



Aglomerados de alto risco e tendência temporal da sífilis congênita no Brasil

Vinícius da Silva Oliveira,¹ Roberta Luiza Rodrigues,¹ Vinícius Barros Chaves,¹ Thiago Soares dos Santos,¹ Flaviane Marques de Assis,¹ Yves Mauro Fernandes Ternes² e Érika Carvalho de Aquino²

Como citar

Oliveira VS, Rodrigues RL, Chaves VB, Santos TS, de Assis FM, Ternes YMF, Aquino EC. Aglomerados de alto risco e tendência temporal da sífilis congênita no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e75. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.75>

RESUMO

Objetivo. Determinar a existência de aglomerados de municípios (*clusters*) com alto risco para sífilis congênita (SC) no Brasil e descrever a tendência temporal da doença no país, comparando a população de crianças cujas mães realizaram o pré-natal com aquelas cujas mães não realizaram esse controle.

Métodos. Este estudo ecológico utilizou dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Para a análise de aglomerados, a estatística de varredura Kulldorff foi aplicada à população de risco. A significância estatística foi determinada pelo logaritmo da razão de verossimilhança utilizando a distribuição discreta de Poisson. Para a análise das tendências das taxas de detecção do agravo, utilizou-se a regressão de Prais-Winsten. A análise foi realizada com os programas SatScan 9.4 e Stata 14.0.

Resultados. *Clusters* com taxas de detecção de 41,3, 44,4 e 188,1 casos/10 000 nascidos vivos foram identificados em 2001, 2009 e 2017, respectivamente. Em 2001, as taxas foram 8 vezes maiores nos *clusters* do que no restante do país; em 2009, foram 3,3 vezes maiores; e, em 2017, 2,5. Detectou-se uma tendência crescente na infecção por SC em todas as regiões e unidades da federação. As taxas foram 8,53 vezes maiores nos neonatos cujas mães não realizaram pré-natal (243,3 casos/1 000 nascidos vivos vs. 28,4 casos/1 000 nascidos vivos em mães com pré-natal).

Conclusões. A identificação de aglomerados de municípios com alto risco para SC e de tendências crescentes de infecção por SC em todo o país, mesmo na presença de pré-natal, indicam a necessidade de melhoria nas ações de saúde pública para o combate dessa doença.

Palavras-chave Epidemiologia; sífilis congênita; análise espacial; Brasil.

A sífilis congênita (SC) é uma doença infecciosa causada pela transmissão vertical da espiroqueta *Treponema pallidum* da mãe infectada e não tratada para o feto, que pode ocorrer ao longo de toda a gestação pela disseminação hematogênica por via transplacentária (1, 2). De 70% a 100% dos casos de contaminação do feto ocorrem nas fases primária e secundária da sífilis; entretanto, em torno de 30% dos casos de contaminação fetal podem ocorrer nas fases latente tardia e terciária (3).

A SC apresenta diversas manifestações clínicas, podendo afetar múltiplos sistemas do feto. Embora a SC não tratada possa

causar abortamento neonatal, morte precoce ou natimorto em até 40% dos casos (4), a maioria dos casos é assintomática ao nascer (5, 6). Nesse sentido, ao ser diagnosticada, a SC é classificada como precoce ou tardia: a primeira envolve, por exemplo, prematuridade, lesões cutâneo-mucosas, hidropsia, hepatoesplenomegalia, anemia e osteocondrite; por sua vez, a SC tardia inclui cicatrizes e formação de goma na pele, déficit intelectual, alteração dos sentidos e dentes de Hutchinson (6).

Em todo o mundo, a sífilis acarreta mais de 300 mil mortes fetais e neonatais, além de 215 000 óbitos infantis a cada ano

¹ Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Faculdade de Medicina, Goiânia (GO), Brasil. ✉ Vinícius da Silva Oliveira, vinicius-bk@live.com

² Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia (GO), Brasil.



(7). No Brasil, segundo o Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados 188 445 casos de SC em menores de 1 ano de idade e 2 318 óbitos entre 1998 e junho de 2018, evidenciando a importância comunitária dessa doença. Em geral, segundo dados apresentados no Boletim Epidemiológico da Sífilis de 2017, essas crianças são filhas de mães jovens, pardas (56,8%) e de baixa escolaridade (23,2% apresentavam da 5ª à 8ª série incompleta) (8).

De fato, os casos de SC no Brasil atingiram níveis alarmantes, com números que continuam a aumentar. É importante ressaltar que a transmissão da SC está diretamente relacionada à assistência pré-natal, sendo que a deficiência nesse controle acarreta níveis muito mais expressivos da SC (2). O desconhecimento sobre o panorama da distribuição espaço-temporal da SC no país reforça a importância de análises espaciais e geoprocessamento para a compreensão da epidemiologia dessa doença no país, visto que possibilitam a identificação das áreas com maior necessidade de intervenções e manejo do adoecimento, o que facilita abordagens integrais e efetivas (9). Portanto, este trabalho teve como objetivo determinar a presença de aglomerados de municípios (*clusters*) com alto risco para SC no Brasil, assim como descrever a tendência temporal da doença no país, comparando a população de crianças cujas mães realizaram o pré-natal com crianças cujas mães não realizaram esse controle.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo ecológico visando à análise das séries temporais das taxas de notificação de SC no período de 2001 a 2017. Tendo em vista a comparação entre as crianças cujas mães realizaram o pré-natal e as crianças cujas mães não realizaram esse controle, para os cálculos, foram excluídos os casos sem preenchimento do número de consultas pré-natais no momento da notificação, constando no sistema como “ignorado”.

Além disso, o estudo buscou identificar aglomerados de municípios (*clusters*) com alto risco de SC no Brasil, comparando o cenário observado nos anos de 2001, 2009 e 2017 (início, meio e final da série temporal). A análise foi realizada segundo região de residência da mãe.

O SINAN foi utilizado para obtenção dos dados sobre SC. A população de nascidos vivos foi obtida do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Todos os dados foram tabulados através da ferramenta de tabulação TabNet, disponibilizada pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Esses dados foram associados às coordenadas geográficas dos centroides de cada município brasileiro que notificou nascidos vivos em cada ano estudado.

Os centroides municipais foram utilizados como centros para a estatística de varredura puramente espacial de Kulldorff, em que uma janela circular é estabelecida visando a identificação de aglomerados de alto risco. Os limites estabelecidos como proporções máximas para um *cluster*, com base na literatura, foram de raio da janela de até 300 quilômetros ou até 50% da população de nascidos em risco para a doença acometidos por ela; (9, 10). Um número infinito de círculos geográficos foi criado. Posteriormente, cada círculo foi submetido a análise estatística para verificar a sua caracterização como *cluster* de alto risco.

Para detectar a localização espacial dos *clusters* e avaliar sua significância estatística, utilizou-se o logaritmo da razão de verossimilhança (*log likelihood ratio test statistics*, LRTS) baseado na distribuição discreta de Poisson e definido como

$$LRTS = \max \left(\frac{Y_{in}}{E_{in}} \right)^{Y_{in}} \left(\frac{Y_{out}}{E_{out}} \right)^{Y_{out}}$$
, onde Y_{in} é o número de casos observados na região definida pelo círculo de interesse e E_{in} é o número esperado dentro dessa região sob a hipótese nula. Y_{out} e E_{out} são os números de casos observados e esperados ocorrendo fora da região, respectivamente.

Para cada centroide e tamanho da janela de varredura, a hipótese alternativa foi de que o risco no interior da janela era mais elevado do que fora da janela. Usando a simulação de Monte Carlo, foram gerados conjuntos de dados independentes sob a hipótese nula e foi calculada a distribuição empírica do LRTS para avaliar a significância estatística de todos os possíveis agrupamentos. *Clusters* geograficamente sobrepostos não foram analisados.

Para a análise de séries temporais, foram tabulados os casos de SC em gestantes sem nenhuma consulta de pré-natal e os casos de gestantes que compareceram a pelo menos uma consulta de pré-natal no período de 2001 e 2017, em todas as regiões brasileiras. A mesma tabulação foi realizada para a população de nascidos vivos de cada região. Calcularam-se, então, as taxas de detecção (TD), de acordo com as seguintes fórmulas:

$$TD = \frac{\text{casos de sífilis congênita com realização de pré-natal}}{\text{nascidos vivos cujas mães realizaram pré-natal}} \times 10000; \text{ ou}$$

$$TD = \frac{\text{casos de sífilis congênita SEM realização de pré-natal}}{\text{nascidos vivos cujas mães NÃO realizaram pré-natal}} \times 10000.$$

Em seguida, foi necessário o cálculo do logaritmo de base 10 dessas taxas para aplicação do método de regressão linear generalizada de Prais-Winsten, utilizado ao invés da regressão linear simples por se tratar de um procedimento de análise especialmente delineado para dados que possam ser influenciados por autocorrelação serial, o que frequentemente ocorre em medidas de dados populacionais. Assim, obteve-se o coeficiente β de inclinação da reta e o valor de P para avaliação da significância estatística, com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Também foi utilizada a análise de Durbin-Watson para identificação da autocorrelação serial.

A taxa de incremento médio anual (TIA) foi calculada utilizando a fórmula *Taxa de incremento anual* = $a + 10^b$, onde a corresponde ao valor da taxa de mortalidade no ano zero da série (intersecção entre os eixos X e Y) e b corresponde ao coeficiente de inclinação da reta obtido na análise de regressão.

O IC95% da TIA percentual no período foi calculado a partir da fórmula $IC95\% = -1 + 10^{(b \pm t \cdot EP)}$, onde t é o valor no qual a distribuição t de Student apresenta 16 graus de liberdade em nível de confiança de 95% bicaudal e EP é o erro padrão da estimativa de b , fornecido pela análise de regressão (11).

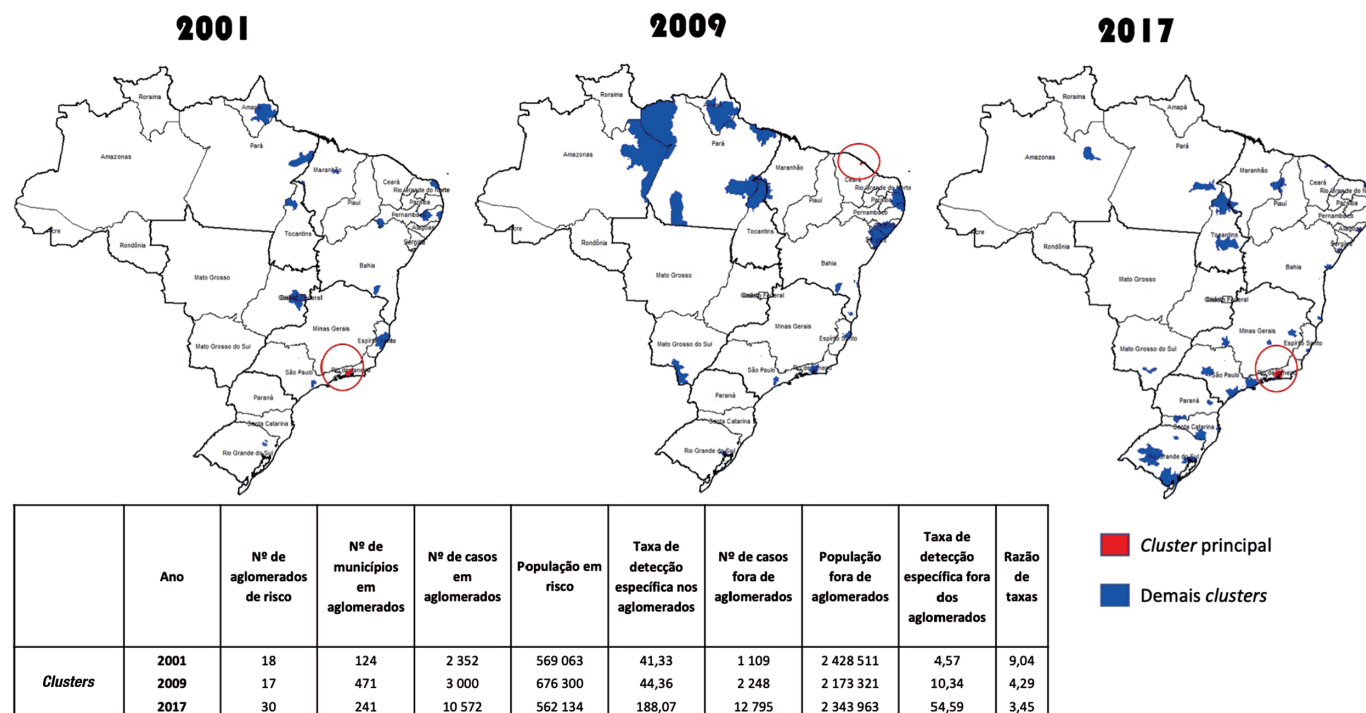
A análise espacial foi realizada utilizando o programa SaTScan™ versão 9.6, e os mapas temáticos foram desenvolvidos no programa Tabwin. A análise de séries temporais foi realizada utilizando o programa Stata® 14.0.

Não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um estudo utilizando dados secundários, sem identificação dos participantes, conforme dispõe o Conselho Nacional de Saúde (12, 13).

RESULTADOS

Em 2001, foram notificados 3 865 casos de SC, dos quais 399 não foram incluídos nas análises por não possuírem informação acerca da realização de pré-natal. Dos 3 466 restantes, 2 810 mães

FIGURA 1. Clusters de alto risco para sífilis congênita, Brasil, 2001, 2009 e 2017



compareceram a pelo menos uma consulta e 656 não realizaram o pré-natal. Observou-se uma média de 11,55 casos de SC por 10 000 nascidos vivos, com 18 *clusters* de alto risco para SC (figura 1). Neles, as taxas de detecção da doença variaram de 23,3 (no Centro-Oeste) a 101,5 (no Nordeste) casos/10 000 nascidos vivos. O principal *cluster* foi localizado na região Sudeste, no estado do Rio de Janeiro, com taxa de 56,83 casos/10 000 nascidos vivos. A figura 1 apresenta o número de *clusters* e as taxas de detecção da SC em 2001, 2009 e 2017. Em 2001, a incidência da SC foi 8 vezes maior dentro dos aglomerados do que no restante do país.

Com relação a 2009, 5 560 casos foram notificados, dos quais 312 foram retirados da análise por ausência de informação sobre realização de pré-natal. Dos casos analisados, 4 229 compareceram às consultas e 1 019 não realizaram o pré-natal. A média foi de 18,4 casos/10 000 nascidos vivos. Foram identificados 17 *clusters* de alto risco, com taxas de detecção variando de 24,5 casos/10 000 nascidos vivos no Sudeste a 199,7 casos/10 000 nascidos vivos no Norte, com média de 44,36 casos/10 000 nascidos vivos (razão de taxas [RT]: 4,29). O principal *cluster* se localizou na região Nordeste, no estado do Ceará, com 122,4 casos/10 000 nascidos vivos.

Em 2017, foram notificados 24 623 casos. Desses, 1 254 foram excluídos por falta de informação sobre realização de pré-natal, 20 159 compareceram às consultas e 3 210 não realizaram o pré-natal. Foi identificada média de 80,4 casos/10 000 nascidos vivos e 30 *clusters* estatisticamente significativos (RT: 3,45). Nesses *clusters*, a incidência variou de 113,4 casos/10 000 nascidos vivos no Sudeste a 462,9 casos/10 000 nascidos vivos no Nordeste. O principal *cluster* esteve na região Sudeste, no estado do Rio de Janeiro, com taxa de detecção de 253 casos/10 000 nascidos vivos.

Na série histórica de 2001 a 2017, houve 113 806 casos de SC em mães que haviam realizado o pré-natal. Nesse período, a média das taxas de detecção no país foi de 28,4 casos/10 000 nascidos vivos, variando de 10,2 casos/10 000 nascidos vivos em 2001 a 70,8 casos/10 000 nascidos vivos em 2017. Os coeficientes β de inclinação da reta, assim como o *P*-valor e os respectivos IC95%, estão apresentados na tabela 1, evidenciando que tanto na análise para o país quanto para as unidades federativas (com exceção de Amapá, Roraima e Espírito Santo, em que as tendências foram estacionárias) houve aumento na detecção de casos de SC, mesmo com realização de pré-natal.

Considerando apenas os casos sem realização de pré-natal, foram notificados 28 155 casos, com taxa média de 242,3 casos/10 000 nascidos vivos para o Brasil no período de 2001 a 2017 – prevalência 8,53 vezes maior do que nos neonatos cujas mães compareceram ao pré-natal. As taxas para o Brasil variaram de 49,2 casos/10 000 nascidos vivos em 2001 a 565 casos/10 000 nascidos vivos em 2017, com tendência crescente, como mostra a tabela 2 ($\beta = 0,0628$; IC95%: 0,0545; 0,0712).

As figuras 2 e 3 são gráficos de tendência que identificam, também, as maiores taxas para o país. Destaca-se que, no ano de 2017, a região com maior média de casos (996,6/10 000 nascidos vivos) foi o Sudeste, seguida pela região Sul (871/10 000 nascidos vivos). No entanto, considerando isoladamente cada unidade da federação, o estado do Amapá teve a maior incidência, com 1 253,5 casos/10 000 nascidos vivos.

As tabelas 1 e 2 também mostram as TIAs, que evidenciam a média de aumento no número de casos nos anos em estudo. No país, não houve diferença significativa entre crianças cujas mães fizeram acompanhamento pré-natal e crianças cujas mães não fizeram esse controle (TIAs de 12,86 casos/10 000 nascidos vivos e 15,58 casos/10 000 nascidos vivos, respectivamente).

TABELA 1. Tendência temporal da detecção de sífilis congênita em crianças cujas mães realizaram pré-natal, Brasil, 2001 a 2017

Região/Unidade da federação	Coefficiente β^a	P-valor ^{a,b}	IC95% (limite inferior)	IC95% (limite superior)	Taxa de incremento anual (IC95%)	Durbin-Watson
Norte						
Acre	0,099115	0,007	0,031831	0,166398	33,71 (14,84; 55,68)	0,898525
Amapá	-0,01435	0,22 ^c	-0,03827	0,009567	-3,25 (-8,34; 2,13)	1,543174
Amazonas	0,079605	0,001	0,038665	0,120545	20,12 (9,50; 31,77)	0,668592
Pará	0,060651	<0,001	0,052247	0,069056	14,99 (12,82; 17,19)	2,607223
Rondônia	0,10369	<0,001	0,082291	0,125088	26,97 (20,97; 33,26)	1,299927
Roraima	0,02946	0,194 ^c	-0,0166668	0,0755867	7,02 (-3,58; 18,78)	1,506704
Tocantins	0,05921	<0,001	0,045365	0,073054	14,61 (11,07; 18,25)	1,132192
Nordeste						
Alagoas	0,085172	<0,001	0,051365	0,118979	21,67(12,71; 31,33)	1,363853
Bahia	0,072042	<0,001	0,049716	0,094368	18,04 (12,23; 24,16)	0,693129
Ceará	0,103343	<0,001	0,064858	0,141828	26,87 (16,29; 38,40)	0,533928
Maranhão	0,032378	0,013	0,008003	0,056753	7,74 (1,96; 13,84)	0,891900
Paraíba	0,043559	<0,001	0,025216	0,061902	10,55 (6,06; 15,23)	2,167424
Pernambuco	0,037414	0,008	0,011106	0,063723	9,00 (2,70; 15,68)	0,430598
Piauí	0,090027	0,008	0,027596	0,152458	23,03 (6,84; 41,69)	0,569394
Rio Grande do Norte	0,069106	<0,001	0,056895	0,081317	17,25 (14,06; 20,53)	2,005854
Sergipe	0,08032	<0,001	0,051403	0,109237	20,32 (12,70; 28,44)	1,500211
Sudeste						
Espírito Santo	0,026972	0,155 ^c	-0,01143	0,065369	6,41 (-2,44; 16,06)	0,313158
Minas Gerais	0,092649	<0,001	0,073349	0,111949	23,78 (18,49; 29,30)	1,271111
Rio de Janeiro	0,040514	0,007	0,012885	0,068144	9,78 (3,13; 16,85)	0,558400
São Paulo	0,045441	0,001	0,02266	0,068223	11,03 (5,46; 16,90)	0,384637
Sul						
Paraná	0,074308	<0,001	0,047904	0,100713	18,66 (11,78; 25,96)	0,631964
Rio Grande do Sul	0,072717	<0,001	0,057777	0,087656	18,23 (14,30; 22,29)	0,690751
Santa Catarina	0,102014	<0,001	0,06553	0,138499	26,48 (16,48; 37,35)	0,818076
Centro-Oeste						
Distrito Federal	0,026677	0,019	0,005059	0,048295	6,34 (1,26; 11,66)	0,738778
Goiás	0,040102	0,019	0,007713	0,072491	9,67 (1,93; 18,01)	0,386517
Mato Grosso	0,079469	<0,001	0,061943	0,096995	20,08 (15,41; 24,93)	1,551412
Mato Grosso do sul	0,066715	<0,001	0,055287	0,078144	16,60 (13,63; 19,66)	2,034159
Brasil	0,0524	<0,001	0,0360	0,0689	12,86 (8,34; 17,56)	0,386411

^a Regressão de Prais-Winsten.

^b Significância em nível de 0,05.

^c Tendência estacionária.

A TIA em neonatos cujas mães realizaram o pré-natal variou de 6,34/10 000 nascidos vivos no Distrito Federal a 33,71/10 000 nascidos vivos no Acre. Por sua vez, naqueles cujas mães não realizaram o pré-natal, a TIA variou de 7,58/10 000 nascidos vivos no Espírito Santo a 38,71/10 000 nascidos vivos em Sergipe.

DISCUSSÃO

Diferentemente da SC, cujo diagnóstico é difícil, a sífilis adquirida em adultos (14) é de fácil diagnóstico e tratamento. Esse fato deveria simplificar a profilaxia da forma congênita, a partir de uma assistência pré-natal adequada. No Brasil, a qualidade da assistência pré-natal pode ser mensurada através de parâmetros estabelecidos pelo Ministério da Saúde no Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN), cujo intuito é melhorar os serviços e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade materna e do concepto (15). Como mostra a literatura, a qualidade da assistência pré-natal no país

é variável e guarda relação com características socioeconômicas e demográficas (16, 17).

Quando realizado o pré-natal, o presente estudo evidenciou tendências crescentes nas taxas de detecção em quase todas as unidades da federação (com exceção de Amapá, Roraima e Espírito Santo). Isso contraria as tendências decrescentes observadas no cenário mundial; no entanto, o padrão crescente encontrado no Brasil segue o observado para toda a Região das Américas (18). Isso provavelmente reflete a desordem socioeconômica de grande parte dos países nessa Região, traduzida em dois dos mais importantes determinantes sociais da saúde: a falta de recursos e a desigualdade em sua distribuição. Esses determinantes associam-se, em geral, a comportamentos sexuais de risco, à falta de assistência médica e, como consequência, ao aumento das taxas de infecções sexualmente transmissíveis, entre elas, a sífilis (17).

Além disso, foram identificados *clusters* em todo o país, nos quais o risco saltou de 41,3 casos/10 000 nascidos vivos em 2001 para 188,1 casos/10 000 nascidos vivos em 2017. Apesar

TABELA 2. Tendência temporal da detecção de sífilis congênita em crianças cujas mães não realizaram pré-natal, Brasil, 2001 a 2017

Região/unidade da federação	Coefficiente β^a	P-valor ^{a,b}	IC95% (limite inferior)	IC95% (limite superior)	Taxa de incremento anual (IC95%)	Durbin-Watson
Norte						
Acre	0,126174	0,009	0,036253	0,216094	33,71 (9,11; 63,86)	0,965170
Amapá	0,03567	0,049	0,000128	0,071212	8,56 (0,18; 17,64)	1,235408
Amazonas	0,108579	<0,001	0,063996	0,153161	28,40 (16,09; 42,02)	0,847256
Pará	0,05382	<0,001	0,031228	0,076412	13,19 (7,56; 19,13)	1,937844
Rondônia	0,126275	<0,001	0,073014	0,179535	33,74 (18,57; 50,86)	2,167083
Roraima	0,07996	0,006	0,026026	0,133894	20,22 (6,41; 35,81)	1,771438
Tocantins	0,049039	0,045	0,001161	0,096918	11,95 (0,47; 24,75)	1,063777
Nordeste						
Alagoas	0,093934	<0,001	0,061323	0,126544	24,15 (15,32; 33,65)	1,625863
Bahia	0,075209	<0,001	0,062461	0,087956	18,91 (15,53; 22,38)	1,413270
Ceará	0,102561	0,016	0,021844	0,183277	26,64 (5,51; 51,99)	0,424786
Maranhão	0,048753	0,002	0,020861	0,076645	11,88 (5,04; 19,16)	1,279436
Paraíba	0,060861	0,007	0,019435	0,102287	15,04 (4,76; 26,34)	1,802790
Pernambuco	0,063745	<0,001	0,047678	0,079812	15,81 (11,68; 20,09)	1,633649
Piauí	0,095929	0,004	0,035704	0,156153	24,72 (8,84; 42,91)	1,774684
Rio Grande do Norte	0,068895	0,007	0,021808	0,115982	17,19 (5,36; 30,36)	0,669338
Sergipe	0,142099	<0,001	0,092954	0,191243	38,71 (24,12; 55,01)	2,082881
Sudeste						
Espírito Santo	0,031728	0,014	0,007344	0,056112	7,58 (1,81; 13,68)	1,525570
Minas Gerais	0,103321	<0,001	0,092976	0,113666	26,86 (23,93; 29,86)	2,792097
Rio de Janeiro	0,042215	<0,001	0,022984	0,061446	10,21 (5,52; 15,11)	1,036983
São Paulo	0,066633	<0,001	0,053174	0,080092	16,58 (13,09; 20,19)	0,949565
Sul						
Paraná	0,079773	<0,001	0,059521	0,100025	20,16 (14,79; 25,79)	1,290465
Rio Grande do Sul	0,087783	<0,001	0,06963	0,105937	22,40 (17,48; 27,53)	1,033413
Santa Catarina	0,118755	<0,001	0,092821	0,144689	31,45 (23,96; 39,39)	2,031032
Centro-Oeste						
Distrito Federal	0,011309	0,248 ^c	-0,00874	0,031361	2,64 (-1,91; 7,40)	1,275497
Goiás	0,03329	0,006	0,011282	0,055298	7,97 (2,73; 13,48)	2,046533
Mato Grosso	0,109587	<0,001	0,063063	0,156112	28,70 (15,85; 42,98)	1,238381
Mato Grosso do Sul	0,098393	0,001	0,048757	0,148028	25,43 (12,11; 40,32)	2,054406
Brasil	0,0628	<0,001	0,0545	0,0712	15,58 (13,40; 17,80)	1,062438

^a Regressão de Prais-Winsten.

^b Significância em nível de 0,05.

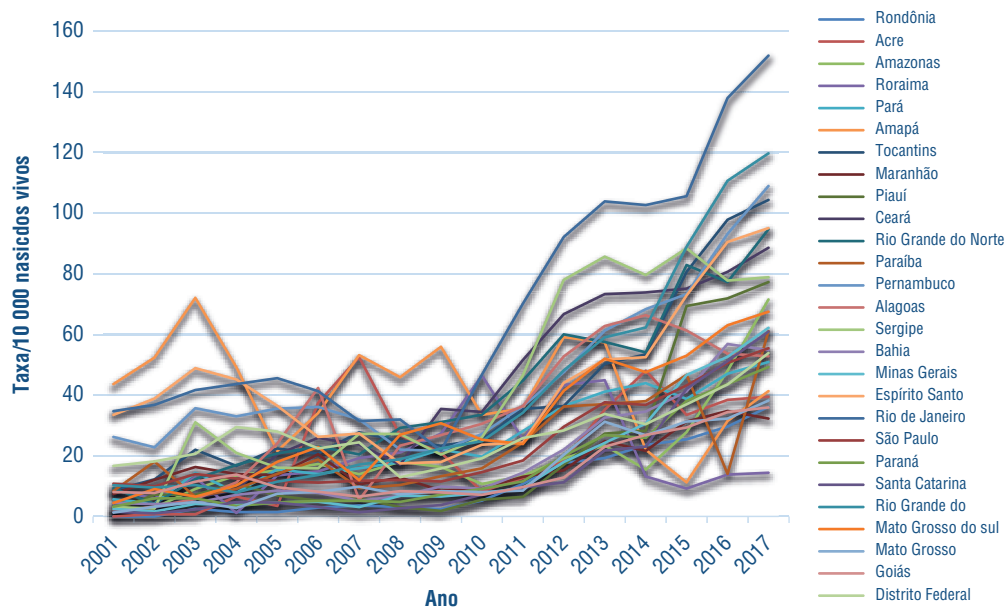
^c Tendência estacionária.

da elevação do número de *clusters* e do risco associado, houve redução na razão entre as taxas dentro dos aglomerados e do restante do país (9,04 para 3,45). Isso indica que existem, ao mesmo tempo, grandes deficiências na abordagem da doença em localidades específicas e um aumento global da doença no país. A elevada incidência no período analisado está muito além da meta estipulada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), de no máximo 5 casos/10 000 nascidos vivos, o que reforça extensão do problema no Brasil (19).

Sugere-se que o aumento dos casos de SC no Brasil se deve ao cenário da sífilis adquirida na população brasileira em geral, uma vez que esses números têm se mostrado crescentes: a taxa

de detecção por 100 000 habitantes no país saltou de 2,0 para 58,1 no período de 2010 a 2017. Como consequência, no mesmo período, a taxa de detecção de casos de sífilis em gestantes aumentou de 3,5 para 17,2/1 000 nascidos vivos. Em ambos os aspectos, houve maiores aumentos no Sul e no Sudeste, as mesmas regiões com as maiores taxas do país em 2017, conforme os resultados do presente estudo (8).

Contribuiu para esse aumento na incidência dos casos o desabastecimento de penicilina G benzatina sofrido no Brasil e no resto mundo, sobretudo de 2014 a 2016, devido a questões relacionadas à indústria farmacêutica (20). Esse é o principal medicamento utilizado para tratamento de pacientes infectados, além de ser capaz de prevenir a transmissão vertical em

FIGURA 2. Tendência das taxas de detecção de sífilis congênita por 10 000 nascidos vivos em neonatos de mães com pré-natal, Brasil, 2001 a 2017

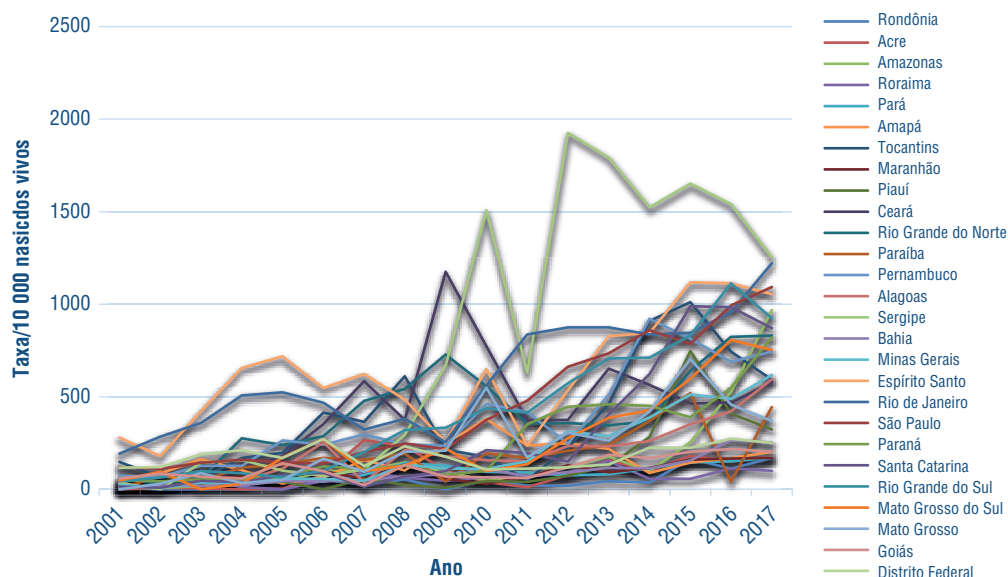
cerca de 98% dos casos quando o tratamento é realizado em gestantes (21). Além disso, vale mencionar que o país também sofreu com desabastecimento de penicilina cristalina, outro medicamento utilizado para tratamento de SC (22).

O presente estudo também destacou a região Nordeste quanto à presença de *clusters* de alto risco, visto que, tanto em 2001 quanto em 2017, aglomerados com as maiores taxas de detecção foram identificados nessa região, assim como o principal aglomerado de 2009. Isso mostra que, apesar da cobertura acima da média nacional (15), a efetividade da assistência pré-natal na região tem severas deficiências nos parâmetros de acesso, início do acompanhamento, número de consultas, realização de exames e orientações acerca da maternidade (23). As mesmas dificuldades são evidentes no Norte, que chegou a apresentar, em 2009, *cluster* com risco relativo de 10,9 em comparação com o restante do país no mesmo ano. A região Norte, que apresenta os piores indicadores de assistência pré-natal no país, enfrenta ainda o agravante da menor cobertura da assistência no Brasil, que tem como causa principalmente as barreiras de acesso (24).

A maior média de aumento na incidência anual de SC foi identificada em Sergipe, e a maior taxa para o ano de 2017 foi identificada no Amapá; além disso, todos os estados do Nordeste evidenciaram tendências crescentes, independentemente da realização de pré-natal. O mesmo foi observado na maior parte da região Norte. Esses achados podem ter origem, como mostram outros estudos realizados nessas regiões, na ausência de tratamento para sífilis durante a gravidez ou na realização de tratamento inadequado. Ademais, mesmo que o tratamento seja feito e que outros parâmetros do pré-natal estejam adequados, o não tratamento do parceiro é fator de grande impacto na manutenção da SC. Finalmente, os determinantes sociais da saúde possuem grande peso na gênese e no estabelecimento da SC, tendo em vista que as mães são, em sua maioria, jovens não brancas, de baixa escolaridade e, conseqüentemente, com baixo nível de acesso a informações (25-27).

Os estados do Sul também apresentaram tendências crescentes durante os anos de 2001 a 2017, tanto para gestantes que realizaram pré-natal quanto para as que não realizaram esse controle. Nessa região, a TIA chegou a 31,45 casos/10 000 nascidos vivos em Santa Catarina; no Rio Grande do Sul, em 2017, a incidência alcançou 923,9 casos/10 000 nascidos vivos. Esses achados corroboram os dados apresentados por outros estudos na região Sul, que evidenciaram tendências crescentes de sífilis durante a gestação nos últimos anos (28-31). Vale ressaltar, mais uma vez, que o crescimento da incidência de SC na região ocorreu apesar do comparecimento da maioria das mães ao pré-natal e do diagnóstico precoce dos casos (32). Assim como o presente trabalho, outro estudo sobre a incidência de SC no Sul, no período de 2001 a 2009, também mostrou o Rio Grande do Sul como o estado com o maior número de casos da infecção (32). Esse cenário se deve à melhoria nas notificações dos casos, utilização de testes rápidos, melhoria no sistema de vigilância epidemiológica, qualificação dos profissionais de saúde e melhoria no acesso dos pacientes ao sistema básico de saúde, graças à ampliação de equipes com a implantação de programas como a Estratégia Saúde da Família (30).

O Sudeste apresentou a maior taxa de detecção de SC de 2001 a 2017, além de apresentar tendências crescentes da detecção. Apesar da elevada cobertura do acompanhamento pré-natal nessa região (97,4%), com valores acima da média nacional, os exames para sífilis foram aplicados em apenas 63,7% das gestantes que realizaram o pré-natal. Isso confirma falhas no atendimento, resultando nas tendências encontradas. Nesse contexto, destaca-se o estado do Rio de Janeiro, que apresentou a maior taxa de SC do Sudeste em 2017. Nesse estado, a cobertura de pré-natal (94,9%) está abaixo da média nacional e foi considerada inadequada conforme o índice PHPN em 61,5% dos atendimentos, valor considerado elevado (33, 34). A demora no resultado dos exames e, assim como em outras regiões, o não tratamento de parceiros, representam dificuldades adicionais (35).

FIGURA 3. Tendência das taxas de detecção de sífilis congênita por 10 000 nascidos vivos em neonatos de mães sem pré-natal, Brasil, 2001 a 2017

Já no Espírito Santo, a assistência pré-natal teve cobertura de 100% (36); no entanto, apenas 62% das gestantes realizaram mais de seis consultas em 2017. Esse estado ocupa o segundo lugar do Brasil quanto à proporção de mulheres sem prescrição de tratamento para sífilis (8,1%) e o quinto lugar quanto à prevalência de SC, corroborando as tendências e taxas encontradas por este estudo para a região e para o estado (8).

Embora evidencie informações relevantes sobre a situação da SC no país, o presente estudo apresenta limitações: foram utilizados dados secundários, sujeitos a possíveis vieses relacionados à coleta e notificação. Também, sendo este artigo um estudo ecológico, não se pode afirmar uma relação direta de causalidade entre as tendências encontradas e a não realização do pré-natal. Na análise para os estados, desconsideravam-se os casos individualmente e suas particularidades, evidenciando a impossibilidade de controlar os fatores de confusão (37). Por fim, para maior confiabilidade, é importante que a análise de *clusters* seja feita sobre uma população homogênea, motivo pelo qual os autores escolheram não distinguir os casos com relação à realização ou não de pré-natal, o que impossibilitou a comparação entre ambos os grupos.

Em conclusão, este estudo identificou aglomerados de alto risco para SC no Brasil nos anos de 2001 (18 *clusters*), 2009

(17 *clusters*) e 2017 (30 *clusters*), além de tendências de crescimento na infecção por SC em todo o país, com níveis bastante maiores em crianças cujas mães não realizaram o pré-natal. Não foram identificadas tendências decrescentes, ao contrário do padrão observado mundialmente, sendo que as taxas de detecção calculadas são altas quando comparadas às taxas mundiais. Portanto, são necessárias políticas públicas que visem a conter as tendências de aumento. A análise de *clusters* realizada neste trabalho poderia, dessa forma, direcionar a alocação de recursos e esforços, favorecendo, assim, a efetividade das ações.

Contribuição dos autores. Todos os autores contribuíram para a concepção, delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, assim como para a elaboração e revisão crítica da primeira versão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Conflito de interesses. Nada declarado pelos autores.

Declaração. As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

REFERÊNCIAS

- Sonda EC, Richter FF, Boschetti G, Casasola MP, Krumel CF, Machado CPH. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2013;3(1):28-30. doi: 10.17058/reci.v3i1.3022
- Souza OC, Matos PVC, Aguiar DG, Rodrigues RL, Macêdo IC, Cordeiro DSM, et al. Sífilis congênita: o reflexo da assistência pré-natal na Bahia. *Braz J Hea Rev.* 2019;2(2):1356-76.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para controle da sífilis congênita: Manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/10001021676.pdf>. Acessado em 18 de maio de 2020.
- Hook EW. Congenital syphilis in the USA. *Lancet.* 2018;392(10154):1168. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32360-2
- Oliveira SIM, Oliveira SCOP, França DF, Ferreira Júnior MA, Lima LHM, Souza NL. Syphilis Notifications and the Triggering Processes for Vertical Transmission: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):984. doi: 10.3390/ijerph17030984
- Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. In: *StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.*
- Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):e235-79. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30310-9
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Sífilis. 2018;49(45):1-48. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018> Acessado em 06 de maio de 2020.

9. Morais Neto OL, Montenegro MMS, Monteiro RA, Siqueira Júnior JB, Silva MM, Lima CM, et al. Mortalidade por acidentes de transporte terrestre no Brasil na última década: tendência e aglomerados de risco. *Cienc Saude Colet*. 2012;17(9):2223-36. doi: 10.1590/S1413-81232012000900002
10. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med*. 1995;14(8):799-810. doi: 10.1002/sim.4780140809
11. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(3):565-76. doi: 10.5123/S1679-49742015000300024
12. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2017. Brasília: Diário Oficial da União, 2016. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf> Acessado em 25 de maio de 2020.
13. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Diário Oficial da União, 2013. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> Acessado em 25 de maio de 2020.
14. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008;93(2):105-9. doi: 10.1136/adc.2006.103515
15. Martinelli KG, Neto ETS, Gama SGN, Oliveira AE. Adequação do processo da assistência pré-natal segundo os critérios do Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento e Rede Cegonha. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):56-64. doi: 10.1590/S0100-72032014000200003
16. Lafeta KRG, Júnior HM, Silveira MF, Paranaíba LMR. Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(1):63-74. doi: 10.1590/1980-5497201600010006
17. Slutsker JS, Hennessy RR, Schillinger JA. Factors Contributing to Congenital Syphilis Cases — New York City, 2010–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(39):1088–93. doi: 10.15585/mmwr.mm6739a3
18. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiane SG, et al. Correction: Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219613. doi: 10.1371/journal.pone.0219613
19. Domingues RMSM, Leal MC. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(6):e00082415. doi: 10.1590/0102-311X00082415
20. Coelho JMR, Dantas FCS, Pena LTG, Barbosa JJ, Costa CM, Ferreira LI, et al. Sífilis: um panorama epidemiológico do Brasil e do município de Volta Redonda/RJ. *Braz J Heal Ver*. 2018;1(1):128-47.
21. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):5–8. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00338-x
22. Chaves LA, Chaves GC, Vianna MNS, Oliveira MA. Desabastecimento de medicamentos na literatura científica da saúde: uma revisão narrativa. *Physis*. 2019;29(1):e290107.
23. Domingues RMSM, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGN, et al. Adequação da assistência pré-natal segundo as características maternas no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(3):140–7.
24. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN, Filha MMT, Costa JV, et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(1):S85-100. doi: 10.1590/0102-311X00126013
25. Cavalcante PAM, Pereira RBL, Castro JGD. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26(2):255-64. doi: 10.5123/s1679-49742017000200003
26. Soeiro CMO, Miranda AESV, Santos MC, Talhari SFLCL. Sífilis em gestantes e sífilis congênita no Estado do Amazonas, Brasil: uma abordagem por meio de relacionamento de bases de dados. *Cad Saude Publica*. 2014;30(4):715-23. doi: 10.1590/0102-311X00156312
27. Cardoso ARP, Araújo MAL, Cavalcante MS, Frota MA, Melo SP. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2018;23(2):563-74. doi: 10.1590/1413-81232018232.01772016
28. Dallé J, Baumgarten VZ, Ramos MC, Jimenez MF, Acosta L, Bumaquin DB, et al. Maternal syphilis and accomplishing sexual partner treatment: still a huge gap. *Int J STD AIDS*. 2017;28(9):876–80. doi: 10.1177/0956462416678710
29. Padovani C, Oliveira RR, Peloso SM. Syphilis in during pregnancy: association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2018;26:e3019. doi: 10.1590/1518-8345.2305.3019
30. Teixeira LO, Belarmino V, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA. Tendência temporal e distribuição espacial da sífilis congênita no estado do Rio Grande do Sul entre 2001 e 2012. *Cien Saude Colet*. 2018;23(8):2587–97. doi: 10.1590/1413-81232018238.25422016
31. Saraceni V, Pereira G, da Silveira M, Araujo M, Miranda A. Vigilancia epidemiológica de la transmisión vertical de la sífilis: datos de seis unidades federativas de Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41:e44. doi: 10.26633/RPSP.2017.44
32. Serafim AS, Moretti GP, Serafim GS, Niero CV, da Rosa MI, Pires MM, et al. Incidence of congenital syphilis in the South Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(2):170-8. doi: 10.1590/0037-8682-0045-2014
33. Tomasi E, Fernandes PAA, Fischer T, Siqueira FCV, Silveira DS, Thumé E, et al. Qualidade da atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. *Cad Saude Publica*. 2017;33(3):e00195815. doi: 10.1590/0102-311x00195815
34. Domingues RMSM, Saraceni V, Hartz ZMA, Leal MC. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. *Rev Saude Publica*. 2013;47(1):147-57. doi: 10.1590/S0034-89102013000100019
35. Domingues RMSM, Hartz ZMA, Leal MC. Avaliação das ações de controle da sífilis e do HIV na assistência pré-natal da rede pública do município do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2012;12(3):269-80. doi: 10.1590/S1519-38292012000300007
36. Nunes ADS, Amador AE, Dantas APQM, Azevedo UN, Barbosa IR. Acesso à assistência pré-natal no Brasil: análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Promoç Saude*. 2017;30(3):1-10. doi: 10.5020/18061230.2017.6158
37. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiol Serv Saude*. 2003;12(4):189-201. doi: 10.5123/S1679-49742003000400003

Manuscrito recebido em 16 de setembro de 2019. Aceito em versão revisada em 5 de março de 2020.

High-risk clusters and temporal trends in congenital syphilis infection in Brazil

ABSTRACT

Objective. To determine the occurrence of high-risk clusters for congenital syphilis (CS) in Brazil and describe the temporal trends in the CS infection in the country, comparing children whose mothers received vs. those whose mothers did not receive prenatal care.

Method. This ecological study used data from the National Disease Notification System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*, SINAN) and the Live Birth Information System (*Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos*, SINASC). For cluster analysis, the Kulldorff scan statistic was applied to the population at risk. Statistical significance was determined by the log-likelihood ratio based on Poisson discrete distribution. To analyze the temporal trends of disease detection rates, Prais-Winsten regression was used. The analysis was performed with SatScan 9.4 and Stata 14.0 software.

Results. Clusters with detection rates of 41.3, 44.4 and 188.1 CS cases/10 000 live births were identified in 2001, 2009 and 2017 respectively. In 2001, the rates were 8 times higher in the clusters than in the remaining country; in 2009, the rates were 3.3 times higher; and in 2017, 2.5 times higher. An increasing trend in CS infection was detected in all regions and federation units. The rates were 8.53 times higher in the children of mothers without prenatal care (243.3 cases/1 000 live births vs. 28.3 cases/1 000 live births in the children of mothers with prenatal care).

Conclusions. The identification of municipality clusters at high risk for CS and of increasing trends in CS infection across the country, even in the presence of prenatal care, suggests the need for improvement of public health actions to fight this disease.

Keywords

Epidemiology; syphilis, congenital; spatial analysis; Brazil.
