-996, 2019. DOI:<http://doi.org/10.1590/1413-81232018243.35182016> Disponível em: <https://doi.org/http://doi.org/10.1590/1413-81232018243.35182016>. Acesso em: 28 ago. 2021.

VESCOVI, J. S.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Aumento da incidência de Sífilis congênita no estado de Santa Catarina no período de 2007 a 2017: análise da tendência temporal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018390>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/FGmrVBKL6GbDNCdgqbCtm9G/?lang=en>. Acesso em: 23 jul. 2021.

VISSER, M.; VAN DER PLOEG, C. P.; SMIT, C.; HUKKLHOVEN, C. W.; ABBINK, F.; VAN BENTHEM, B. H.; DE COUL, E. L. O. I. Evaluating progress towards triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B in the Netherlands. **BMC Public Health**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6668-6>. Disponível em:<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-6668-6>. Acesso em: 09. ago. 2021.

WHITEHEAD, M. **The concepts and principles of equity and health**. EUR/ ICP/ RPD 414, 7734r, Geneva: WHO, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1093/heapro/6.3.217>. Disponível em: <https://academic.oup.com/heapro/article-abstract/6/3/217/742216> Acesso em: 20 fev. 2020.

WIJESOORIYA, N. S.; ROCHAT, R. W.; KAMB, M. L.; TURLAPATI, P., TEMMERMAN, M., BROULET, N.; NEWMAN, L. M. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 8, p. e525-e533, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30135-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X16301358>. Acesso em: 24 jan. 2020.

WIJERS, I. G. M.; SÁNCHEZ GÓMEZ, A.; TAVEIRA JIMÉNEZ, J. A. Spatial analysis of syphilis and gonorrhoea infections in a Public Health Service in Madrid. **Revista Española de Salud Pública**, v. 91, 2017. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/28635684>. Acesso em: 12 jan. 2021.

WOLFF, T.; SHELTON, E.; SESSIONS, C.; MILLER, T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 10, p. 710-716, 2009. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00009>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00009> Acesso em: 19 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021**. Geneva: 2016. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/congenital-syphilis/WHO-validation-EMTCT/en/>. Acesso em: 26 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Reproductive Health and Research. **Report on global sexually transmitted infection surveillance**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>. Acesso em: 19 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact**, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341412/9789240027077-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>. Acesso em: 14 ago. 2021.

WONG, N. S.; CHEN, L.; TUCKER, J. D.; ZHAO, P.; GOH, B. T.; POON, C. M.; HUANG, S. Distribution of reported syphilis cases in South China: spatiotemporal analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27173-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27173-y>. Acesso em: 27 nov. 2020.

ZHANG, X. H.; CHEN, Y. M.; SUN, Y.; QIU, L. Q.; CHEN, D. Q. Differences in maternal characteristics and pregnancy outcomes between syphilitic women with and without partner coinfection. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, n. 1, p 1-8,2019.DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2569-z>. Disponível em:<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2569-z> Acesso em: 14 jan. 2021.

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores relacionados à ocorrência de AIDS e Sífilis no Brasil.

Pesquisador: Alessandro Diogo De Carli

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 26626719.0.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER|

Número do Parecer: 4.041.500

Apresentação do Projeto:

De acordo com o pesquisador, trata-se de um estudo ecológico com base em dados secundários, provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Atlas do Desenvolvimento Humano e do Sistema de Informações da Atenção Básica – SIAB. Apresenta como critérios de inclusão: todos os casos notificados como: "AIDS"; "GESTANTE HIV"; "CRIANÇA EXPOSTA AO HIV"; "SÍFILIS CONGÊNITA"; "SÍFILIS EM GESTANTE e "SÍFILIS ADQUIRIDA", no período de 2008 a 2019; e como critério de exclusão: dados que possibilitem a identificação do paciente, como: nome do paciente, nome da mãe e cartão nacional de saúde (CNS) e dados notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, sobre a temática do estudo descrita nos critérios de inclusão, fora do período de 2008 a 2019.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o pesquisador:

- **Objetivo Geral:** Analisar a influência de fatores contextuais e individuais nas taxas de incidência de AIDS e Sífilis e taxa de detecção de HIV, no Brasil, no período de 2008 a 2019.

- **Objetivos específicos:**

- 1- Descrever a magnitude das taxas de incidência de AIDS e Sífilis e taxa de detecção de HIV

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.041.500

em cada unidade federativa do Brasil, considerando o período de 2008 a 2019;

2- Analisar a influência fatores individuais como: idade, sexo, raça, profissão, comportamento sexual e escolaridade, nas taxas de incidência de AIDS e Sífilis e taxa de detecção de HIV;

3- Analisar influência de fatores contextuais como: Índice de Gini, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e cobertura populacional pela Estratégia de Saúde da Família, em cada unidade federativa do Brasil, taxas de incidência de AIDS e Sífilis e taxa de detecção de HIV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador:

- Riscos: Como serão utilizados dados secundários, a realização desta pesquisa produz riscos mínimos, inerentes ao delineamento de estudo com dados secundários e serão minimizados pelo adequado armazenamento e manipulação dos dados, posto que a identidade dos participantes não será utilizada como dado do estudo.

- Benefícios: Como serão utilizados dados secundários, a realização desta pesquisa traz benefícios provenientes do diagnóstico epidemiológico que poderá embasar a tomada de decisão nas ações e políticas públicas, beneficiando indiretamente os participantes da pesquisa;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta elementos suficientes para a apreciação ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Projeto de pesquisa apresenta os seguintes termos:

- Projeto detalhado;
- Termo de compromisso para utilização de informações de banco de dados (SINAN, SIAB, Atlas de Desenvolvimento Humano);
- Instrumento de coleta de dados.

Recomendações:

Em relação à Anuência da Instituição para acesso ao banco de dados: Conforme orientação para acesso a Bancos de Dados Secretaria de Vigilância em Saúde, disponível em: <https://www.saude.gov.br/vigilancia-ensaude/indicadores-de-saude/bancos-de-dados-nominais>, a SVS solicita o Documento de aprovação do CEP para a solicitação de autorização ao banco de dados desta Secretaria. Contudo, a anuência da Instituição é um termo obrigatório para a apreciação ética do

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.041.500

CEP. Desta forma, solicita-se que após a solicitação de acesso ao banco de dados, o pesquisador envie ao CEP como notificação de caráter obrigatório, o termo de compromisso para uso de banco de dados (disponível em <https://cep.ufms.br/>) e a autorização.

O pesquisador solicitou dispensa de TCLE, pelo fato de utilizar dados secundários para coletar informações. Acerca disso destacamos que os projetos de pesquisa que utilizam dados secundários (prontuários) pelo fato de não haver contato direto do pesquisador com o participante da pesquisa não significa que não há necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE. A situação de dispensa de TCLE pode ocorrer quando há impossibilidade de contatar os mesmos para obter respectiva autorização ou situação similar em que fique evidenciado tal impossibilidade. Para tanto o pesquisador deve apresentar justificativa em que fique evidenciado, de modo indubitável tal justificativa.

Diante da solicitação de atendimento à pendência de TCLE emitida por esse CEP, o pesquisador atendeu a solicitação apresentando o referido termo. Caso o pesquisador tenha impossibilidade de obter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerar-se-à a solicitação de dispensa do mesmo, devendo o pesquisador justificar essa impossibilidade em seu relatório de pesquisa. Caso o pesquisador consiga obter os referidos consentimentos, solicitamos ao pesquisador realizar as seguintes adequações:

- TCLE: deve ser elaborado de acordo com a resolução 466/2012. No último parágrafo consta a seguinte frase " ... declaro ter sido suficientemente informado(a) sobre a aplicação dos questionários e sua finalidade...", desta forma, esclarecer se haverá uso de questionário para adequar os documentos necessários para a pesquisa.
- Esclarecer como será realizado o processo de consentimento para a obtenção do TCLE.
- Observar se com o uso do TCLE será necessário realizar adequações metodológicas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador solicitou dispensa de TCLE, pelo fato de utilizar dados secundários para coletar informações. Quanto aos projetos de pesquisa que utilizam dados secundários (prontuários) é importante informar que o fato de não haver contato direto do pesquisador com o participante da pesquisa não significa que não há necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE. A situação de dispensa de TCLE pode ocorrer quando há impossibilidade de contatar os mesmos para obter respectiva autorização ou situação similar em que fique evidenciado tal impossibilidade. Para tanto o pesquisador deve apresentar justificativa em que fique evidenciado, de modo indubitável tal justificativa de dispensa. Diante da solicitação de atendimento à pendência

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconeppropp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.041.500

emitida por esse CEP, o pesquisador atendeu as solicitações realizadas no parecer anterior. Caso o pesquisador tenha impossibilidade de obter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerar-se-á a solicitação de dispensa do mesmo, devendo o pesquisador justificar essa impossibilidade em seu relatório de pesquisa. Caso o pesquisador consiga obter os referidos consentimentos, solicitamos ao pesquisador atender as recomendações descritas no campo anterior deste parecer relativos ao uso de banco de dados e TCLE. Considerando os documentos postados e analisados manifestamos parecer favorável de aprovação do projeto de pesquisa por esse Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos aos pesquisadores diante do contexto atual, que se atentem e obedeçam as medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os pessoas para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção de autorizações institucionais.

Orientamos ao pesquisador na situação em que cadastre o seu projeto de pesquisa que preveja cronograma exequível. Se em decorrência do contexto necessitar alterar seu cronograma de execução após ter sido aprovado respectivo projeto, que posteriormente faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	07/04/2020 15:19:23		Aceito
Outros	instrumentocoleta.pdf	07/04/2020 15:16:57	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa recurso.pdf	07/04/2020 15:14:29	Alessandro Diogo De Carli	Aceito

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconeppropp@ufms.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS**



Continuação do Parecer: 4.041.500

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/04/2020 15:13:48	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	13/01/2020 17:23:11		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Anuência instituicao.pdf	13/01/2020 17:15:43	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1477889.pdf	27/11/2019 14:54:33		Aceito
Folha de Rosto	6.pdf	27/11/2019 14:54:05	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Outros	4.pdf	25/11/2019 14:18:17	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Outros	3.pdf	25/11/2019 14:17:50	Alessandro Diogo De Carli	Aceito
Outros	2.pdf	23/11/2019 18:29:21	Alessandro Diogo De Carli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 21 de Maio de 2020

Assinado por:

**Fernando César de Carvalho Moraes
(Coordenador(a))**

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br

APÊNDICE A - ARTIGO DA TESE PUBLICADO

Space–time risk cluster and time trends of congenital syphilis in Brazil: an ecological study

Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 116, Issue 9, September 2022, Pages 822–831, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac014>

Trans R Soc Trop Med Hyg 2022; **116**: 822–831

<https://doi.org/10.1093/trstmh/trac014> Advance Access publication 16 March 2022



Space–time risk cluster and time trends of congenital syphilis in Brazil: an ecological study

Chaiane Emília Dalazen ^{1a,*}, Albert Schiaveto de Souza ^{2a}, Caique Jordan Nunes Ribeiro ^{3b}, Marquiony Marques dos Santos ^{4c}, Livia Fernandes Probst ^{5d,e}, Melina Raquel Theobald ^{6f}, and Alessandro Diogo De-Carli ^{7f}

¹Postgraduation in Health and Development of the Midwest Region., Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Rua Paraná, n. 174 centro Sídrolândia - Mato Grosso do Sul, 79170-000, Brazil; ²Nursing Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Rua Maracajú, 1136, Ap. 62, Centro, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 79002-212, Brazil; ³Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Rua Professor Damião Teles de Menezes, 15 Condomínio Arboris, Torre Alfazema, AP 706 Bairro Jabotiana, Sergipe, Aracaju - 49095-806, Brazil; ⁴Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS/HUOL/UFRN) R. do Motor, 282 - Praia do Meio, Natal - RN, 59010-090, Brazil; ⁵Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, Rua Canxin, 38, Damha 3, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil - 79046-214, Brazil; ⁶Postgraduate Program in Family Health. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Avenida Paulista, 500 5º andar - Centro Internacional de Pesquisa 01310-000 Bela vista, São Paulo, Brazil

*Corresponding author: Tel: +55(67)998453233; E-mail: chaineed@gmail.com

Received 20 August 2021; revised 27 December 2021; editorial decision 6 February 2022; accepted 8 February 2022

Background: Congenital syphilis (CS) is a problem of great concern for public health, especially in Brazil. The aim of this study was to analyse the time trends and the space–time dynamics of morbidity and mortality from CS in Brazil.

Methods: An ecological and time series study, which included all cases and deaths from CS recorded in a national Brazilian database from 2013 to 2019 was performed. Time trends in CS incidence and mortality were assessed using segmented linear regression. Univariate global and local Moran indices and space–time scan statistics were used in the space and space–time analyses.

Results: A total of 183 171 cases and 2401 deaths from CS were recorded in Brazil, with the highest number of cases being observed in the Southeast Region (n=82 612 [45.1%]). Only 21.1% of pregnant mothers with syphilis received adequate treatment. There was an upward trend in CS rates among mothers ages 20–29 y (average annual percent change [AAPC] 1.4 [95% confidence interval (CI) 1.0 to 1.7]) and with <8 y of schooling (AAPC 6.6 [95% CI 5.3 to 7.9]). The primary space–time cluster involved 338 municipalities in the Southeast Region (relative risk 3.06, p<0.001) and occurred between 2017 and 2019.

Conclusions: To reduce the trends in CS rates, it is necessary to develop actions to improve the quality of pre-natal care and expand early diagnosis and adequate treatment of syphilis in pregnant women and their sexual partners, especially in groups with upward trends (mothers ages 20–29 y and <8 y of schooling) and living in higher-risk regions (Southeast, North and Northeast).

Keywords: Brazil, congenital syphilis, primary health care, risk factors, social vulnerability index

Introduction

Syphilis is caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum* and is considered one of the most prevalent sexually transmitted infections (STIs).^{1,2} When left untreated or inadequately treated during pregnancy, it can result in congenital syphilis (CS).

It is estimated that there are approximately 6 million new cases of syphilis worldwide each year and >300 000 foetal and neonatal deaths resulting from this STI.³

In spite of having a simple diagnosis and treatment, syphilis remains a problem with a severe impact on public health.^{4,5} In pregnant women with untreated syphilis, vertical transmission