

Sífilis gestacional e congênita no Estado do Tocantins: análise de tendência por regressão de poisson, 2005 a 2018

Gestational and congenital syphilis in the State of Tocantins: trend analysis by poisson regression, 2005 to 2018

DOI:10.34117/bjdv7n8-163

Recebimento dos originais: 09/07/2021

Aceitação para publicação: 09/08/2021

Isabela Cristina Ruzza Nogueira

Acadêmica de Medicina

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC – Palmas). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil
Conj. 02 - ACSU SO 70, Rua NS 1, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77017-004
E-mail: i.ruzza@hotmail.com

Maiana Guiomar Alves Paes Ananias

Acadêmica de Medicina

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC – Palmas). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil
Conj. 02 - ACSU SO 70, Rua NS 1, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77017-004

Eliane Patrícia Lino Pereira Franchi

Doutora em Doenças Tropicais

Universidade Federal do Tocantins (UFT). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil

109 Norte Av. NS-15, ALCNO-14. Plano Diretor Norte. CEP: 77001-090. Palmas/TO, Av. Juscelino Kubitscheck, Palmas - TO

Mariana Caroline Tocantins Alvim

Doutora em Microbiologia

Universidade Federal do Tocantins (UFT). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil

109 Norte Av. NS-15, ALCNO-14. Plano Diretor Norte. CEP: 77001-090. Palmas/TO, Av. Juscelino Kubitscheck, Palmas - TO

Valdir Francisco Odorizzi

Doutor em Ciências da Saúde

Universidade Federal do Tocantins (UFT). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil

109 Norte Av. NS-15, ALCNO-14. Plano Diretor Norte. CEP: 77001-090. Palmas/TO, Av. Juscelino Kubitscheck, Palmas - TO

Lorena Dias Monteiro

Doutora em Saúde Coletiva

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC – Palmas). Faculdade de Medicina. Palmas, Tocantins, Brasil
Conj. 02 - ACSU SO 70, Rua NS 1, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77017-004
Universidade Estadual do Tocantins (Unitins). Palmas, Tocantins, Brasil
Q. 108 Sul Alameda 11, Lote 03 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77020-122

RESUMO

Analisar a tendência da sífilis gestacional (SG) e sífilis congênita (SC) no estado do Tocantins por regressão de Poisson, 2005 a 2018. Estudo de série temporal baseado em dados epidemiológicos relativos à sífilis oriundos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde. A análise de tendência temporal incluiu modelos de regressão de Poisson por pontos de inflexão (Joinpoint). Dos 2.832 casos notificados de SG, a taxa de detecção elevou em 4,8% entre 2005-2014 (Tendência 1) e de 47,8% entre 2014-2018 (Tendência 2). A SG aumentou 314,7% em gestantes com 12 ou mais anos de estudo entre 2016-2018 (Tendência 2). Dos 2.276 casos de SC entre 2005-2018, a taxa de detecção aumentou em 14,8%, e entre 2008-2016 a variação percentual anual (APC) o incremento foi de 25,5% (Tendência 2). No período total, o diagnóstico da SC no pré-natal subiu em 27,7% (Tendência 2) e de 50,8% (Tendência 3). A SC subiu em 10,7% devido ao tratamento materno não realizado entre 2005-2013 (Tendência 1). Esses resultados reportam a necessidade de fortalecimento da vigilância epidemiológica estadual, com treinamento de profissionais da atenção primária à saúde para o adequado manejo da infecção e de políticas públicas robustas que garantam a disponibilidade do tratamento adequado durante o pré-natal.

Palavras-Chave: Sífilis Gestacional, Sífilis Congênita, Vigilância Epidemiológica, Estudos de Séries Temporais, Epidemiologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the trend of gestational syphilis (SG) and congenital syphilis (SC) in Tocantins by Poisson regression, 2005 to 2018. **Methods:** Time series study based on epidemiological data on syphilis from the Ministry of Health. Trend analysis included Poisson regression models by inflection points. **Results:** 2,832 cases of SG and 2,275 of SC were registered. The detection rate increased by 4.8% between 2005-2014 (Trend 1) and by 47.8% between 2014-2018 (Trend 2). SG increased by 314.7% in pregnant women with 12 or more years of study between 2016-2018 (Trend 2). The detection rate of SC increased by 14.8% in the total period and between 2008-2016 the increase in the annual percentage variation was 25.5% (Trend 2). In the total period, the diagnosis of CS in prenatal care increased by 27.7% (Trend 2) and 50.8% (Trend 3). SC increased by 10.7% due to maternal treatment not performed between 2005-2013 (Trend 1). **Conclusions:** These results report the need to strengthen state epidemiological surveillance, with training of primary health care professionals to manage the infection and robust public policies that guarantee the availability of treatment during prenatal care.

Keywords: Gestational Syphilis, Congenital Syphilis, Epidemiological Monitoring, Time Series Studies.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis gestacional (SG) e congênita (SC) representam um grave problema de saúde pública devido à sua transcendência e magnitude. Considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), a sífilis é uma doença infecciosa, sistêmica e por vezes sem sintomas, causada pela bactéria *Treponema pallidum*. A doença afeta a vida de

mulheres e crianças em todo o mundo com repercussões sociais, econômicas e à saúde, e sua transmissão ocorre por relação sexual desprotegida, via vertical ou ainda por transfusão sanguínea^{1, 2}. A SG e SC estão relacionadas à falha no pré-natal, ao atraso no diagnóstico, à baixa renda, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde³, bem como à atividade sexual de risco e à gravidez na adolescência⁴.

Apesar dos esforços empreendidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o controle das IST's com recomendações de intervenções centradas nas pessoas, baseadas em princípios de direitos humanos, igualdade de gênero e equidade em saúde⁵, muitos são os desafios a serem alcançados para o seu controle considerando os diferentes territórios, culturas e cobertura de serviços de saúde^{1, 3}.

De acordo com a OMS, são notificadas em média um milhão de IST's por dia no mundo. Estima-se que no período de um ano são registrados 11 milhões de casos de sífilis em adultos de 15 a 49 anos mundialmente⁶. No Brasil, a incidência da sífilis cresce frequentemente e, em 2018, houve mais de 158 mil casos de sífilis adquirida, 62.599 casos de SG e 26.219 casos de SC, sendo registrado 241 óbitos⁷. Em 2018, a taxa de detecção da sífilis no estado do Tocantins (TO) foi acima da nacional com um coeficiente de detecção de 83,1 por 100 mil habitantes, enquanto no Brasil foi de 75,8⁷.

O fato de ser uma enfermidade de evolução crônica, com potencial de complicações e óbitos infantis, principalmente em populações negligenciadas, requer estudos sistematizados. A epidemia da sífilis no TO sugere falha nas intervenções e negligência dos serviços de saúde, em especial da vigilância epidemiológica, e de pesquisadores³. Essa é uma doença pouco estudada no TO. Não há estudos voltados para uma melhor compreensão do comportamento da doença no estado, a despeito de se tratar de uma área epidêmica. No sentido de preencher esta lacuna do conhecimento, o objetivo do presente estudo foi analisar a tendência da SG e da SC no estado do TO por regressão de Poisson por pontos de inflexão, no período de 2005 a 2018.

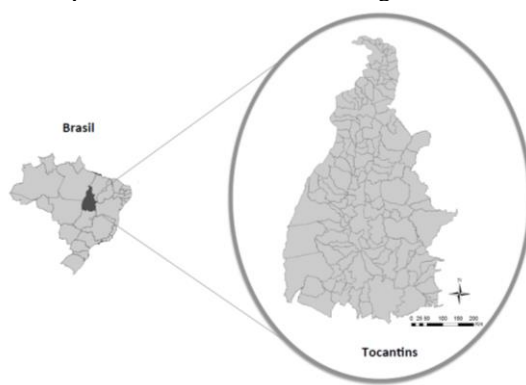
2 MÉTODOS

Área do estudo

Localizado na região Norte do Brasil, o estado do TO faz parte da região da Amazônia Brasileira e apresenta uma vegetação predominante de cerrado. É o mais novo estado do país (fundado em 1988), com uma extensão territorial de 277.622 km² e população estimada em 1.572.866 milhões de pessoas para 2019. É composto por 139 municípios (Figura 1) e se divide em oito regiões de saúde criadas pela Comissão

Intergestores Bipartite (CIB) em 2012: Capim Dourado, Ilha do Bananal, Sudeste, Cerrado Tocantins Araguaia, Médio Norte Araguaia, Amor Perfeito, Cantão e Bico do Papagaio. Esta divisão considerou os municípios com suas populações e densidades demográficas visando à oferta de ações e serviços mínimos em cada território⁸. Entre 1980 e 2010, o TO apresentou crescimento populacional de 40% para 80%. Os dados sociais e demográficos indicam uma melhoria importante das condições de vida da população do estado nas últimas décadas⁹. A cobertura populacional da Atenção Primária em Saúde (APS) por Equipes de Estratégia de Saúde da Família (EqSF) é acima de 70% desde 2008 e, em 2020, foi de 93%, enquanto a cobertura por Agentes Comunitários de Saúde se manteve 94% para a população¹⁰.

Figura 1 - Mapa do estado do Tocantins segundo os municípios.



Desenho e população do estudo

Foi realizado um estudo com base de dados secundários sobre SG e SC em menores de um ano de idade no TO no período de 2005 a 2018. Os dados foram obtidos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde¹¹. Esses dados são provenientes das fichas de notificações compulsórias, as quais consistem em um formulário padronizado com informações sociodemográficas, clínicas e de tratamento preenchidas por profissionais de saúde.

Os dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados dos censos da população do município (2010) e estimativas populacionais para os anos intercensitários (2001-2009 e 2011-2018)⁹.

A análise de tendência dos indicadores considerou o período de 2005 a 2018, totalizando 2.832 casos registrados de SG e 2.276 de SC. Os indicadores selecionados foram aqueles preconizados pelo programa nacional para avaliação e monitoramento da

SG e SC: taxa de detecção de SG por ano de diagnóstico – razão entre o número de casos de sífilis em gestante para cada 1.000 nascidos vivos; taxa de incidência de SC em menores de um ano de idade – razão entre o número de casos de SC detectados em menores de 1 ano para cada 1.000 nascidos vivos; percentual de casos de SG segundo idade gestacional; percentual de casos de SG segundo faixa etária; percentual de casos de SG segundo escolaridade; percentual de casos de SG segundo raça ou cor; percentual de casos de SG segundo esquema de tratamento prescrito; percentual de casos de SG segundo classificação clínica; percentual de SC segundo idade da criança por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo diagnóstico final por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo faixa etária da mãe por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo escolaridade da mãe por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo informação sobre realização de pré-natal da mãe por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo o momento do diagnóstico da sífilis materna por ano de diagnóstico; percentual de SC segundo esquema de tratamento da mãe por ano de diagnóstico; e percentual de SC segundo informações sobre tratamento do parceiro da mãe por ano de diagnóstico⁷.

Considerando que a definição de caso de SC passou por mudanças nas últimas décadas, no Brasil, por meio da Portaria nº 542 do Ministério da Saúde (MS), a SC passou a ser de notificação compulsória em 22 de dezembro de 1986, concomitantemente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A partir deste momento, houve três revisões da definição de caso de sífilis, sendo a definição mais recente a de 2004, estabelecida pelos Comitês Assesores de Epidemiologia e de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Programa Nacional de DST/AIDS juntamente com diferentes áreas técnicas do MS¹².

Essa atualização na definição de caso de SC foi importante para alinhar a vigilância epidemiológica e questões operacionais dos serviços de saúde, tendo como resultado a manutenção da sensibilidade e melhor especificidade. Como consequência dessas mudanças, os registros de casos foram acumulados no período de transição 2005 a 2008 nos registros oficiais do MS. Diante desse acúmulo de dados, esse estudo optou por fazer uma distribuição média desses casos entre os anos de 2005 e 2008 e corrigir variações que não representem à realidade na análise por regressão de Poisson por pontos de inflexão.

Análise dos dados

As análises das tendências temporais dos indicadores de sífilis congênita para o período de estudo foram realizadas por meio do modelo de regressão joinpoint (por pontos de inflexão) de Poisson. A unidade geográfica para análise foi o estado do TO. O objetivo desta análise foi identificar uma mudança significativa na tendência linear (em uma escala log) durante o período de estudo¹³. Foi considerado o ano de ocorrência como variável independente e, como variáveis dependentes, os indicadores de SG e SC segundo por ano no estado do TO. A análise começou com o número mínimo de joinpoints (por exemplo, 0 joinpoints; que é uma linha reta) e em seguida testou-se um ou mais joinpoints para verificar se eram significativos e se, com isso, seriam inclusos no modelo. Nesse teste chegou-se em até 3 joinpoints. Cada joinpoint significativo, que indicou uma mudança na inclinação, foi retido no modelo final. Para descrever as tendências lineares por período, a Annual Percent Change (APC) foi calculada para cada uma dessas tendências com uma linha de regressão ajustada para o logaritmo natural dos indicadores. A AAPC foi estimada como a média geométrica ponderada das APCs, com os pesos iguais ao comprimento de cada segmento no intervalo de tempo^{13, 14}. Um aumento nos indicadores foi considerado quando a tendência foi de crescimento e o valor mínimo do intervalo de confiança foi maior do que 0 (zero). Inversamente, uma redução foi considerada quando houve um declínio na tendência e o valor máximo do intervalo de confiança foi abaixo de 0 (zero). Uma estabilidade foi definida quando o intervalo de confiança incluiu zero. As análises de regressão joinpoint foram realizadas utilizando-se o Programa de Regressão Joinpoint versão 4.1.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA).

Aspectos éticos

O estudo foi baseado em dados secundários de registros de SG e SC de domínio público, disponíveis para acesso no sítio eletrônico do Datasus, cuja base de dados, anônimos, não permite a identificação de pessoas. Diante disso, não foi necessária a submissão do projeto do estudo à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

3 RESULTADOS

No período de 11 anos, houve 2.832 casos registrados de SG e 2.276 registros de SC residentes no TO. A SG foi registrada predominantemente no 3º trimestre (36,5%), entre 20 e 29 anos de idade (53,6), cor parda (72,6), com sífilis primária (43,3%) e com tratamento com penicilina (93,5%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas, de tratamento e clínicas de gestantes com SG residentes no estado do Tocantins, Brasil, de 2008 a 2018 e tendência dos indicadores para a doença segundo análise de regressão Joinpoint no mesmo período.

Indicadores Sífilis em Gestantes													
			Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Período total	
			Período	APC ^b	IC ^c	Período	APC ^b	IC ^c	Período	APC ^b	IC ^c	AAPC ^d	IC ^c
Taxa de detecção			2005-2014	4,8*	1,3 a 8,4	2014- 2018	47,8*	38,8 a 57,5	-	-	-	16,5*	13,5 a 19,6
Indicador	N (2.832)	%^a											
Idade Gestacional													
1º Trimestre	753	28,4	2005-2018	9,9*	4,9 a 15,1	-	-	-	-	-	-	9,9*	4,9 a 15,1
2º Trimestre	882	33,3	2005-2009	252,0	-9,8 a 1273,7	2009-2016	3,0	-3,2 a 9,7	2016-2018	-13,5	-28,7 a 5,1	46,4*	6,2 a 101,9
3º Trimestre	996	36,5	2005-2010	83,4	-24,0 a 342,4	2010-2015	-15,2*	-27,4 a 0,8	2015 - 2018	10,4	-6,4 a 30,2	21,3	-6,9 a 57,9
IG ignorada	46	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Faixa Etária													
10 a 14 anos	52	1,8	2005 -2018	-0,7	-9,0 a 8,4	-	-	-	-	-	-	-0,7	-9,0 a 8,4
15 a 19 anos	720	25,4	2005 -2018	3,4*	1,3 a 5,6	-	-	-	-	-	-	3,4*	1,3 a 5,6
20 a 29 anos	1.518	53,6	2005-2018	-0,8	-1,8 a 0,2	-	-	-	-	-	-	-0,8	-1,8 a 0,2
30 a 39 anos	501	17,7	2005-2018	-1,7	-3,9 a 0,5	-	-	-	-	-	-	-1,7	-3,9 a 0,5
40 ou mais anos	41	1,4	2005-2018	-	-19,7 a 15,2*	-	-	-	-	-	-	-9,0*	-14,5 a -3,1
Ignorado	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escolaridade													
0 a 4 anos de estudo	279	10,5	2005-2010	135,4*	23,1 a 350,1	2010-2018	-21,5*	-26,0 a -16,6	-	-	-	19,8	-3,3 a 48,4
5 a 9 anos de estudo	811	30,6	2005-2018	-3,7	-8,6 a 1,5	-	-	-	-	-	-	-3,7	-8,6 a 1,5
10 a 12 anos de estudo	968	25,3	2005-2018	2,0	-3,2 a 7,4	-	-	-	-	-	-	2,0	-3,2 a 7,4
Mais de 12 anos de estudo	73	2,8	2005-2016	3,2	-8,5 a 16,4	2016 a 2018	314,7*	210,4 a 454,0	-	-	-	27,9	16,3 a 40,5
Ignorado	-	19,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esquema de Tratamento													
Penicilina	186	93,5	2005-2018	0,1	-5,3 a 5,7	-	-	-	-	-	-	0,1	-5,3 a 5,7

Outro esquema	6	3	2005-2018	12,4	-2,1 a 29,2	-	-	-	-	-	-	12,4	-2,1 a 29,2
Não realizado	4	2	2005-2018	26,4*	13,1 a 41,3	-	-	-	-	-	-	26,4*	13,1 a 41,3
Ignorado	3	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Classificação Clínica													
Sífilis Primária	1.146	43,3	2005-2009	331,4	-4,0 a 1856,5	2009-2018	-5,4*	-7,4 a -3,4	-	-	-	50,9*	1,6-124,1
Sífilis Secundária	231	8,7	2005-2010	92,7	-0,2 a 272,1	2010-2018	-10,1*	-16,6 a -3,2	-	-	-	20,5	-3,2 a 50,0
Sífilis Terciária	346	13,1	2005-2011	99,9*	8,1 a 269,8	2011-2018	-0,2	-8,1 a 8,4	-	-	-	37,5*	7,7 a 75,6
Sífilis Latente	553	20,9	2005-2018	14,9*	8,6 a 21,6	-	-	-	-	-	-	14,9*	8,6 a 21,6
Classificação não ignorada	371	14	2005-2018	1,5	-5,7 a 9,2	-	-	-	-	-	-	1,5	-5,7 a 9,2

^a Porcentagem.

^b Variação percentual anual.

^c Intervalo de confiança de 95%.

^d Média da variação percentual anual.

* Significativamente diferente de 0 (p<0,005).

Na análise de tendência temporal, a taxa de detecção de SG apresentou aumento significativo de 4,8% no período 2005-2014 (Tendência 1) e de 47,8% no período de 2014-2018 (Tendência 2; Tabela 1; Figura 2). A SG teve um incremento significativo de 135,4% em mulheres com 0 a 4 anos de estudo entre 2005 e 2010 e de 314,7% em gestantes com 12 ou mais anos de estudo entre 2016-2018 (Tendência 2). A sífilis terciária em gestantes aumentou 99,9% entre 2005-2011 (Tendência 1; Tabela 1).

Foram registrados 2.276 casos de SC em menores de um ano de idade. Predominaram os casos em crianças com menos de 7 dias (96,2%), com diagnóstico final de SC recente (94,6%), cuja mãe apresentava entre 20 e 29 anos (54,4%). Em sua maioria, cursaram da 5ª a 8ª série incompleta (28,6%), cor parda (87,3%), com realização do pré-natal (87,1%) e que tiveram o diagnóstico da sífilis materna durante o pré-natal (44,9%). Analisando o tratamento, 58,2% tiveram tratamento inadequado e 70,8% não tiveram o parceiro tratado (Tabela 2).

Tabela 2 – Características sociodemográficas, clínicas e tratamento de menores de um ano de idade com sífilis congênita residentes no estado do Tocantins, Brasil, 2008 a 2018.

Variáveis	N (2.276)	% ^a
Idade da Criança		
Menos de 7 dias	2.198	96,2
7 a 27 dias	36	1,6
28 a 364 dias	42	1,8
1 ano	2	0,1
2 a 4 anos	3	0,1
5 a 12 anos	2	0,1
Ignorado	3	0,1
Diagnóstico Final		
Sífilis congênita recente	2.162	94,6
Sífilis congênita tardia	14	0,6
Aborto por sífilis	60	2,6
Natimorto por sífilis	50	2,2
Faixa Etária da Mãe		
10 a 14 anos	29	1,3
15 a 19 anos	570	24,9
20 a 29 anos	1.243	54,4
30 a 39 anos	389	17
40 anos ou mais	33	1,4
Ignorado	22	1,0
Escolaridade da Mãe		
Analfabeta	27	1,2
1ª a 4ª série incompleta	244	10,7
4ª série completa	86	3,8
5ª a 8ª série incompleta	653	28,6
Fundamental Completo	189	8,3

Médio Incompleto	382	16,7
Médio Completo	407	17,8
Superior Incompleto	23	1,0
Superior Completo	48	2,1
Não se aplica	11	0,5
Ignorado	216	9,4
Raça ou Cor da Mãe		
Branca	135	7,4
Preta	67	3,7
Amarela	5	0,3
Parda	1.595	87,3
Indígena	19	1,0
Ignorada	6	0,3
Realização de pré-natal		
Sim	1.991	87,1
Não	233	10,2
Ignorado	62	2,7
Momento do diagnóstico da sífilis materna		
Durante o pré-natal	1.027	44,9
No momento do parto/curetagem	713	31,2
Após o parto	133	5,8
Não realizado	23	1,0
Ignorado	390	17,1
Esquema de tratamento materno		
Adequado	214	9,4
Inadequado	1.331	58,2
Não Realizado	624	27,3
Ignorado	117	5,1
Parceiro tratado		
Sim	305	13,3
Não	1.619	70,8
Ignorado	362	15,8

^a Porcentagem.

No período de 2005 a 2018 a taxa de detecção de SC teve aumento significativo de 14,8%, e entre o período de 2008 a 2016 a variação percentual anual (APC) apresentou aumento 25,5% (Tendência 2; Tabela 3; Figura 2). Houve decréscimo significativo de 13,1% (Tendência 1) em mães com baixa escolaridade (0 a 4 anos).

Tabela 3 – Tendência dos indicadores de sífilis congênita (SC) segundo análise de regressão **Joinpoint** no estado do Tocantins, 2005 a 2018.

Indicador	Indicadores Sífilis Congênita										
	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Período total	
	Período	APC ^a	IC ^b	Período	APC ^a	IC ^b	Período	APC ^a	IC ^b	AAPC ^c	IC ^b
Taxa de detecção	2005-2008	-2,4	-	2008-2016	25,5	21,0	2016-2018	2,7	-	2005-2018	14,8
			35,1		*	a			13,1		*
			a			30,2			a		
			46,6						21,4		

Escolaridade de 0 a 4 anos	2005-2018	-	-17,0	-	-	-	-	-	-	-13,1*	-17,0 a 9,1
Escolaridade de 5 a 9 anos	2005-2014	5,0*	-4,4 a 15,4	2014-2018	-	21,2*	36,2 a 2,6	-	-	-	-3,8 a 4,0
Escolaridade 10 a 12 anos	2005-2016	7,1*	1,2 a 13,4	2016-2018	-38,0	-	66,3 a 14,4	-	-	-	-1,5 a 7,7
Mais de 12 anos de estudo	2005-2018	-5,6	-13,3 a 2,8	-	-	-	-	-	-	-5,6	-13,3 a 2,8
Pré-natal realizado	2005-2018	2,4	-1,4 a 6,3	-	-	-	-	-	-	2,4	-1,4 a 6,3
Pré-natal não realizado	2005-2015	26,0*	6,7 a 48,7	2015-2018	-28,0	-	48,6 a 0,9	-	-	-	10,7 a 25,7
Diagnóstico no pré-natal	2005-2010	177,6	-27,7 a 965,0	2010-2015	-9,5	-	23,6 a 7,3	2015-2018	27,7*	12,8 a 44,6	50,8* 1,3 a 124,6
Diagnóstico no parto/curetagem	2005-2018	0,3	-6,6 a 7,8	-	-	-	-	-	-	0,3	-6,6 a 7,8
Diagnóstico após o parto	2005-2018	6,5	-4,8 a 19,0	-	-	-	-	-	-	6,5	-4,8 a 19,0
Tratamento materno adequado	2005-2018	-18,9	-23,4 a 14,1	-	-	-	-	-	-	-18,9	-23,4 a 14,1
Tratamento materno inadequado	2005-2018	1,0	-1,4 a 3,6	-	-	-	-	-	-	1,0	-1,4 a 3,6
Tratamento materno não realizado	2005-2013	10,7*	2,2 a 20,0	2013-2018	-6,4	-	13,0 a 0,6	-	-	-	3,8 a 8,9
Tratamento do Parceiro realizado	2005-2018	0,1	-4,5 a 4,9	-	-	-	-	-	-	0,1	-4,5 a 4,9
Tratamento do parceiro não realizado	2005-2011	3,9	-1,9 a 10,1	2011-2018	-4,1*	-6,7	a - 1,5	-	-	-	-0,5 a 2,1
Tratamento do parceiro Ignorada	2005-2018	8,8	-0,4 a 18,9	-	-	-	-	-	-	8,8	-0,4 a 18,9

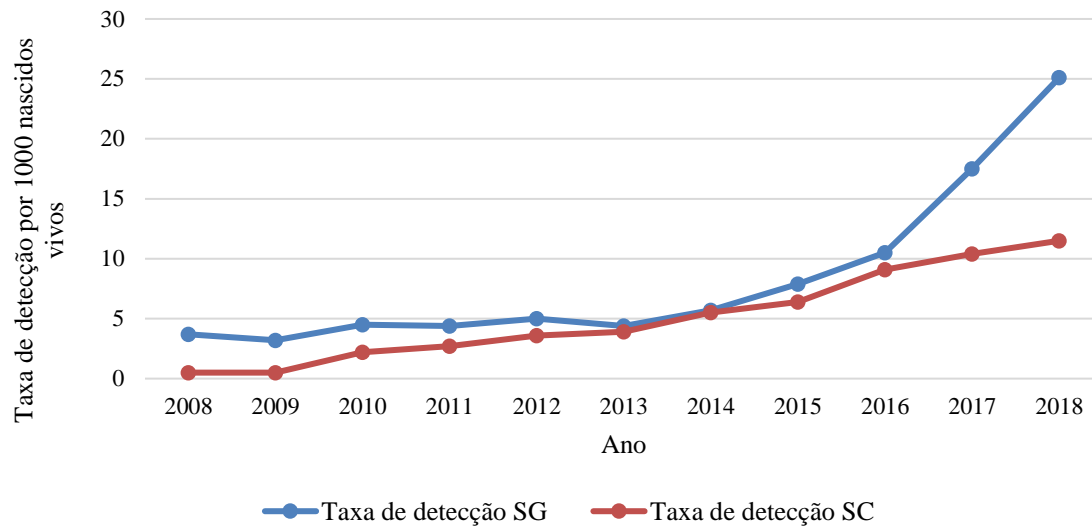
^a Variação percentual anual.

^b Intervalo de confiança de 95%.

^c Média da variação percentual anual.

* Significativamente diferente de 0 (p<0,005).

Figura 2 – Tendência da taxa de detecção de Sífilis gestacional (SG) e Sífilis Congênita (SC) no estado do Tocantins, Brasil, 2005 a 2018.



Entre 2014 e 2018 (Tendência 2) encontrou-se aumento significativa de 21,2% de SC em mães com 5 a 9 anos de estudo e com 10 a 12 anos de estudo, de 7,1% em mães com 10 a 12 anos de estudo entre 2005 e 2016 (Tendência 1). Entre 2005 e 2015, aumentou significativamente em 26% a SC em mães que não realizaram o pré-natal (Tendência 1). No período total (2005 a 2018) o diagnóstico no pré-natal subiu em 27,7% (Tendência 2) e de 50,8% (Tendência 3) no período total. A SC teve crescimento significativo de 10,7% devido tratamento materno não realizado entre 2005 e 2013 (Tendência 1). A queda no tratamento do parceiro de mães de crianças com SC entre 2011 e 2018 foi de -4,1% (Tendência 2; Tabela 3; Figura 2).

4 DISCUSSÃO

É fato que a sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, afeta a vida de milhares de mulheres e crianças em todo o mundo com repercussões nas esferas sociais, econômicas e da saúde². Os resultados desse estudo trazem evidências de que a SG e a SC representam um grave problema de saúde pública no TO devido à sua magnitude e transcendência. Esses resultados podem ser reflexos de falhas da assistência pré-natal agregadas à vulnerabilidade social e reportam a necessidade de fortalecimento da vigilância epidemiológica estadual. Para isso, é crucial o treinamento de profissionais da atenção primária à saúde para o adequado manejo da infecção e de políticas públicas robustas que garantam a disponibilidade do tratamento adequado durante o pré-natal.

O aumento significativo da incidência de SG no TO, sobretudo a partir de 2014, indica a proliferação de IST's, conforme observado em todo o mundo^{3, 5, 6}. No estado, a SG foi diagnosticada predominantemente em mulheres jovens, de cor parda, no 3º trimestre de gestação, apresentando sífilis primária e sendo tratada com penicilina. Na análise de tendência temporal por regressão joinpoint, a taxa de detecção de SG apresentou aumento significativo de 4,8% no período 2005-2014 (Tendência 1) e de 47,8% no período de 2014-2018 (Tendência 2). A SG teve um incremento significativo de 135,4% em mulheres com 0 a 4 anos de estudo entre 2005 e 2010 e de 314,7% em gestantes com 12 ou mais anos de estudo entre 2016-2018 (Tendência 2). A sífilis terciária em gestantes aumentou 99,9% entre 2005-2011 (Tendência 1).

O aumento do diagnóstico SG em 9,8% no 1º trimestre de gestação e 46,4% no 2º, bem como uma alta de 26,4% na realização do tratamento incorreto no período de 2005 a 2018, podem ser reflexo de falha na assistência pré-natal, vulnerabilidade social e/ou indisponibilidade de tratamento de primeira escolha e de curta duração. É fato que a SG não tratada é uma das principais causas de morbimortalidade, resultando em mortes e natimortos fetais, bebês prematuros ou com baixo peso, morte neonatal e infecções por sífilis em bebês. Além disso, a SG leva a um aumento no risco de transmissão de mãe para filho do vírus HIV⁶.

Neste estudo, o incremento significativo no diagnóstico da SG no 3º trimestre (36,5%) corrobora a literatura¹⁵, mas essa realidade é diferente em Palmas, capital do TO, onde grande parte das gestantes é diagnosticada no 1º trimestre^{16, 17}. Ressalte-se aqui que a maioria dos municípios tocantinenses (>90%) apresenta menos de 20 mil habitantes, elevada rotatividade de médicos da atenção primária à saúde e elevada vulnerabilidade social. Outra explicação é que a renda média per capita nos domicílios de municípios mais populosos do estado é duas vezes maior ao observado em municípios de pequeno porte. Isso favorece uma atenção à saúde mais integral e adequada às pessoas¹⁸, o que repercutiria no diferente contexto dos resultados do diagnóstico oportuno da SG na capital e aos municípios do interior do estado.

Considerando o aumento significativo de 9,8% e 46,4% no diagnóstico de SG no TO no 1º e 2º trimestres da gestação, respectivamente, e a redução em 15,2% no diagnóstico de SG no 3º trimestre entre 2010 e 2015, há indicativos de possíveis melhorias no acesso e/ou qualidade da atenção ao pré-natal. É reconhecido que, muitas vezes, o acesso ao pré-natal no início da gestação, que favorece o diagnóstico prévio da doença, é prejudicado pela dificuldade do diagnóstico da gravidez, por características pessoais e por

impedimentos no alcance do cuidado¹⁹. Acrescenta-se ao diagnóstico tardio de sífilis no pré-natal, a demora no retorno dos resultados de VDRL, impossibilitando, durante o pré-natal, a disponibilização do resultado deste exame, que, apesar de ser um exame simples e barato, requer logística para execução²⁰. Não se pode negar que o diagnóstico precoce da SG apontou uma melhora nos últimos cinco anos no estado, pois houve um crescimento significativo para o diagnóstico da sífilis primária (50,9%) e secundária (37,5%). Constatado pela regressão joinpoint, no passado mais remoto (2005 a 2011) o diagnóstico tardio teve um incremento significativo de 99,9% no estado.

Por outro lado, o crescimento significativo de 3,4% no diagnóstico em gestantes entre 15 e 19 anos e redução de 9,0% em gestantes com 40 anos ou mais no período total do estudo (2005 a 2018) corroboram com resultados de pesquisas recentes as quais evidenciam que mulheres mais jovens estão entre as mais acometidas pela SG^{15, 16, 21, 22}. Essa ocorrência de SG em mulheres jovens foi explicada em um estudo realizado no Nordeste o qual relatou que a maioria das parturientes tiveram sua primeira relação sexual com menos de 15 anos de idade e todas as mulheres com VDRL positivo iniciaram suas atividades sexuais quando tinham 19 anos ou menos. Esse fator aponta que o início precoce da atividade sexual contribui para a exposição às ISTs e, conseqüentemente, seu crescimento. Com isso, é necessário melhorar os serviços de saúde, a fim de expandir e priorizar o acesso pela população jovem. O estudo reforça ainda que a política de saúde para adolescentes precisa ser fortalecida e executada com ações contra ISTs e gravidez precoce, marcadores de vulnerabilidade nessa faixa etária²³. Ainda, o crescimento de sífilis em gestantes adolescentes pode estar relacionado ao comportamento de risco cada vez mais intenso desse grupo, pois há evidências que apontam a iniciação sexual cada vez mais precoce, uso irregular e/ou pouco frequente de preservativos, múltiplos parceiros sexuais e ainda sentimentos de onipotência alinhados à vulnerabilidade social e ausência de implementação de políticas públicas de educação e saúde aumentam o acometimento de SG nessa faixa etária²³.

Surpreendentemente, a SG apresentou um incremento significativo entre 2005 e 2010 tanto para gestantes com baixa escolaridade (134,4%) quanto para aquelas com elevada escolaridade (314,7%). Embora a ocorrência da SG ainda seja maior entre gestantes com baixos níveis de instrução²¹, o acentuado crescimento de registros de SG em gestantes com maior grau de ensino sugere um crescimento de práticas sexuais desprotegidas. Isso ocasiona impacto na expansão da SG, assim como outras IST's, além de repercutir na dificuldade de interrupção da cadeia de transmissão da doença. Isso é,

muitas vezes, reflexo da baixa percepção de mulheres casadas à vulnerabilidade²⁴. Adicionalmente, a baixa escolaridade, a raça/cor parda, e atividade não remuneradas são perfis predominantes em gestantes com sífilis, e essas evidências foram encontradas em outros cenários^{2, 15}.

No tocante ao tratamento, a prescrição de penicilina foi mais comum (93,5%), assim como ocorre em outras localidades^{2, 15, 16, 21}. O que chama a atenção é o crescimento significativo de 26,4% do tratamento inadequado no período de 2005 a 2018. Esse, sem dúvidas, consiste no principal gargalo e melhor explicação para o crescimento na ocorrência da SC, pois a falta de tratamento ou mesmo sua inadequação pode levar a evolução para sífilis latente, permanecendo com níveis baixos de anticorpos durante vários anos. Diante disso, baixas titulações para sífilis em gestantes devem ser analisadas com atenção, e não podem ser consideradas cicatrizes sorológicas antes da realização de uma boa investigação²².

A sífilis congênita é considerada um evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal, já que pode ser evitada por meio da realização de ações de saúde eficazes²⁵. No TO, essa doença foi diagnosticada principalmente em crianças com menos de 7 dias de vida (96,2%) e classificada como SC recente (94,6%), assim como relatado em outros estudos^{2, 7, 15, 26}. Além disso, grande parte das mães de filhos que apresentaram SC é mais jovem (entre 20 a 29 anos – 54,4%) e de cor parda (87,3%) – estando em concordância com a esfera nacional e com a maior parte das pesquisas locais^{7, 15, 26, 27, 28}.

Quanto à escolaridade, na série histórica de 2005 a 2018, a maioria das mães de filhos diagnosticados com SC no TO (28,6%) possuíam da 5ª a 8ª série incompleta – ou seja, de 5 a 9 anos de estudo – ocorrendo uma redução de 13,1% da notificação daquelas com 0 a 4 anos de estudo. Houve, inclusive, entre 2014 e 2018, uma queda significativa de 21,2% no diagnóstico de SC cujas mães possuíam de 5 a 9 anos de escolaridade. No âmbito nacional em 2018 e na maior parte das pesquisas locais, a baixa escolaridade das mães também teve maior prevalência^{7, 26, 27, 28}. Entretanto, entre 2005 e 2016, foi observada neste trabalho uma acentuação significativa de 7,1% no diagnóstico de SC cujas mães tinham 10 a 12 anos de estudo, corroborando o crescimento de práticas sexuais desprotegidas mesmo entre gestantes com mais instruções.

A ocorrência de SC foi frequente em mulheres que realizaram o pré-natal (87,1%), assim como foi constatado para o Brasil em 2018 (81,8%)⁷. No entanto, entre os anos de 2005 e 2015, houve uma elevação significativa de 26,0% do diagnóstico de SC cujas mães não fizeram o pré-natal. De fato, a maioria dos estudos locais demonstra que grande parte

delas não fizeram o pré-natal ou o fizeram precariamente – isto é, frequentaram poucas consultas^{17, 27, 28} – o que pode ser reflexo da fragilidade da vigilância e efetividade da assistência pré-natal.

Outro resultado impactante é o fato de apenas 44,9% das mães terem recebido o diagnóstico da sífilis durante o pré-natal. Mais surpreendente ainda foi o crescimento significativo de 27,7% nessa prevalência entre 2015 e 2018. Isso corrobora o diagnóstico tardio da doença no TO. Apesar desses dados serem inferiores ao panorama nacional (57,6%)⁷, é preocupante esse crescimento recente e acentuado em um território com boa cobertura por ESF. Como já discutido aqui, a ocorrência da SC está na maioria dos casos relacionada à baixa qualidade de assistência do pré-natal, o qual falhou no diagnóstico precoce da doença, considerando que maior parte ocorre de forma tardia²². Apesar da melhora nos indicadores de cobertura de pré-natal no país, a realização de um mínimo de seis consultas de pré-natal não tem sido suficiente para garantir assistência de qualidade²⁰. É interessante considerar a importância da qualidade da assistência pré-natal no diagnóstico precoce da sífilis nas gestantes e destacar as consequências do tratamento inadequado sobre a morbimortalidade das crianças¹.

Adicionalmente, 58,2% das mães com filhos diagnosticados com SC no TO foram tratadas inadequadamente e 70,8% delas não tiveram o parceiro tratado. Ainda, a não realização do tratamento aumentou significativamente em 10,7% entre 2005 e 2013, e o não tratamento dos parceiros reduziu em 4,1%, de 2011 a 2018. Vários cenários no Brasil também reportam a elevada frequência da realização de tratamento incorreto e da ausência de tratamento dos parceiros^{16, 22, 26, 28}. O não tratamento dos parceiros sexuais representa um problema grave, pois está associado ao óbito perinatal e neonatal²², sendo que o risco para SC aumenta 5 vezes quando parceiros estão infectados²⁹. Por outro, evidências apontam que algumas gestantes se infectam tardiamente na gestação, independentemente do tratamento do parceiro²⁵. É fato que a não realização do tratamento correto de gestantes e parceiros indica o ponto chave para os eventos de SC, consistindo numa realidade precária da saúde pública. A situação epidemiológica da sífilis no Brasil remete à necessidade da inclusão do parceiro sexual no pré-natal, como estratégia de melhoria da cobertura de testagem e tratamento adequado.

Outro fator importante é que o desabastecimento da penicilina chegou a atingir 61% dos estados brasileiros, sendo que no caso da penicilina cristalina atingiu 100% dos estados em março de 2016 e isso, certamente, afetou a adesão ao tratamento adequado da sífilis. Isso é explicado pela condição de o tratamento alternativo para a sífilis, com

doxiciclina ou ceftriaxona, ser prolongado, caro e menos eficaz quando comparado ao uso da penicilina³⁰. Ressalte-se aqui que o desabastecimento da penicilina é a explicação mais consistente para o impulsionamento em 314,5% da ocorrência de SG em mulheres com 12 ou mais anos de estudo e de 135,4% naquelas de 0 a 4 anos de estudo.

As limitações do estudo estão relacionadas à análise de dados secundários, o que pode estar sujeito às falhas de preenchimento e/ou incompletude das informações, além da falta de informações que podem ser importantes para as análises de interesse, no estado do TO. Porém, diante da carência de estudos que analisem dados epidemiológicos da sífilis no TO, os resultados aqui apresentados são relevantes para o subsídio de ações e na tomada de decisão dos órgãos públicos estaduais e municipais na concepção de políticas públicas considerando a realidade local.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, no estado do TO não há estudos voltados para um melhor entendimento do comportamento da sífilis, embora seja uma área epidêmica. Os resultados desse estudo trazem evidências de que a sífilis gestacional e a sífilis congênita representam um grave problema de saúde pública no Tocantins devido à sua magnitude e transcendência.

As evidências mostram que a epidemia da sífilis em gestantes no estado foi influenciada pelo crescimento significativo do não tratamento das gestantes. A tendência crescente do diagnóstico de gestantes com sífilis no pré-natal e queda significativa no tratamento da mãe influenciaram no aumento significativo na taxa de detecção da sífilis congênita. O aumento significativo da detecção de sífilis em gestantes jovens reportou a exposição desse grupo aos possíveis comportamentos de risco. A intrigante contradição de maior crescimento de sífilis em gestantes de maior escolaridade, presume a não adesão ao tratamento alternativo de forma adequada e isso também se aplica ao crescimento de sífilis em gestantes de baixa escolaridade.

Os dados encontrados podem ser reflexos de falhas da assistência pré-natal, vulnerabilidade social e reporta a necessidade de fortalecimento da vigilância epidemiológica estadual, com treinamento de profissionais da atenção primária à saúde para o adequado manejo da infecção e de políticas públicas robustas que garantam a disponibilidade do tratamento adequado durante o pré-natal.

REFERÊNCIAS

- ¹ Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11 (9): 684-91.
- ² Dantas DRG, Barros HST, Maia-Filho LFS, Paranhos LDC, Calú MEC, Vilarim NT, et al. Prevalence of gestational and congenital syphilis in Brazil in the last 15 years. *J Infect Dis Preve Med.* 2018; 6 (3).
- ³ Wang Y, Wu M, Gong X, Zhao L, Zhao J, Zhu C, et al. Risk Factors for congenital syphilis transmitted from mother to infant - Suzhou, China, 2011-2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68 (10): 247-50.
- ⁴ Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. *Cad Saúde Pública.* 2013, 29 (6): 1109-20.
- ⁵ OMS (Organização Mundial da Saúde). Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva; 2016. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>
- ⁶ OMS (Organização Mundial da Saúde). Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
- ⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sífilis 2019. *Boletim Epidemiológico.* Brasília, DF; 2019. Número especial.
- ⁸ Tocantins. Secretaria de Estado de Saúde. Comissão Intergestores Bipartite. Resolução CIB n.º 161/2012 de 29 de agosto de 2012. Dispõe sobre a conformação das novas regiões de saúde do estado do Tocantins e as ações e serviços mínimos a serem ofertados nesses territórios. [acesso em 10 mai 2020]. Disponível em: <http://central3.to.gov.br/arquivo/244723/>
- ⁹ IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Cidades e Estados. Tocantins [internet]. 2019 [acesso em 10 mai 2020]. Disponível em: <http://ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>
- ¹⁰ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cobertura da Atenção Básica [internet]. 2020 [acesso em 08 jul 2020]. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>.
- ¹¹ Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Indicadores e Dados Básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros [internet]. 2020 [acesso em 10 fev 2020]. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/>.

- ¹² Paz LC, Pereira GF, Pinto VM, Medeiros MGPF, Matida LH, Saraceni V, et al. Nova definição de casos de sífilis congênita para fins de vigilância epidemiológica no Brasil, 2004. *Rev Bras Enferm.* 2005; 58 (4): 486-7.
- ¹³ Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with application to cancer rates. *Stat Med.* 2000; 19 (3): 335-51.
- ¹⁴ Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in the in-trend analysis. *Stat Med.* 2009; 28 (29): 3670-82.
- ¹⁵ Conceição HN, Câmara JT, Pereira BM. Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. *Saúde Debate.* 2019; 43 (123): 1145-58.
- ¹⁶ Silva GM, Pesce GB, Martins DC, Prado CM, Fernandes CAM. Sífilis na gestante e congênita: perfil epidemiológico e prevalência. *Enferm Glob.* 2020; 19 (57): 107-50.
- ¹⁷ Soares LG, Zarpellon B, Soares LG, Baratieri T, Lentsck MH, Mazza VA. Sífilis gestacional e congênita: características maternas, neonatais e desfecho dos casos. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2017; 17 (4): 781-9.
- ¹⁸ Monteiro LD, Mota RMS, Martins-Melo FR, Alencar CH, Heukelbach J. Determinantes sociais da hanseníase em um estado hiperendêmico da região Norte do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51: 70.
- ¹⁹ Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN, Theme-Filha MM, Costa JV, et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2014; 30 (Suppl 1): S85-100.
- ²⁰ Campos ALA, Araújo MAL, Melo SP, Gonçalves MLC. Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. *Cad Saúde Pública.* 2010; 26 (9): 1747-55.
- ²¹ Benzaken AS, Pereira GFM, Cunha ARC, Souza FMA, Saraceni V. Adequacy of prenatal care, diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy: a study with open data from Brazilian state capitals. *Cad Saúde Pública.* 2020; 36 (1): e00057219.
- ²² 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. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2018; 23 (2): 563-74.
- ²³ Araújo MAL, Freitas SCR, Moura HJ, Gondim APS, Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. *BMC Public Health.* 2013; 13: 206.
- ²⁴ Pinto VM, Basso CR, Barros CRS, Gutierrez EB. Fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis: inquérito populacional no município de São Paulo, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2018; 3 (7): 2423-32.
- ²⁵ Domingues RMSM, Saraceni V, Hartz ZMA, Leal MC. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. *Rev Saúde Pública.* 2013; 47 (1): 147-57.

- ²⁶ Almeida KT, Santos NA, Costa AKAN, Santos MR, Menezes AMF, Alves KAN. Perfil epidemiológico de sífilis congênita en una microrregión en el interior del estado de Bahia (2007-2017). *Enferm Glob*. 2019; 18 (56): 198-208.
- ²⁷ Domingues RMSM, Leal MC. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo nascer no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2016; 32 (6): e00082415.
- ²⁸ Heringer ALS, Kawa H, Fonseca SC, Brignol SMS, Zarpellon LA, Reis AC. Desigualdades na tendência da sífilis congênita no município de Niterói, Brasil, 2007 a 2016. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e3.
- ²⁹ Qin JB, Feng TJ, Yang TB, Hong FC, Lan LN, Zhang CL. Maternal and paternal factors associated with congenital syphilis in Shenzhen, China: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33 (2): 221–32.
- ³⁰ ABRADILAN (Associação Brasileira de Distribuição e Logística de Produtos Farmacêuticos). Principal remédio em falta. 2020 [acesso em 5 jul 2020]. Disponível em: http://www.abradilan.com.br/index.php?m=noticiaFE&id_noticia=3217.