



Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Centro Biomédico  
Instituto de Medicina Social

Rachel Sarneiro Araujo

**A crise do desabastecimento da penicilina benzatina e o impacto na sífilis  
congênita: um estudo ecológico no município do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2019

Rachel Sarneiro Araujo

**A crise do desabastecimento da penicilina benzatina e o impacto na sífilis  
congênita: um estudo ecológico no município do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

A663 Araújo, Rachel Sarneiro

A crise do desabastecimento da penicilina benzatina e o impacto na sífilis congênita: um estudo ecológico no município do Rio de Janeiro / Rachel Sarneiro Araújo – 2019.

104 f.

Orientador: José Ueleres Braga

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Sífilis – Transmissão – Teses. 2. Sífilis congênita – Epidemiologia – Teses. 3. Penicilina G Benzatina – Provisão e distribuição – Teses. 4. Gestantes – Teses. 5. Saúde pública – Teses. 6. Estudos ecológicos – Teses. 7. Rio de Janeiro (RJ) – Teses. I. Braga, José Ueleres. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.972-055.26:577.182.22(815.3)

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Rachel Sarneiro Araujo

**A crise do desabastecimento da penicilina benzatina e o impacto na sífilis  
congênita: um estudo ecológico no município do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada, como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre no Programa de  
Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de  
concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 26 de abril de 2019.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Washington Leite Junger  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Enirtes Caetano Prates Melo  
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha mãe Silvana Sarmeyro Araujo por ter me ensinado o caminho da educação, por estar ao meu lado em todos os momentos e por sempre acreditar no meu potencial.

Dedico também ao meu marido Ernani Vasconcellos Emiliano dos Santos pelo amor, paciência nos momentos difíceis, dedicação ao nosso casamento e por sempre me motivar, mesmo quando eu pensei em desistir.

À minha avó Maria Glória Andrade Sarmeyro por todo amor, dedicação e ensinamento proporcionado desde o nascimento.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pelo milagre da vida e do renascer a cada dia.

À minha família que sempre investiu nos meus estudos, acreditou no meu potencial e sempre me fortaleceu.

Aos meus professores por toda dedicação, em especial ao Prof. Dr. José Ueleres Braga que foi incansável em me orientar e amadurecer meus conhecimentos. Agradeço também ao Mestre Renato Barreiro por ter sido pai em momentos muito difíceis.

Aos meus amigos da Prefeitura do Rio de Janeiro e do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro pela compreensão nos momentos em que não pude estar presente ou oferecer o melhor de mim.

Aos meus amigos do mestrado que foram parceiros incansáveis desde o início, fortalecendo a cada dia a nossa irmandade, em especial à amiga Luciane Stochero que foi um anjo não só na minha vida, como de vários amigos de classe.

Enfim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu concluísse este trabalho tão importante para mim.

## RESUMO

ARAÚJO, Rachel Sarneiro. **A crise do desabastecimento da penicilina benzatina e o impacto na sífilis congênita**: um estudo ecológico no município do Rio de Janeiro. 2019. 104 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2019.

O objeto de estudo é a crise do desabastecimento da penicilina benzatina (PB) e o impacto na sífilis congênita (SC) por um estudo ecológico no Município do Rio de Janeiro. Os objetivos são (i) descrever a evolução temporal do desabastecimento da PB, da incidência de (SC) e do aumento significativo da sua incidência no município no período de 2013-2017; (ii) estudar a relação entre o desabastecimento da PB e o aumento significativo da incidência de SC. Trata-se de um estudo ecológico do tipo misto (múltiplos grupos e temporal) baseado em dados secundários de notificação de SC e sífilis gestacional (SG), de dispensação de PB e dados demográficos das populações residentes nos bairros do município do Rio de Janeiro. As unidades de estudo foram bairro (geográfica) e trimestre (temporal) dos anos estudados. A população de estudo foi constituída por todos os casos de SC notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do município do Rio de Janeiro, por local de residência (bairro) no município do Rio de Janeiro. O período de estudo considerou a necessidade de contemplar o expressivo desabastecimento de PB nas unidades de saúde. Sabe-se que em 2014, o desabastecimento se iniciou devido a problemas de ordem regulatório-sanitária, uma crise impedindo a plena atividade produtora de penicilina no mercado brasileiro. Somente em 2016 havia indícios que a situação havia sido regularizada. A exposição do estudo foi o nível de abastecimento de PB nas unidades básicas de saúde calculada pela razão entre o número de doses dispensadas e o número de doses necessárias de acordo com dados de notificação de sífilis gestacional do SINAN. O principal desfecho foi o aumento significativo da incidência de SC, mas também foi considerada a taxa de incidência da população de cada bairro. O modelo teórico contemplou a dimensão sociodemográfica (estrutura etária, sexo, mulheres chefes de família, escolaridade), a dimensão econômica (pobreza, desemprego, gini de renda), dimensão geográfica (aglomeração, homicídio) e assistência pré-natal (número de consultas, parceiros tratados e exames realizados). Para a análise de dados foi usado o modelo de regressão binomial negativo inflado de zero para variável desfecho incremento significativo da incidência de SC (> 200% em relação ao trimestre anterior) e o nível abastecimento de PB para unidades de saúde de cada bairro-trimestre/ano de 2013-2017. As variáveis consideradas no ajuste foram aquelas dimensões citadas. Os resultados indicam que (a) o desabastecimento de PB no período estudado teve distribuição heterogênea no espaço e tempo; (b) incremento da incidência de SC também distribuído heterogeneamente no tempo e espaço e (c) relação entre o desabastecimento de PB e incremento de incidência de SC, considerando a influencia dos fatores descritos no modelo teórico. Concluiu-se que o abastecimento influenciou no aumento da incidência dessa doença no Rio de Janeiro nos anos de estudo.

Palavras-chave: Sífilis. Sífilis Congênita. Penicilina G Benzatina. Saúde Pública. Cuidado Pré-Natal.

## ABSTRACT

ARAÚJO, Rachel Sarneiro. **The crisis of the shortage of benzathine penicillin supply and its impact on congenital syphilis: an ecological study in the city of Rio de Janeiro.** 2019. 104f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

The object of study is the crisis of the shortage of benzathine penicillin (BP) supply and the impact on congenital syphilis by an ecological study in the city of Rio de Janeiro. The goals are to (i) describe the temporal evolution of benzathine penicillin supply shortage, the incidence of congenital syphilis (CS) and the significant increase in its incidence in the municipality in the 2013-2017 period; (ii) to study the relation between the shortage of benzathine penicillin and the significant increase in the incidence of CS. This is a mixed-type (multiple groups and temporal) ecological study based on secondary data on CS and gestational syphilis (GS), benzathine penicillin dispensation, and demographic data of populations living in the neighborhoods of Rio de Janeiro. The units of study were neighborhood (geographical) and quarter (temporal) of the studied years. The study population consisted of all cases of SC reported by the Notification Aggravation Information System (SINAN) of the city of Rio de Janeiro, by place of residence (neighborhood) in the city of Rio de Janeiro. The study period considered the need to contemplate the expressive shortage of BP in the health units. It is known that in 2014, the shortage began due to regulatory-sanitary problems, a crisis that prevented the full production of penicillin in the Brazilian market. Only in 2016 were there indications that the situation had been regularized. The study's exposure was the level of BP supply in the basic health units calculated by the ratio between the number of doses dispensed and the number of doses required according to SINAN's gestational syphilis notification data. The main outcome was a significant increase in the incidence of CS, but the incidence rate of each neighborhood population was also considered. The theoretical model included the socio-demographic dimension (age structure, sex, female heads of household, schooling), economic dimension (poverty, unemployment, income gini index), geographic dimension (agglomeration, homicide) and prenatal care (amount of appointments, partners treated and examinations performed). For the data analysis it was used the negative binomial regression model inflated from zero to variable outcome significant increase of the incidence of SC (over 200% comparing the previous quarter) and the BP supply level per health units of each neighborhood-quarter each year between 2013-2017. The variables considered in the adjustment were those dimensions mentioned. The results indicate that (a) the shortage of BP in the studied period had heterogeneous distribution in space and time; (b) increase in the incidence of CS was also distributed heterogeneously in time and space, and (c) a relation between BP shortages and increased CS incidence, considering the influence of the factors described in the theoretical model. The conclusion was that the supply influenced the increase of the incidence of this disease in Rio de Janeiro in the years of study.

Keywords: Syphilis. Congenital syphilis. Benzathine G Penicillin. Public health. Prenatal care.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desempenho dos testes laboratoriais associados a cada fase da sífilis não tratada.....	22
Figura 2 –	Chance de transmissão vertical da sífilis de acordo com o estágio da doença.....	25
Figura 3 –	Número de testes de sífilis realizados por gestantes usuárias do SUS, entre 2008 e 2014.....	28
Figura 4 –	Tratamento da sífilis congênita no período neonatal, de acordo com a situação clínico-laboratorial da mãe.....	32
Figura 5 –	Diagrama de seguimento do recém-nascido exposto a sífilis materna.....	33
Figura 6 –	Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2016.....	34
Figura 7 –	Número estimado e da taxa de incidência dos casos de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos no Brasil comparado a outras regiões da América, entre 2009 e 2015.....	35
Figura 8 –	Mapa dos bairros do Município do Rio de Janeiro.....	43
Figura 9 –	Modelo Teórico dos determinantes da incidência da Sífilis Congênita...	45
Figura 10 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 1.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	55
Figura 11 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	56
Figura 12 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	56
Figura 13 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	57
Figura 14 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	58
Figura 15 –	Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro. ....	59

Figura 16 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 4.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	60
Figura 17 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	61
Figura 18 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	61
Figura 19 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	62
Figura 20 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 1.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	63
Figura 21 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	64
Figura 22 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	65
Figura 23 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	66
Figura 24 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	67
Figura 25 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	68
Figura 26 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 4.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	69
Figura 27 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	70

Figura 28 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	71
Figura 29 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	72
Figura 30 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2013, Rio de Janeiro.....	73
Figura 31 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2014, Rio de Janeiro.....	74
Figura 32 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2015, Rio de Janeiro.....	75
Figura 33 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2016, Rio de Janeiro.....	76
Figura 34 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2017, Rio de Janeiro.....	76
Figura 35 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2013, Rio de Janeiro.....	78
Figura 36 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2014, Rio de Janeiro.....	78
Figura 37 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2015, Rio de Janeiro.....	79
Figura 38 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2016, Rio de Janeiro.....	80
Figura 39 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2017, Rio de Janeiro.....	80
Figura 40 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2013, Rio de Janeiro.....	81
Figura 41 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2014, Rio de Janeiro.....	82
Figura 42 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2015, Rio de Janeiro.....	82

Figura 43 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2016, Rio de Janeiro.....	83
Figura 44 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros do município do Rio de Janeiro – 2017..	83

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Situações que podem gerar resultados falso-positivos nos testes não-treponêmicos.....	21
Tabela 1 – Relação entre a ocorrência de sífilis congênita e o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017.....	85
Tabela 2 – Análise da dimensão sociodemográfica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017.....	86
Tabela 3 – Análise da dimensão econômica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017.....	87
Tabela 4 – Análise da dimensão assistência pré-natal e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017.....	87
Tabela 5 – Análise da dimensão geográfica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017.....	88
Tabela 6 – Modelos longitudinais bruto e ajustados entre o incremento significativo da incidência de sífilis congênita e o desabastecimento de penicilina benzatina, considerando todos os bairros trimestres-anos, Rio de Janeiro 2013-2017.....	89
Tabela 7 – Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....	100

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Área Programática
CAP	Coordenadoria Geral de Atenção Primária de Área Programática
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde no SUS
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EQL	<i>Electrochem luminescence</i>
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FTA Abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption</i>
G	Grama
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDS	Índice de Desenvolvimento Social
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IgG	Imunoglobulina G
IM	Intramuscular
ISP	Instituto de Segurança Pública
IST	Infeção Sexualmente Transmissível
IV	Intravenosa
MG	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PB	Penicilina Benzatina
PEA	População Economicamente Ativa
RN	Recém Nascido
RPR	<i>Rapid Test Reagin</i>
SC	Sífilis Congênita
SIH	Sistema de Informação Hospitalar

SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
TPHA	<i>Treponema Pallidum Hemagglutination Teste</i>
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
UF	Unidade Federativa
UI	Unidades Internacionais
USR	<i>Unheated Serum Reagin</i>
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i>
VO	Via Oral

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	17
1	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	18
1.1	<b>Histórico da Sífilis.....</b>	18
1.2	<b>Sífilis Adquirida.....</b>	19
1.3	<b>Sífilis na Gestante.....</b>	23
1.4	<b>Sífilis Congênita.....</b>	27
1.5	<b>Dados Epidemiológicos da Sífilis em Gestantes e da Sífilis Congênita no Brasil e no Rio de Janeiro (Estado e Município).....</b>	33
1.6	<b>Histórico da Penicilina.....</b>	36
1.7	<b>Crise do Desabastecimento da Penicilina no Mercado Brasileiro.....</b>	37
2	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	39
3	<b>OBJETIVOS.....</b>	40
3.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	40
3.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	40
4	<b>MÉTODOS.....</b>	41
4.1	<b>Desenho de Estudo.....</b>	41
4.2	<b>Fonte de Dados.....</b>	41
4.2.1	<u>População, Local e Período do Estudo.....</u>	42
4.3	<b>Modelo Teórico.....</b>	43
4.4	<b>Variáveis do Estudo.....</b>	46
4.4.1	<u>Abastecimento de Penicilina Benzatina.....</u>	46
4.4.1.1	Estimação do número de frascos de penicilina benzatina dispensados.....	46
4.4.1.2	Estimação do número de frascos de penicilina benzatina necessários.....	47
4.4.1.3	Cálculo do indicador de abastecimento da penicilina benzatina.....	48
4.4.2	<u>Variáveis de Desfecho.....</u>	49
4.4.2.1	Incidência de Sífilis Congênita.....	49
4.4.2.2	Aumento da Incidência da Sífilis Congênita.....	49
4.4.3	<u>Dimensões do modelo teórico.....</u>	50
4.4.3.1	Geográfica.....	50
4.4.3.2	Sociodemográfica.....	50



4.4.3.3	Econômica.....	51
4.4.3.4	Assistência Pré-Natal.....	52
4.4.3.5	Índice de Desenvolvimento Social.....	52
4.4.3.6	Índice de Desenvolvimento Humano.....	53
4.5	<b>Análise de Dados.....</b>	53
4.6	<b>Aspectos Éticos.....</b>	54
5	<b>RESULTADOS.....</b>	55
5.1	<b>Evolução temporal da incidência de Sífilis Congênita.....</b>	55
5.2	<b>O nível de abastecimento e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita.....</b>	62
5.3	<b>Distribuição espacial do nível de abastecimento de penicilina benzatina por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....</b>	72
5.4	<b>Distribuição espacial da incidência de sífilis congênita por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....</b>	77
5.5	<b>Distribuição espacial do incremento significativo da incidência de sífilis congênita por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....</b>	81
5.6	<b>Distribuição dos determinantes da incidência de sífilis congênita no Rio de Janeiro.....</b>	84
5.7	<b>Relação entre o desabastecimento da penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de Sífilis Congênita no Rio de Janeiro.....</b>	85
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	92
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	96
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	97
	<b>APÊNDICE - Tabela de Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro.....</b>	101

## INTRODUÇÃO

A sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, é uma infecção sexualmente transmissível (IST) de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. Quando não tratada durante a gestação, resulta em considerável proporção de mortes fetais e neonatais, com alta probabilidade de transmissão vertical, principalmente nas fases primária e secundária (Saraceni *et al.*, 2017).

A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é de 70% a 100% nas fases primárias e secundárias da doença, e de aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna, latente tardia e terciária (Paulo, 2016).

No ano de 2016, foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita – entre eles 185 óbitos, no Brasil. Quando observados os óbitos por sífilis congênita em menores de 1 ano de idade, sobressai a taxa de 18,1 óbitos/1000 nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro, representando 23,2% do total observado em todo o país (Brasil, 2017a).

De acordo com o relatório da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS) de 2016, o aumento da incidência da sífilis congênita é atribuído pelo aprimoramento do sistema de vigilância epidemiológica, ampliação da distribuição de testes rápidos, falta de penicilina e o fato de quase metade das unidades básicas de saúde não tratarem os pacientes, mas sim encaminhá-los para outros níveis de atendimento com subsequente perda do paciente durante o processo de encaminhamento (Paho, 2016).

Entre 2014 e 2016 as empresas farmacêuticas enfrentaram problemas de ordem regulatório-sanitária que dificultaram a plena atividade produtiva da penicilina, particularmente, quanto ao fornecedor de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e à renovação de seus registros sanitários na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa forma, a importação e a regularização do fornecimento de matéria-prima causaram impacto no abastecimento, dificultando o tratamento adequado dos casos diagnosticados.

Apesar dos estudos atuais apontarem os fatores que influenciam no aumento da incidência da sífilis congênita, não há evidências científicas que comprovem o possível impacto causado pelo desabastecimento da penicilina na sífilis congênita.

Pretende-se, portanto, através deste estudo responder a seguinte questão: A crise do desabastecimento da penicilina no tratamento da sífilis gestacional aumentou a incidência de sífilis congênita no município do Rio de Janeiro?

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Histórico da Sífilis

A história da origem da sífilis apresenta muitas controvérsias que percorrem há séculos entre a teoria do Novo Mundo e a teoria do Velho Mundo. A primeira foi descrita como uma doença endêmica das Américas e introduzida na Europa pelos marinheiros de Colombo. Já a teoria do Velho Mundo descreve que as treponematoses já existiam em terras europeias e eram causadas por único microorganismo, sofrendo variações ao longo do tempo e aumentando a virulência (Magalhães *et al.*, 2011).

De acordo com relatos históricos, a palavra “Sífilis” se originou do poema *Syphilis sive morbus gallicus* (1530), criado pelo poeta e médico Girolamo Fracastoro em Verona. No século XVI, Jean Fernelius, utilizou o termo *Lues Venérea* ou simplesmente *Lues* que significa praga venérea para descrever o fenômeno (Tampa *et al.*, 2014).

As infecções sexualmente transmissíveis foram vistas como doenças únicas por muitos séculos (Magalhães *et al.*, 2011). Somente em 1831, Philippe Ricord elaborou um estudo em que provava a diferenciação entre a gonorreia e a sífilis (Brasil, 2006b). A descrição do agente etiológico da sífilis foi realizada em 1905, pelos os pesquisadores alemães Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffmann, que a denominaram *Spirochaeta pallida* e posteriormente como *Treponema pallidum* (Brasil, 2006b; Tampa *et al.*, 2014).

O primeiro teste sorológico para o diagnóstico da sífilis foi desenvolvido em 1910 pelo bacteriologista alemão August Wasserman e em 1949, Nelson e Mayer elaboraram o primeiro teste específico de imobilização do *Treponema pallidum* (Tampa *et al.*, 2014). Sua descoberta possibilitou realizar o diagnóstico definitivo em pacientes com suspeita da doença, bem como auxiliou no monitoramento dos pacientes em tratamento.

Os tratamentos iniciais da sífilis foram com mercúrio, sais de bismuto e arsfenamina (Salvarsan), também conhecido como Composto 606 (Saraceni *et al.*, 2017). Contudo, a cura só foi possível com a descoberta da penicilina, em 1928, pelo bacteriólogo britânico Alexander Fleming, sendo sua eficácia demonstrada por John Mahoney, em 1943 (Tampa *et al.*, 2014). Após a II Guerra Mundial, com o uso da penicilina, houve um declínio expressivo da sífilis no Brasil e no mundo. No entanto, a total eliminação da doença nunca foi alcançada e, a partir da segunda metade do século passado, a sífilis e outras doenças venéreas emergiram como

problema de saúde pública de grande magnitude na maioria dos países ocidentais (Brasil, 2006b).

## 1.2 Sífilis Adquirida

A sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, é uma IST de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. Sua transmissão ocorre predominantemente por via sexual. Pode ser classificada pelo tempo de infecção como sífilis adquirida recente ou sífilis adquirida tardia; ou pela presença de manifestações clínicas como sífilis primária, secundária, latente, terciária e neurosífilis (Brasil, 2016; Saraceni *et al.*, 2017).

O *Treponema pallidum* caracteriza-se por ser um microorganismo espiralado, fino, que gira em torno do seu maior eixo e que faz movimentos característicos para frente e para trás, os quais facilitam a sua penetração nos tecidos do organismo hospedeiro. A motilidade, a habilidade de aderir às células e a quimiotaxia contribuem para a virulência desse patógeno, resultando em sua extrema capacidade de invasão, rápida fixação em superfícies celulares e penetração nas junções endoteliais e nos tecidos (Brasil, 2016b).

A infectividade da sífilis por transmissão sexual é maior (cerca de 60%) nos estágios iniciais (primária, secundária e latente recente), diminuindo gradualmente com o passar do tempo (latente tardia e terciária). Essa maior transmissibilidade explica-se pela intensa multiplicação do patógeno e pela riqueza de treponemas nas lesões, comuns na sífilis primária e secundária. A transmissão por transfusão de sangue ou derivados pode ocorrer, mas tornou-se rara, devido ao controle realizado pelos hemocentros (Brasil, 2015d).

Na sífilis primária ocorre um período de incubação com duração de 10 a 90 dias (média de três semanas). A primeira manifestação é caracterizada por uma erosão ou úlcera no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca ou outros locais do tegumento). É denominada “cancro duro” e é geralmente única, indolor, com base endurecida e fundo limpo, sendo rica em treponemas. Geralmente é acompanhada de linfadenopatia inguinal. Esse estágio pode durar de duas a seis semanas e desaparecer de forma espontânea, independentemente de tratamento (Brasil, 2015d).

Na sífilis secundária os sinais e sintomas surgem em média entre seis semanas e seis meses após a infecção e duram em média entre quatro e doze semanas. As lesões secundárias são ricas em treponemas. Podem ocorrer erupções cutâneas em forma de máculas (roséola) e/ou

pápulas, principalmente no tronco; lesões eritemato-escamosas palmo-plantares (essa localização sugere fortemente o diagnóstico de sífilis secundária); placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas; lesões pápulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano); alopecia e madarose, febre, mal-estar cefaleia, adinamia e linfadenopatia generalizada. Merece destaque o fato das lesões de pele do secundarismo não serem pruriginosas, o que auxilia o diagnóstico (Brasil, 2015d).

Vale ressaltar que nesse estágio, há presença significativa de resposta imune, com intensa produção de anticorpos contra o treponema. Os anticorpos circulantes resultam em maiores títulos nos testes não treponêmicos e também implicam resultado reagente nos testes treponêmicos (Brasil, 2015d).

O mesmo não ocorre na sífilis latente, onde não se observa sinais ou sintomas clínicos de sífilis, verificando-se porém, reatividade nos testes imunológicos que detectam anticorpos (Brasil, 2015d). Ela é denominada latente recente quando apresenta menos de um ano de infecção e latente tardia quando há mais de um ano de infecção (Brasil, 2015d).

Mais raramente ocorre a sífilis terciária (aproximadamente em 30% das infecções não tratadas), após um longo período de latência, podendo surgir entre dois e quarenta anos depois do início da infecção. Quando presente, a sífilis nesse estágio manifesta-se na forma de inflamação e destruição tecidual. É comum o acometimento do sistema nervoso central, cardiovascular, ósseo e cutâneo (Brasil, 2015d; c).

Na neurosífilis ocorre acometimento do sistema nervoso central (SNC), o que pode ser observado nas fases iniciais da infecção. Esse evento precoce ocorre por reação inflamatória na bainha de mielina, não havendo destruição anatômica das estruturas neurais. Estatisticamente, ocorre em 10% a 40% dos pacientes não tratados, na sua maioria de forma assintomática, só diagnosticada por sorologia do líquido (Brasil, 2015d).

O diagnóstico laboratorial da sífilis pode ser realizado por meio de várias técnicas, de acordo com a fase da infecção. A pesquisa do *T. pallidum* por microscopia de campo escuro pode ser realizada tanto nas lesões primárias quanto nas lesões secundárias de sífilis, e também na placenta, no cordão umbilical e nas lesões cutâneo-mucosas da criança, com sensibilidade de 74% a 86% e especificidade de até 97% (Brasil, 2015d; 2016b). A amostra utilizada é o exsudato seroso das lesões ativas. Vale ressaltar que a microscopia de campo escuro não é recomendada para material de lesões orais, pois a cavidade oral é frequentemente colonizada por outras espiroquetas que podem confundir o diagnóstico da sífilis. A detecção do treponema nas lesões de indivíduos com cancro duro pode ser anterior a soroconversão. Nesses casos, a

soroconversão deve ocorrer em poucos dias, e uma nova amostra deve ser coletada em cerca de 30 dias para a repetição do teste de detecção de anticorpos (Brasil, 2015d; 2016b).

Os testes imunológicos classificam-se em dois tipos: treponêmicos e não treponêmicos. Os testes não treponêmicos são qualitativos (resultados reagentes ou não reagentes) e quantitativos, ou seja, expressos em títulos (1:2, 1:4, 1:64, entre outros), que permite estimar a quantidade desses anticorpos presentes mediante a diluição seriada das amostras que tiveram resultados reagentes nos testes qualitativos. Essa informação é de fundamental importância para se estabelecer em que fase da infecção o diagnóstico está sendo realizado, e também para o acompanhamento da resposta ao tratamento, visto que, quando o tratamento é bem sucedido, os títulos dos exames quantitativos deverão diminuir (Brasil, 2015d; e; 2016b).

Existem quatro tipos de testes não treponêmicos que utilizam a metodologia de floculação. O VDRL (do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*), o RPR (do inglês *Rapid Test Reagin*), o USR (do inglês *Unheated Serum Reagin*) e o TRUST (do inglês *Toluidine Red Unheated Serum Test*), sendo os dois primeiros os mais utilizados (Brasil, 2015d; e; 2016b). Vale ressaltar que os anticorpos detectados nos testes de floculação, não são produzidos exclusivamente como consequência da sífilis, podendo gerar resultados falso-positivos. A seguir, o Quadro 1 ilustra as situações que podem gerar resultados falso-positivos nos testes não-treponêmicos.

Quadro 1 - Situações que podem gerar resultados falso-positivos nos testes não-treponêmicos

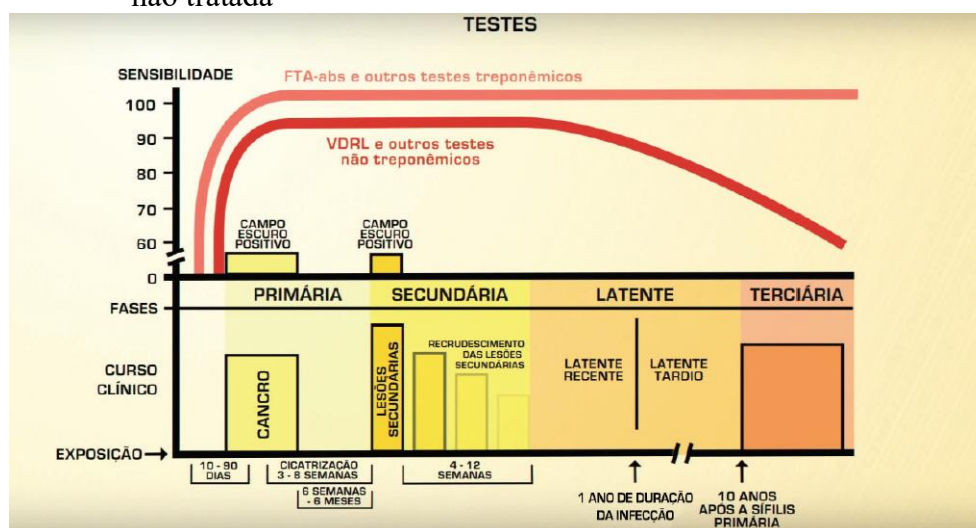
Situações que podem gerar resultados falso-positivos transitórios	Situações que podem gerar resultados falso-positivos permanentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algumas infecções;</li> <li>• Após vacinações;</li> <li>• Uso concomitante de medicamentos;</li> <li>• Após transfusões de hemoderivados;</li> <li>• Gravidez;</li> <li>• Em idosos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Portadores de lúpus eritematoso sistêmico;</li> <li>• Síndrome antifosfolípídica e outras colagenoses;</li> <li>• Hepatites virais crônica;</li> <li>• Usuários de drogas ilícitas injetáveis;</li> <li>• Hanseníase;</li> <li>• Malária;</li> <li>• Em idosos.</li> </ul>

Fonte: Manual técnico para diagnóstico da sífilis, *apud*, Diagnóstico de sífilis, Brasil, 2014b.

Os testes treponêmicos são qualitativos e específicos para a sífilis, pois detectam a presença de anticorpos antitreponêmicos, confirmando a infecção. Permanecem reagentes indefinidamente, mesmo após o tratamento, não sendo indicados para o monitoramento da

resposta ao tratamento. O TPHA (do inglês *T. Pallidum Hemagglutination Test*), o FTA-Abs (do inglês *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*), o EQL (do inglês *Electrochemiluminescence*), o ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e os testes rápidos (imunocromatográficos), são exemplos de testes treponêmicos (Brasil, 2015e; d; 2016b). O desempenho dos testes laboratoriais está associado a cada fase da sífilis não tratada, como demonstrado na Figura 1, a seguir.

Figura 1- Desempenho dos testes laboratoriais associados a cada fase da sífilis não tratada



Fonte: Manual técnico para diagnóstico da sífilis, *apud*, Manual de doenças sexualmente transmissíveis, Brasil, 2006.

Após estabelecer em que fase da infecção o diagnóstico foi realizado, o tratamento da sífilis é instituído, sendo o antibiótico um componente-chave dos programas de controle da doença. As diretrizes dos Centros de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos em 2010 para tratamento de infecções sexualmente transmissíveis e as diretrizes de manejo da sífilis no Reino Unido, recomendam a penicilina G como medicamento de primeira linha para todos os estágios da doença (Stamm, 2015).

Níveis de penicilina maiores do que 0,018 miligramas (mg) por litro são considerados suficientes e devem ser mantidos por pelo menos 7 a 10 dias na sífilis recente, e por duração mais longa na sífilis tardia. Sendo assim, a recomendação na sífilis primária, sífilis secundária e sífilis latente recente é de penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades internacionais (UI), por via intramuscular (IM), sendo 1,2 milhão de UI em cada glúteo, em dose única. Na sífilis latente tardia ou latente com duração ignorada e na sífilis terciária a recomendação é penicilina

G benzatina, 2,4 milhões de UI, IM, sendo 1,2 milhão de UI em cada glúteo, semanal, por três semanas, totalizando 7,2 milhões de UI (Brasil, 2015d; 2016).

O tratamento alternativo para pessoas alérgicas à penicilina com sífilis primária, sífilis secundária e sífilis latente recente é a doxiciclina 100 mg, via oral (VO), duas vezes por dia, por 15 dias (exceto em gestantes) ou ceftriaxona 1 grama (g), intravenosa (IV) ou IM, 1 vez ao dia, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes; pessoas com sífilis latente tardia ou latente com duração ignorada e na sífilis terciária a recomendação alternativa é doxiciclina 100 mg, via oral (VO), duas vezes por dia, por 30 dias (exceto em gestantes) ou ceftriaxona 1 grama (g), intravenosa (IV) ou IM, 1 vez ao dia, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes (Brasil, 2015d; 2016).

Vale ressaltar que na gestação como não há garantia que outros tratamentos consigam tratar a gestante e o feto, impõe-se dessensibilização e o tratamento com a penicilina benzatina. Os tratamentos não penicilínicos são inadequados e só devem ser considerados como opção nas contra-indicações absolutas ao uso da penicilina (Brasil, 2015d; Stamm, 2015).

Na neurosífilis a recomendação é penicilina cristalina, 18-24 milhões UI/dia, IV, administrada em doses 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias. Como tratamento alternativo recomenda-se a ceftriaxona 2g, IV ou IM, 1 vez ao dia, por 10 a 14 dias (Brasil, 2015d).

O controle de cura da sífilis deve ser realizado trimestralmente com teste sorológico não treponêmico até que os títulos se mantenham baixos e estáveis ou se tornem negativos e para neurosífilis deve ser feito exame do líquido cefalorraquidiano de 6 em 6 meses até normalização (Brasil, 2015c).

Conforme a Portaria Nº 3161, do Ministério da Saúde (MS), de dezembro de 2011, todas as unidades básicas de saúde devem ter disponíveis a penicilina G benzatina e outros insumos necessários para sua utilização (Brasil, 2011).

### 1.3 Sífilis na Gestante

A sífilis na gestação é um grave problema de saúde pública, responsável por altos índices de morbimortalidade intrauterina (Magalhães *et al.*, 2011). Esta infecção pode desencadear morte fetal precoce, natimorto, baixo peso ao nascer, parto prematuro, morte neonatal ou infecção no recém-nascido (Newman *et al.*, 2013).



Um estudo realizado sobre a estimativa global da sífilis na gravidez e seus efeitos adversos mostrou que, em 2008, havia 1.360.485 mulheres grávidas com provável infecção ativa de sífilis. O número estimado de gestantes infectadas por região foi de: 603.293 na Ásia (44,3%), 535.203 na África (39,3%), 106.500 nas Américas (7,8%), 53.825 (4,0%) no Pacífico, 40.062 no Mediterrâneo (3,0%) e 21,602 na Europa (1,6%). Segundo o estudo, na ausência de qualquer acompanhamento ou tratamento nos serviços de saúde, essas gestantes com provável sífilis ativa teriam tido 707.452 resultados adversos na gravidez, incluindo 285.702 natimortos ou óbitos fetais precoces, 122.444 óbitos neonatais, 81.629 prematuros ou com baixo peso e 217.678 recém-nascidos infectados (Newman *et al.*, 2013).

Estados e municípios, por meio das unidades integrantes de seu sistema de saúde, devem garantir atenção pré-natal e puerperal realizada em conformidade com os parâmetros estabelecidos, como: captação precoce das gestantes com realização da primeira consulta de pré-natal até 120 dias da gestação; realização de, no mínimo, seis consultas de pré-natal, sendo, preferencialmente, uma no primeiro trimestre, duas no segundo trimestre e três no terceiro trimestre de gestação; desenvolvimento de atividades com a gestante; exames laboratoriais; imunização antitetânica; avaliação do estado nutricional; prevenção e diagnóstico precoce do câncer de colo do útero e de mama; tratamento de intercorrências da gestação, dentre outras abordagens que asseguram o acompanhamento da gestante (Brasil, 2006c).

Entretanto, estudos nacionais de abrangência local tem demonstrado a existência de falhas na assistência pré-natal, tais como dificuldade no acesso, início tardio, número inadequado de consultas e realização incompleta dos procedimentos preconizados, afetando sua qualidade e efetividade (Viellas *et al.*, 2014).

Em 2005 a sífilis na gestante tornou-se um agravo de notificação compulsória (Brasil, 2005) e diante da necessidade de diminuir a subnotificação, em 2017 a definição de caso de sífilis em gestante foi revisada e publicada em uma nota informativa sendo ampliada, em que define-se que todos os casos de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal, parto e/ou puerpério devem ser notificados como sífilis em gestantes e não sífilis adquirida (Brasil, 2017b).

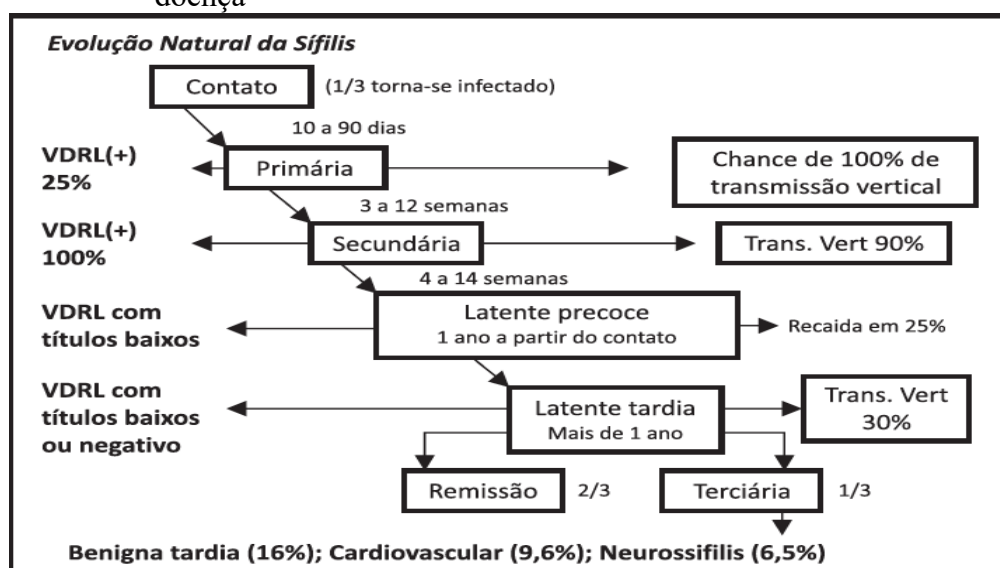
De acordo com SARACENI, a notificação compulsória de uma doença visa acumular dados suficientes para permitir uma análise que leve a intervenções para sua redução e/ou de suas consequências. No caso da notificação da sífilis em gestantes, o objetivo é reduzir sua incidência até conseguir a eliminação da sífilis congênita (Saraceni e Miranda, 2012).

Para fins de vigilância epidemiológica, os critérios para definição de casos de sífilis em gestantes incluem (Brasil, 2017a):

- Mulher assintomática para sífilis, que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério apresente pelo menos um teste reagente – treponêmicos e/ou não treponêmicos com qualquer titulação – e sem registro de tratamento prévio;
- Mulher sintomática para sífilis que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério apresente pelo menos um teste reagente – treponêmicos e/ou não treponêmicos com qualquer titulação;
- Mulher que durante o pré-natal, parto e/ou puerpério apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, independente de sintomatologia da sífilis e de tratamento prévio.

O estágio da sífilis na gestante e a duração da exposição fetal influenciam na probabilidade de infecção fetal, onde a transmissão é maior quando a mulher apresenta sífilis primária ou secundária durante a gestação, demonstrado na Figura 2 a seguir (Paulo, 2010; 2016). Sendo assim, a pesquisa de sífilis durante a gestação é obrigatória e a recomendação do Ministério da Saúde (MS) é a triagem sorológica para sífilis, de preferência por meio do teste rápido treponêmico, no primeiro e no terceiro trimestres de gestação e na ocasião da internação para o parto ou curetagem. Para as gestantes com resultado reagente, o controle do tratamento e da cura deve ser realizado através do VDRL (Saraceni *et al.*, 2017).

Figura 2 – Chance de transmissão vertical da sífilis de acordo com o estágio da doença



Fonte: Guia de Referências Técnicas e Programáticas para Ações do Plano de Eliminação da sífilis congênita.

De acordo com o boletim epidemiológico do MS publicado em 2017, ao avaliar a idade gestacional de detecção da sífilis em gestantes no Brasil, observou-se em 2016 que a maior

proporção de mulheres (37%) foi diagnosticada no primeiro trimestre. Em comparação ao ano anterior o estudo conclui que houve um aumento de 15,1%, demonstrando uma ampliação do diagnóstico precoce durante o pré-natal (Brasil, 2017a).

O diagnóstico e o tratamento da sífilis na gestação é semelhante ao da sífilis adquirida em adultos, porém apresenta algumas particularidades. A penicilina é a única droga treponemicida que atravessa a barreira placentária e, portanto, trata também o feto. Gestantes comprovadamente alérgicas à penicilina, após teste de sensibilidade, devem ser dessensibilizadas (em unidade hospitalar) e posteriormente tratadas com penicilina. Se esse procedimento não for possível, deverão ser tratadas com ceftriaxona 1g, IV ou IM, 1 vez ao dia, por 8 a 10 dias (Paulo, 2016). No entanto, para fins de definição de caso e abordagem terapêutica da sífilis, essa gestante não será considerada adequadamente tratada, sendo obrigatória a investigação e o tratamento adequado da criança logo após o nascimento (Brasil, 2015d).

Outras opções terapêuticas são contraindicadas em gestantes, com exceção da ceftriaxona. O controle da cura da infecção deve ser feito mensalmente, com teste não treponêmico (VDRL, por exemplo), considerando com resposta adequada o declínio da titulação (Brasil, 2015d).

Vale ressaltar que considera-se tratamento inadequado da gestante com sífilis: tratamento realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina benzatina, tratamento incompleto (mesmo tendo sido feito com penicilina benzatina), tratamento inadequado para a fase clínica da doença, instituição de tratamento dentro do prazo em até 30 dias antes do parto e parceiro (s) sexual (is) com sífilis não tratado (s) ou tratado (s) inadequadamente (Brasil, 2015d).

O tratamento da gestante e do parceiro sexual deverá ser iniciado preferencialmente até a 20<sup>a</sup> de gestação. Para fins de tratamento do parceiro, deverão ser tratados todos os parceiros sexuais expostos nos últimos 90 dias precedentes ao diagnóstico da sífilis primária, secundária ou latente precoce da gestante, mesmo com resultados de provas sorológicas não reagentes e deverá ser concomitante ao tratamento da gestante (Paulo, 2016).

Dados do MS de 2016 relatam que no Brasil 88,9% das prescrições para o tratamento de sífilis em gestantes foram com penicilina benzatina (pelo menos uma dose) e 2,1% foram de outros esquemas. Contudo, de acordo com o documento elaborado pela OPAS para a eliminação da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sífilis, foram elaborados critérios como o indicador de processo quando da solicitação da habilitação para obter a certificação nacional de eliminação do HIV e sífilis. Dentre as metas, está a cobertura

de tratamento com penicilina em gestantes com sífilis  $\geq 95\%$ . Com o aumento dos casos de sífilis nos últimos anos, aliado à subnotificação de casos, o país ainda não iniciou o processo de certificação de eliminação de sua transmissão vertical (Brasil, 2017a).

#### 1.4 Sífilis Congênita

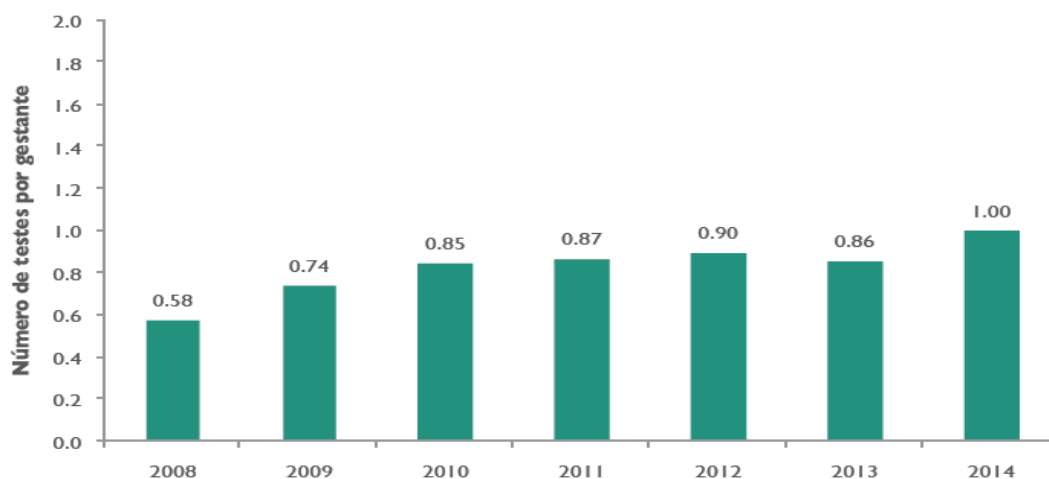
A sífilis congênita (SC) ocorre pela disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante não tratada ou tratada inadequadamente para o seu conceito, predominantemente por via transplacentária (Paulo, 2008; Brasil, 2015d). Os principais fatores que determinam a probabilidade de transmissão vertical do *T. pallidum* são o estágio da sífilis na mãe e a duração da exposição do feto no útero. Em 40% dos conceitos infectados, ocorre aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal (Paulo, 2016). Esse quadro é evitável quando se identificam e tratam adequadamente a gestante infectada e suas parcerias sexuais.

Em 2011, foi instituída a Rede Cegonha no Brasil, que visa assegurar à mulher uma rede de cuidados (planejamento reprodutivo e atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério) e a criança o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis. Entre as ações do componente pré-natal da Rede Cegonha se encontram a prevenção e tratamento das ISTs, HIV/Aids e hepatites virais, com disponibilização de testes rápidos de sífilis e HIV (Brasil, 2014).

Com a sua instituição, houve considerável ampliação na oferta dos testes rápidos o que acarretou aumento no diagnóstico ao longo dos anos. Vale salientar que, entre 2012 e 2015, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das ISTs, Aids e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do MS, aumentou em 5,5 vezes a distribuição de testes rápidos de sífilis, tendo sido verificada evolução de 1.126.235 para 6.169.145 testes (Brasil, 2016a).

Entre 2008 e junho de 2014, conforme mostra a Figura 3, observa-se aumento de 72% no número de testes de sífilis (incluindo VDRL e testes rápidos), com incremento de 0,58 para 1,00 teste por gestante. Contudo, ainda há déficit se comparado ao número mínimo de testes preconizados para a gestante (Brasil, 2014).

Figura 3 - Número de testes de sífilis realizados por gestantes usuárias do SUS, entre 2008 e 2014



Fonte: Transmissão vertical do HIV e sífilis: Estratégias para redução e eliminação. Ministério da Saúde. 2014.

O principal fator responsável pela elevada incidência de sífilis congênita em todo mundo é a assistência pré-natal inadequada. Outros estudos também associam a doença à pobreza, infecção pelo HIV, abuso de drogas e subutilização do sistema de saúde. Os fatores de risco individuais incluem gestantes adolescentes, raça/cor não branca, baixa escolaridade, história de IST, história de sífilis em gestações anteriores, múltiplos parceiros e baixa renda (Nonato *et al.*, 2015).

A transmissão da sífilis ao conceito pode ocorrer em qualquer fase da doença, mas é bem maior nas etapas iniciais, quando há espiroquetemia importante, ou seja, quanto mais recente a infecção, mais treponemas estarão circulantes e, portanto, mais gravemente o feto será atingido. A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é de 70% a 100% nas fases primárias e secundárias da doença, e de aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna (latente tardia e terciária) (Paulo, 2016).

Além da via transplacentária, o microorganismo pode ainda migrar da placenta para a câmara amniótica, atingindo também o feto. A transmissão direta do *T. pallidum* por meio do contato da criança com o canal de parto é excepcional, podendo ocorrer apenas se houver lesões genitais maternas (cancro duro, condiloma plano). Durante o aleitamento materno, a transmissão pode ocorrer apenas se houver lesão mamária por sífilis, ou seja, o leite materno não transmite sífilis da mãe para a criança (Paulo, 2008).

A sífilis congênita é dividida em dois períodos: a precoce (surge até o segundo ano de vida) e a tardia (surge após o segundo ano de vida). A sífilis congênita precoce deve ser diagnosticada por meio de uma avaliação epidemiológica criteriosa da situação materna e da

avaliação clínico-laboratorial e estudos de imagem da criança. Vale ressaltar que mais de 50% dos casos são assintomáticos ou apresentam sinais mais discretos e inespecíficos, tornando o diagnóstico complexo (Brasil, 2015d; Paulo, 2016).

Além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais manifestações clínicas são: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como por exemplo, pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada (principalmente epitrocLEAR). Outras características clínicas incluem: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite. Entre as alterações laboratoriais, incluem-se: anemia, trombocitopenia, leucocitose (podendo ocorrer reação leucemoide, linfocitose e monocitose) e leucopenia (Brasil, 2015d). O envolvimento assintomático do sistema nervoso central ocorre em cerca de 60% dos casos de sífilis congênita, sendo de fundamental importância a punção lombar para exame do líquido (Paulo, 2016).

Na sífilis congênita tardia, as manifestações clínicas são raras, mas quando presentes incluem: tibia em “lâmina de sabre”, articulações de Clutton, fronte olímpica, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de *Hutchinson*), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco platino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado (Brasil, 2015d).

A sífilis congênita tornou-se uma doença de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica por meio da Portaria Nº 542 de 22 de dezembro de 1986 (Paulo, 2008; Moreira *et al.*, 2017). Com o objetivo de aprimorar a vigilância epidemiológica, o MS revisou a definição de casos de sífilis congênita em 2014, de acordo com os seguintes critérios (Brasil, 2014; 2016):

#### I. Primeiro critério

- Criança cuja mãe presente, durante o pré-natal ou no momento do parto, teste para sífilis não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado;
- Criança cuja a mãe não foi diagnosticada com sífilis durante a gestação e, na impossibilidade de a maternidade realizar o teste treponêmico, presente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação no momento do parto;

- Criança cuja mãe não foi diagnosticada com sífilis durante a gestação e, na impossibilidade de a maternidade realizar o teste não treponêmico, apresente o teste treponêmico no momento do parto;
- Criança cuja mãe apresente teste treponêmico reagente e teste não treponêmico não reagente no momento do parto, sem registro de tratamento prévio.

## II. Segundo critério

Todo indivíduo com menos de 13 anos de idade com pelo menos uma das seguintes evidências sorológicas:

- Titulações ascendentes;
- Testes não treponêmico reagentes após seis meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico);
- Testes treponêmico reagentes após 18 meses de idade;
- Títulos em teste não treponêmico maiores do que os da mãe, em lactentes;
- Teste não treponêmico reagente com pelo menos uma das alterações: clínica, líquórica ou radiológica de sífilis congênita.

## III. Terceiro critério

- Aborto ou natimorto cuja mãe apresente teste para sífilis não treponêmico reagente com qualquer titulação ou teste treponêmico reagente, realizados durante o pré-natal, no momento do parto ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado.

## IV. Quarto critério

- Toda situação de evidência de infecção pelo *T. pallidum* em placenta ou cordão umbilical e/ou amostra da lesão, biópsia ou necropsia de criança, aborto ou natimorto.

Diante da suspeita de sífilis congênita, o ideal é a realização de testes imunológicos. Para o diagnóstico, deve-se avaliar a história clínico-epidemiológica da mãe, o exame físico da criança e os resultados dos testes, incluindo os exames radiológicos (Brasil, 2015d).

O exame direto de pesquisa do *T. pallidum* em campo escuro não é prática comum nos serviços que atendem recém-nascidos (RN). Sendo assim, os testes imunológicos são mais utilizados e dividem-se em treponêmicos e não treponêmicos. Os testes treponêmicos (TPHA,

FTA-Abs, EQL, ELISA ou testes rápidos) são testes qualitativos para a detecção de anticorpos antitreponêmicos específicos, úteis para confirmação do diagnóstico, mas de uso limitado em RN, pois os anticorpos imunoglobulinas G (IgG) maternos ultrapassam a barreira placentária. Em crianças maiores de 18 meses, um resultado reagente de teste treponêmico confirma a infecção (Brasil, 2015d). Os testes não treponêmicos (VDRL, RPR ou TRUST) são indicados para diagnóstico e seguimento terapêutico, devido ao fato de serem testes qualitativos e quantitativos. Devem ser realizados no sangue do neonato, evitando-se o uso do sangue do cordão umbilical por conter sangue materno (Brasil, 2015e; d; 2016b; Paulo, 2016).

Vale ressaltar que um resultado reagente no teste não treponêmico em crianças com menos de 18 meses de idade só tem significado clínico quando o título encontrado for duas vezes maior do que o título encontrado na amostra da mãe, e deve ser confirmado com uma segunda amostra coletada na criança. Em RN que apresente resultado não reagente nos testes, se persistir a suspeita a epidemiológica de ocorrência de sífilis, o teste não treponêmico deve ser repetido com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, devido à possibilidade de ainda ocorrer a soroconversão, interrompendo o seguimento após dois exames não treponêmicos consecutivos e negativos (Brasil, 2015d).

Recomenda-se ainda que seja realizado os exames complementares, tais como: hemograma completo com perfil hepático, avaliação neurológica (incluindo punção líquórica), radiografia de ossos longos, avaliação oftalmológica e audiológica (Brasil, 2015d; 2016b).

O tratamento da sífilis congênita é realizado com a penicilina e divide-se em período neonatal (até os 28 dias de vida) onde envolve a avaliação da situação clínico-laboratorial da mãe e período pós-neonatal (após 28 dias de vida). A seguir na Figura 4, o tratamento da sífilis congênita no período neonatal, de acordo com a situação clínico-laboratorial da mãe (Brasil, 2015d).

Figura 4 - Tratamento da sífilis congênita no período neonatal, de acordo com a situação clínico-laboratorial da mãe



<b>A – Para todos os RN de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do teste não treponêmico (ex.: VDRL) do RN, realizar: hemograma, radiografia de ossos longos e punção lombar*, além de outros exames, quando houver indicação clínica</b>	
<b>Situação</b>	<b>Esquema proposto</b>
<b>A1 – Presença de alterações clínicas e/ou imunológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas</b>	Penicilina cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, IV, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias; OU Penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, IM, durante 10 dias
<b>A2 – Presença de alteração liquórica</b>	Penicilina cristalina <sup>a</sup> , na dose de 50.000 UI/kg/dose, IV, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias
<b>A3 – Ausência de alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou liquóricas, e teste não treponêmico não reagente</b>	Penicilina G benzatina <sup>b</sup> , na dose única de 50.000 UI/kg, IM. O acompanhamento é obrigatório, incluindo o seguimento com teste não treponêmico sérico após conclusão do tratamento. Sendo impossível garantir o acompanhamento, o RN deverá ser tratado com o esquema A1
<b>B – Para todos os RN de mães adequadamente tratadas, realizar o teste não treponêmico (ex.: VDRL) em amostra de sangue periférico do RN. Se reagente e com titulação maior do que a materna, e/ou na presença de alterações clínicas, realizar hemograma, radiografia de ossos longos e análise do LCR</b>	
<b>Situação</b>	<b>Esquema proposto</b>
<b>B1 – Presença de alterações clínicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas, sem alterações liquóricas</b>	Esquema A1
<b>B2 – Presença de alteração liquórica</b>	Esquema A2
<b>C – Para RN de mães adequadamente tratadas, realizar o teste não treponêmico em amostra de sangue periférico do RN</b>	
<b>Situação</b>	<b>Esquema proposto</b>
<b>C1 – Se o RN for assintomático e o teste não treponêmico for não reagente, proceder apenas ao seguimento clínico-laboratorial. Na impossibilidade de garantir o seguimento<sup>c</sup>, deve-se proceder ao tratamento do RN</b>	Penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/kg
<b>C2 – Se o RN for assintomático e o teste não treponêmico for reagente, com título igual ou menor que o materno, acompanhar clinicamente. Na impossibilidade do seguimento clínico, investigar e tratar de acordo com alterações liquóricas</b>	Esquema A1 (sem alterações de LCR) Esquema A2 (com alterações no LCR) Esquema A3 (penicilina G benzatina + seguimento obrigatório, se exames normais e LCR normal)

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente transmissíveis.

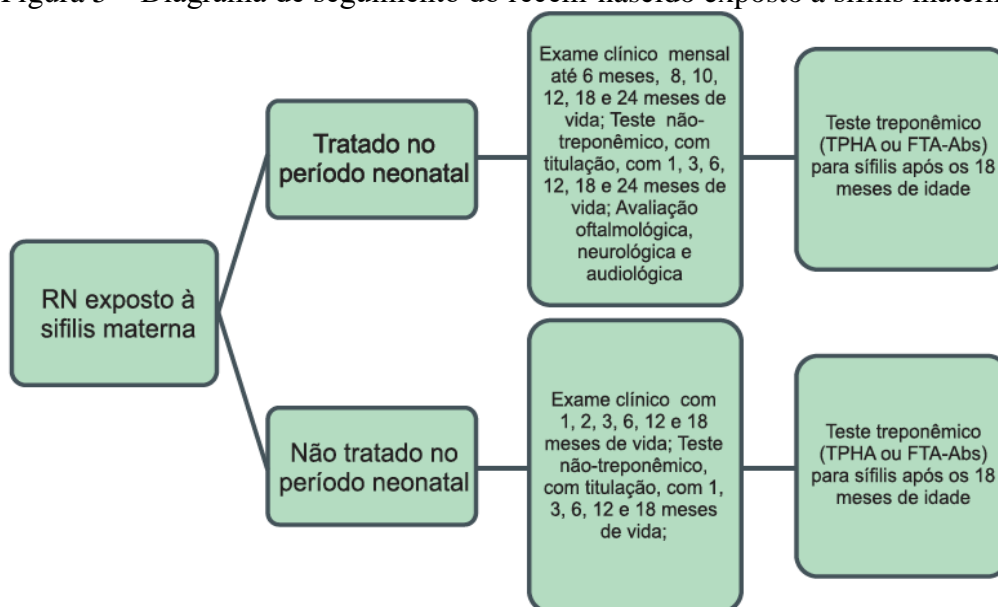
Na indisponibilidade de penicilina cristalina, penicilina G benzatina e penicilina G procaína, constitui-se como opção terapêutica a Ceftriaxona 25mg-50mg/kg/dia IV ou IM, por 10 a 14 dias. De acordo com evidências científicas, não há eficácia comprovada com tratamentos não penicilínicos para sífilis congênita. Sendo assim, o RN ou a criança com sífilis congênita deverão ser seguidos em intervalos mais curtos, a cada 30 dias (Brasil, 2015d).

No período pós-neonatal as crianças com quadro clínico e/ou sorológico sugestivo de sífilis congênita devem ser cuidadosamente investigadas: as sorologias e o tratamento materno (incluindo a análise dos títulos de teste não treponêmico, para observar se ocorreu queda ou elevação após o tratamento) e a sorologia de teste não treponêmico na criança, assim como os prontuários devem ser revisados para avaliar se é um caso de sífilis congênita ou de sífilis adquirida por agressão ou abuso sexual (Paulo, 2016).

Em caso de sífilis congênita, deve ser realizado radiografia dos ossos longos, hemograma e análise do líquor. Mediante confirmação diagnóstica, realizar o tratamento com penicilina G cristalina na dose 50.000 UI/kg/dose, por via intravenosa, a cada 4 horas por 10 dias, respeitando a dose máxima de 200.000 a 300.000 UI/kg/dia (Brasil, 2015d; Paulo, 2016).

A seguir na Figura 5, o seguimento que deverá ser adotado ao RN exposto à sífilis materna.

Figura 5 – Diagrama de seguimento do recém-nascido exposto a sífilis materna



Fonte: Guia de bolso para manejo da sífilis em gestantes e sífilis congênita.

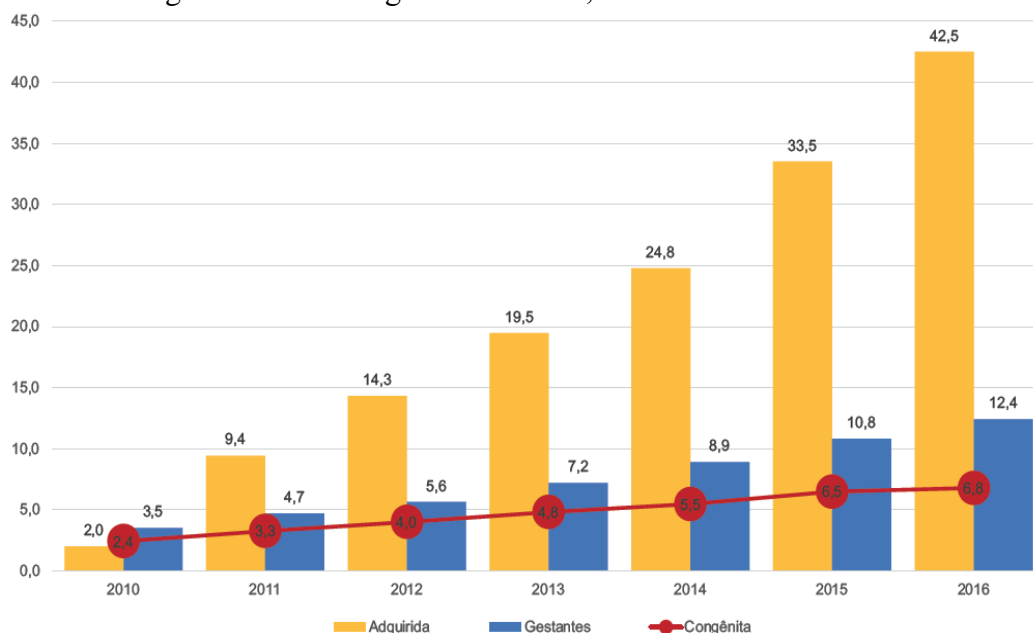
### 1.5 Dados Epidemiológicos da Sífilis em Gestantes e da Sífilis Congênita no Brasil e no Rio de Janeiro (Estado e Município)

A sífilis permanece como um grave problema de saúde pública no Brasil e em outros países da América Latina. O relatório emitido pela OPAS em 2016 informou que de 2010 a 2015 o número de casos de sífilis congênita quase dobrou nesses países (Paho, 2016). Na mesma curva ascendente, de 2011 a 2016 observa-se um aumento considerável no número de casos de sífilis em gestantes em todo o país, totalizando 129.757 casos (Brasil, 2016a).

No Brasil, a elevação da taxa de incidência de sífilis congênita e as taxas de detecção de sífilis em gestante por 1000 nascidos vivos entre 2010 e 2016, aumentaram cerca de três vezes

passando de 2,4 para 6,8 e de 3,5 para 12,4 casos por mil nascidos vivos, respectivamente, como ilustrado na Figura (6) abaixo (Brasil, 2017a).

Figura 6 – Taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de sífilis adquirida, taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2016



Fonte: Boletim epidemiológico – MS, 2017, *apud*, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

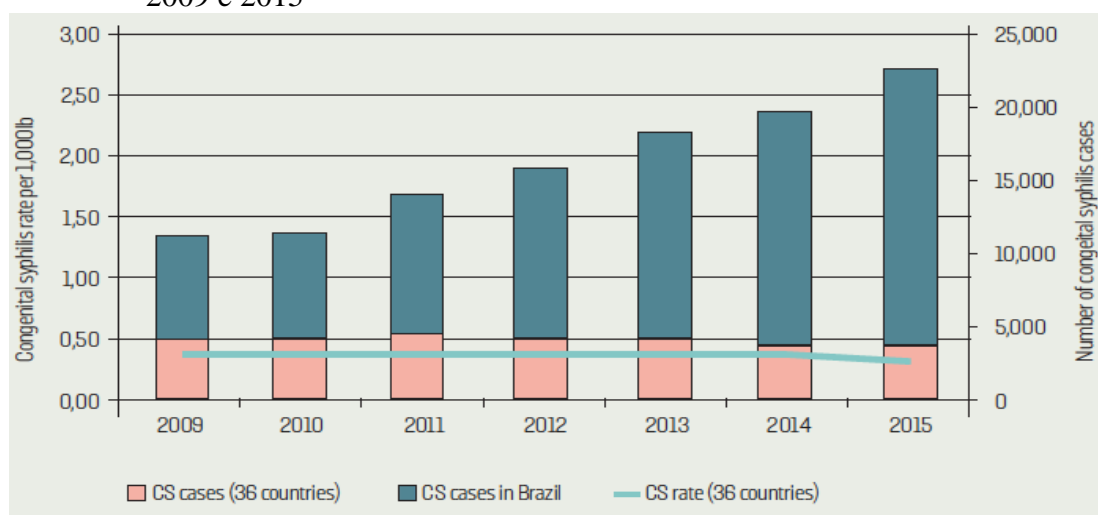
De acordo com o relatório da OPAS de 2016, este incremento é atribuído pelo aprimoramento do sistema de vigilância epidemiológica, ampliação da distribuição de testes rápidos, falta de penicilina e o fato de quase metade das unidades básicas de saúde não tratarem os pacientes, mas sim encaminhá-los para outros níveis de atendimento com subsequente perda do paciente durante o processo de encaminhamento (Paho, 2016).

Um estudo ecológico realizado entre os anos de 1984 e 1993, em estados americanos, sobre fatores sociodemográficos e a média anual em 10 anos de sífilis primária e secundária, demonstrou alta correlação com as taxas de sífilis em indivíduos negros, em mulheres chefes de família, populações com taxa de crimes violentos e mulheres com menos de 20 anos. Houve correlação moderada em porcentagem de populações de 15 a 39 anos, porcentagem de população urbana, porcentagem da população vivendo abaixo do nível de pobreza e porcentagem de desempregados. A incidência de sífilis foi moderadamente negativa com porcentagem da população com 40 anos ou mais, proporção homem-mulher, despesas per capita para educação (Kilmarx *et al.*, 1997).

Referente a taxa de detecção de sífilis em gestantes nas capitais brasileiras em 2016, destaca-se dentre outros, o Rio de Janeiro com 34,2 casos por 1000 nascidos vivos. Ao se avaliar a idade gestacional de detecção da sífilis em gestantes, observou-se em 2016, que a maior proporção de mulheres (37%) foi diagnosticada no primeiro trimestre, o que representa uma ampliação do diagnóstico precoce durante o pré-natal comparado a proporção do ano anterior que foi de 23% (Brasil, 2017a).

Em 2016, foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita – entre eles, 185 óbitos, no Brasil. A maior proporção dos casos foi notificada na região Sudeste, com destaque para o estado do Rio de Janeiro, que apresentou taxas elevadas de sífilis em gestantes e sífilis congênita. Quando observados os óbitos por sífilis congênita em menores de 1 ano de idade, sobressai a taxa de 18,1 óbitos/1000 nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro, representando 23,2% do total observado em todo o país (Brasil, 2017a). A seguir, na Figura 7, a demonstração do número estimado e da taxa de incidência dos casos de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos no Brasil comparado a outras regiões da América.

Figura 7 - Número estimado e da taxa de incidência dos casos de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos no Brasil comparado a outras regiões da América, entre 2009 e 2015



Fonte: Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV and Syphilis in the Americas: Update 2016, OPAS.

A partir das notificações realizadas em 2016 de sífilis congênita, observou-se uma taxa de incidência de 6,8 casos/1000 nascidos vivos no Brasil, tendo as regiões Sul (7,7 casos/1000 nascidos vivos), Sudeste (7,1 casos/1000 nascidos vivos) e Nordeste (7,0 casos/1000 nascidos vivos) apresentando as maiores taxas, todas acima da taxa nacional. As regiões Norte (5,4

casos/1000 nascidos vivos) e Centro-Oeste (4,8 casos/1000 nascidos vivos) apresentaram taxas de sífilis congênita abaixo da taxa do país, apesar de, assim como as outras, apresentarem tendência de aumento. Dentre os estados da região sudeste, destaca-se o Rio de Janeiro com taxa de incidência 11,8 casos/1000 nascidos vivos, dado superior à taxa nacional (Brasil, 2017a).

Foram diagnosticados em 2016, 19.846 casos de sífilis congênita (98%) em neonatos, sendo 96,5% na primeira semana de vida. Quanto ao diagnóstico final dos casos, observou-se que 93,4% foram classificados como sífilis congênita recente, 3,4% como caso de aborto por sífilis, 3,0% como natimorto e 0,2% como sífilis congênita tardia (Brasil, 2017a).

Na série histórica de 2005 a 2017 realizada no país, observou-se que 51,6% das gestantes com sífilis encontravam-se na faixa etária de 20 a 29 anos, 24,3% na de 15 a 19 anos e 20,2% na de 30 a 39 anos. Quanto a escolaridade, 28,0% da informação foi ignorada em 2016. Além disso, 53,6% das mulheres não tinham o ensino médio completo. No critério raça/cor, observou-se em 2016, 47,4% das mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis eram pardas, 30,6% brancas e 12,4% pretas (Brasil, 2017a).

## 1.6 Histórico da Penicilina

O advento da penicilina iniciou em 1928, quando um pesquisador da Universidade de Cambridge, Alexander Fleming, descobriu sua atividade antimicrobiana. A substância foi isolada em 1940 por Chain & Florey, que comprovaram sua capacidade antibiótica em ratos e posteriormente em humanos, assim como ausência de toxicidade (Grumach S *et al.*, 2006).

Este antimicrobiano assinalou inúmeras possibilidades para o tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo, a começar pelas doenças dos soldados na primeira Guerra Mundial. As penicilinas são antibióticos de elevada eficácia e, atualmente, de baixo custo, sendo opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurossífilis, sífilis congênita, sífilis na gestação), em associação ao vírus do HIV, nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós estreptocócica (Grumach S *et al.*, 2006; Felix *et al.*, 2015).

Desde a sua introdução no arsenal terapêutico há mais de 60 anos, vários estudos sobre as possíveis reações adversas consequentes ao seu uso têm sido relatados. A incidência de reação alérgica à penicilina é estimada em 2% por curso de tratamento. Por outro lado, a

ocorrência de reações anafiláticas, como edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque é rara, sendo estimada entre 0,01% a 0,05%, com taxa de mortalidade consequente a estes episódios de 0,0015 a 0,002% (Apter *et al.*, 2004; Felix *et al.*, 2015).

Tomando como justificativa a ocorrência de eventos adversos, principalmente de reação anafilática relacionada com o uso da penicilina, em muitos locais no Brasil a aplicação da penicilina não vem sendo realizada. Os argumentos são de que a rede de atenção, principalmente a rede de atenção básica, não tem condições técnicas de manejar anafilaxias (Grumach S *et al.*, 2006).

De acordo com o relatório emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde no SUS (CONITEC), sobre a penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez, as evidências científicas mostraram que a penicilina foi altamente eficaz na redução dos eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna, e na prevenção da sífilis congênita. Em relação a segurança, os estudos não mostraram ocorrência de anafilaxia entre as gestantes tratadas e, pelos dados da população geral tratada com penicilina, o risco de anafilaxia com uso de penicilina é muito baixo (Brasil, 2015b).

### 1.7 Crise do Desabastecimento da Penicilina no Mercado Brasileiro

O país enfrentou o desabastecimento das penicilinas, em especial da penicilina benzatina, em decorrência da dependência da matéria-prima que é importada. O Brasil não produz o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) desde o início da década de 90 e com isso, a dependência só aumentou ao longo dos anos. A notoriedade desse problema no país iniciou em 2014, porém é uma questão que possui dimensão global visto que os principais produtores são provenientes da Índia e da China (Pinto e Barreiro, 2013). Outro aspecto que contribui para a escassez desse medicamento é o baixo valor mercadológico, que não atrai a produção por parte das empresas farmacêuticas.

Devido a magnitude do problema, o desabastecimento da penicilina mobilizou discussões no setor saúde e com isso, foram implementadas medidas emergenciais e recomendações restringindo seu uso para o tratamento da sífilis, já que é o único antimicrobiano capaz de prevenir a transmissão materna para o feto e também tratar o feto (Brasil, 2015a). Contudo, essas medidas foram provisórias e o desabastecimento permaneceu sendo visto até

2016, chegando a atingir 61% dos estados brasileiros com o desabastecimento de penicilina G benzatina e 100% dos estados com a ausência de penicilina cristalina (Cardoso *et al.*, 2017)

Os possíveis impactos decorrentes dos períodos de desabastecimento da penicilina nos estabelecimentos de saúde ainda são desconhecidos.

## 2 JUSTIFICATIVA

O estudo abordado na seção anterior demonstra a dependência do uso da penicilina no tratamento da sífilis, especialmente nas gestantes, pois é a única droga treponemicida que atravessa a barreira placentária e, portanto, trata também o feto. As penicilinas são antibióticos de elevada eficácia e, atualmente, de baixo custo, sendo opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurossífilis, sífilis congênita, sífilis na gestação), em associação ao HIV, nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós estreptocócica (Grumach S *et al.*, 2006; Felix *et al.*, 2015).

No Brasil, a elevação da taxa de incidência de sífilis congênita e as taxas de detecção de sífilis em gestante por 1000 nascidos vivos entre 2010 e 2016, aumentaram cerca de três vezes passando de 2,4 para 6,8 e de 3,5 para 12,4 casos por mil nascidos vivos, respectivamente (Brasil, 2017a).

Os estudos atuais apontam que este aumento na incidência da sífilis congênita pode ser atribuído ao aprimoramento do sistema de vigilância epidemiológica, ampliação da distribuição de testes rápidos, falta de penicilina e o fato de quase metade das unidades básicas de saúde não tratarem os pacientes, mas sim encaminhá-los para outros níveis de atendimento com subsequente perda do paciente durante o processo de encaminhamento (Paho, 2016). Contudo, não há evidências científicas que comprovem o possível impacto causado pelo desabastecimento da penicilina na sífilis congênita no Município do Rio de Janeiro.

Sendo assim, este estudo é de grande relevância para o meio científico e epidemiológico, com vistas a implementar políticas de saúde que assegurem o tratamento com penicilina na rede pública de saúde e com isso minimizar os danos causados pelo desabastecimento da penicilina.



### 3 OBJETIVOS

Avaliar o impacto do desabastecimento da penicilina benzatina no aumento da incidência da sífilis congênita no município do Rio de Janeiro.

#### 3.1 Objetivos Específicos:

- Descrever a evolução temporal do desabastecimento da penicilina benzatina, da incidência de sífilis congênita e do aumento significativo da incidência de sífilis congênita no município no período de estudo;
- Estudar a relação entre o desabastecimento da penicilina benzatina e o aumento significativo da incidência de sífilis congênita.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um estudo ecológico (Medronho *et al.*, 2008) do tipo misto (múltiplos grupos e temporal) baseado em dados secundários de notificação de sífilis congênita e sífilis gestacional, de dispensação de penicilina benzatina e dados demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para as populações residentes nos bairros do município do Rio de Janeiro. As unidades de estudo foram bairro (geográfica) e trimestre (temporal) dos anos estudados.

### 4.2 Fonte de Dados

Foram utilizadas quatro fontes de dados:

- 1) Bancos de dados de registros de sífilis congênita e sífilis gestacional do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do município do Rio de Janeiro;
- 2) Relatórios emitidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro e planilhas de dispensação de penicilina benzatina disponibilizada pelo Núcleo de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde;
- 3) Dados populacionais dos setores censitários e bairros do Censo demográfico de 2010 do IBGE;
- 4) Dados da situação socioeconômica da população residente nos bairros, disponibilizada pelo Instituto Pereira Passos da Prefeitura Municipal do Rio de Janeiro.

#### 4.2.1.1 População, Local e Período do Estudo

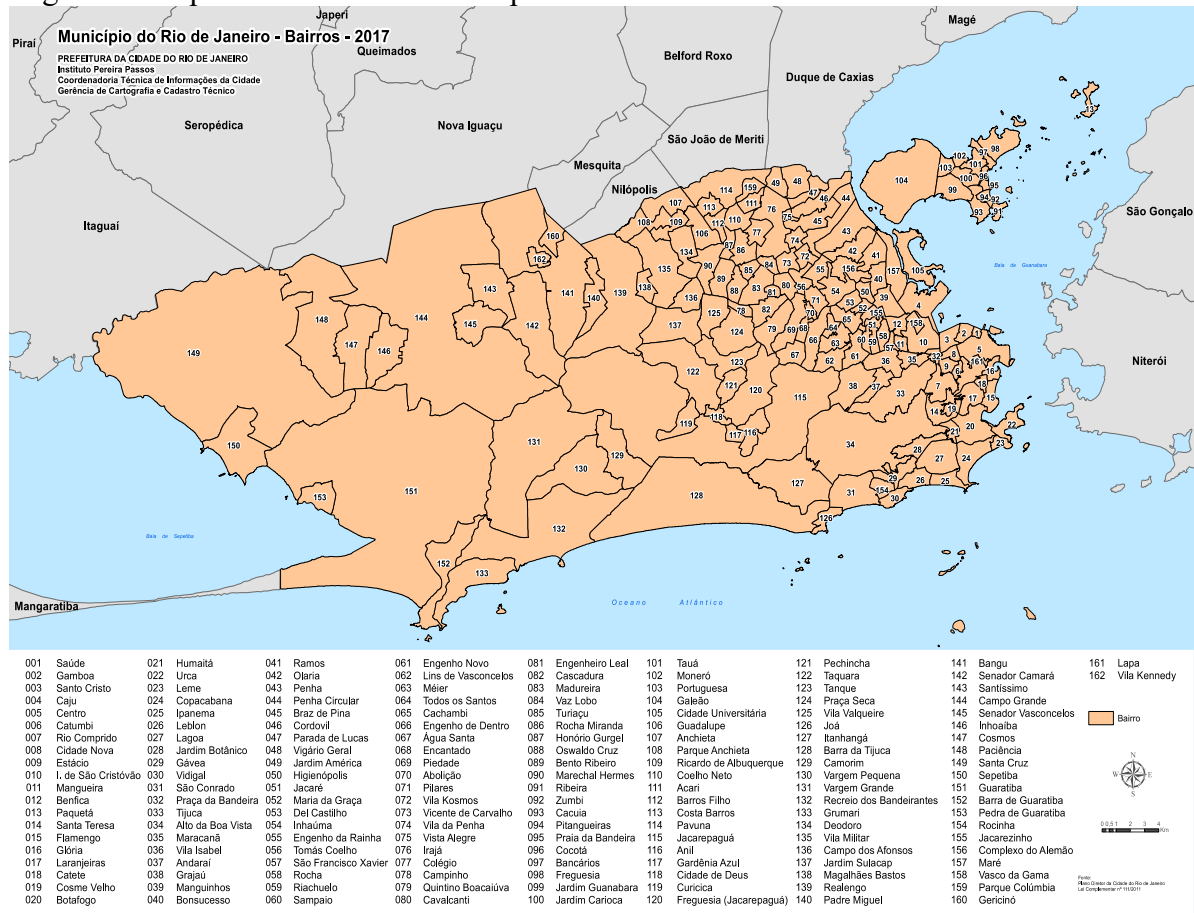
A população de estudo foi constituída por todos os casos de sífilis congênita notificados pelo SINAN do município do Rio de Janeiro, por local de residência (bairro), entre 2013-2017.

A partir dos dados obtidos no SINAN, foram excluídos dessa pesquisa os hospitais federais, estaduais, universitários, hospitais privados, hospitais psiquiátricos e os institutos que não são de natureza municipal. Com isso, foram mantidos os Centros Municipais de Saúde, Clínicas da Família, hospitais municipais, maternidades municipais e centro de saúde escola.

O período de escolha visou contemplar o tempo em que foi constatado um expressivo desabastecimento de penicilina no município. Sabe-se que em 2014, o desabastecimento se iniciou devido a problemas de ordem regulatório-sanitária, uma crise impedindo a plena atividade produtora de penicilina no mercado brasileiro. Em 2016 havia indícios que a situação havia sido regularizada.

De acordo com o Instituto Pereira Passos, em 2017 o município do Rio de Janeiro contou com 162 bairros, incluindo o bairro da Lapa. Como as bases do SINAN e SINASC (Sistema de Informação de Nascidos Vivos), de 2011 a 2014, não incluem a Lapa como bairro de residência (código de bairro), o mesmo foi agregado no bairro do Centro. O bairro Vila Kennedy foi oficializado como bairro em julho de 2017 (antes era pertencente ao bairro de Bangu). Por estes motivos, trabalhamos com 160 bairros durante o período de estudo. A seguir na Figura 8, o mapa dos bairros do Município do Rio de Janeiro.

Figura 8— Mapa dos bairros do Município do Rio de Janeiro



Fonte: Instituto Pereira Passos, 2017.

### 4.3 Modelo Teórico

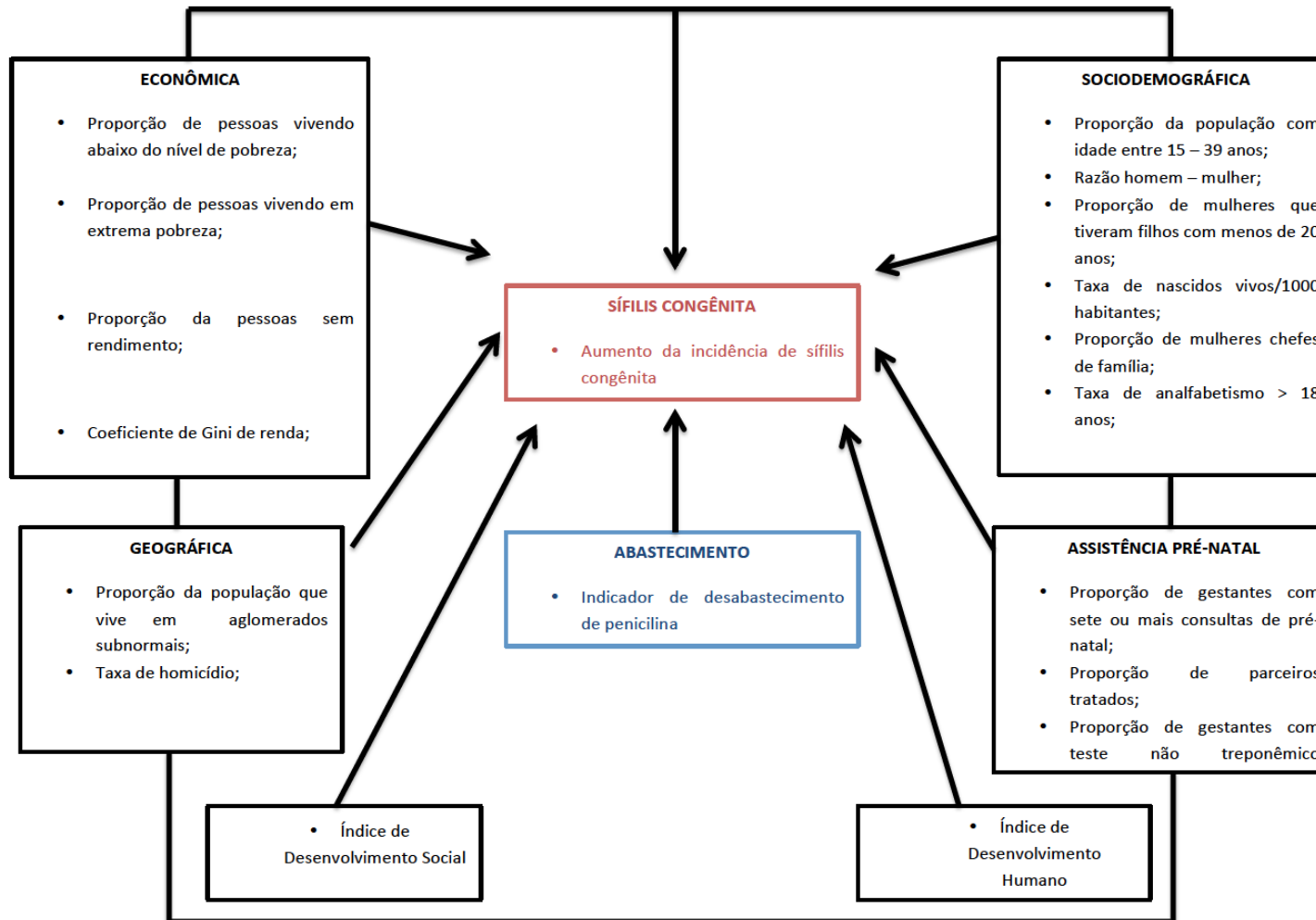
Este modelo teórico foi adaptado com base nos estudos de Kilmarx *et al.*, (1997) e Thomas *et al.*, (1999), que tinham como intuito avaliar fatores comunitários que influenciam na incidência de sífilis. (Thomas *et al.*, 1999) encontraram que os fatores que afetam a transmissão da sífilis podem ser categorizados entre aqueles que atuam em nível individual (por exemplo número de parceiros sexuais) ou a nível sóciofísico, como por exemplo, disponibilidade de serviços de tratamento para infecções curáveis.

No modelo criado por Thomas *et al.* (1999), foram consideradas três categorias do ambiente sóciofísico que possuem associação positiva com taxas comunitárias de ISTs, sendo elas: geográfica, arquitetônico e tecnológico e sociocultural.

No que se refere às variáveis em estudo, destacam-se o nível de abastecimento de PB nas unidades de saúde (exposição), aumento significativo da incidência da sífilis congênita

(desfecho 1) e a incidência de sífilis congênita (desfecho 2). O modelo teórico contemplou as dimensões: geográfica, sociodemográfica, econômica, assistência pré-natal, índice de desenvolvimento social e índice de desenvolvimento humano, como demonstrado a seguir na Figura 9.

Figura 9- Modelo Teórico dos determinantes da incidência da Sífilis Congênita



Fonte: A autora, 2019.

## 4.4 Variáveis do Estudo

### 4.4.1 Abastecimento de Penicilina Benzatina

A medida de abastecimento de PB para o uso na sífilis gestacional considerou a razão entre duas quantidades: (i) o número de frascos dispensados de penicilina benzatina para as unidades de saúde de cada bairro e (ii) o número de frascos de PB necessários para tratar gestantes notificadas com sífilis e seus respectivos parceiros residentes em cada bairro.

#### 4.4.1.1 Estimação do número de frascos de penicilina benzatina dispensados

Os dados de dispensação de PB para as unidades de saúde de cada bairro do município do Rio de Janeiro foram extraídos de planilhas eletrônicas cedidas pela Secretaria Municipal de Saúde do Município do Rio de Janeiro, onde haviam três tipos de informações:

1. Número de frascos de PB dispensados para as unidades de saúde (US) de cada bairro;
2. Número de frascos de PB dispensados para as Coordenadorias Gerais de Atenção Primária da Área Programática (CAP) com seus respectivos bairros de abrangência;
3. Número de frascos de PB dispensados especificamente para as unidades de saúde de cada bairro e também, o número de frasco de PB dispensados para as Coordenadorias Gerais de Atenção Primária da Área Programática (CAP) da mesma área de abrangência.

Para obtenção do número de frascos dispensados para as unidades de saúde de cada bairro foram feitas as seguintes estimativas, de acordo com o tipo de dado: (1) para os dados do tipo 1, foram somados a quantidade de frascos dispensados para cada US que pertenciam ao bairro; (2) para os dados do tipo 2, foram estimadas as quantidades de frascos distribuídas para cada US dos bairros com base no número de notificações de sífilis gestacional dessas unidades

e em seguida somados a quantidade de frascos das US de cada bairro; (3) para os dados do tipo 3, foi feita uma combinação dos dois métodos anteriores.

Essas planilhas de dispensação de PB são de responsabilidade do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde e o número de casos de sífilis gestacional notificados pelas unidades de saúde dos bairros foi extraído do banco do SINAN do município do Rio de Janeiro.

Como nem toda PB que chegou nas unidades de saúde foi utilizada no tratamento da sífilis gestacional, assumimos que 80% foi usada para o tratamento da gestante com sífilis e do parceiro. Essa premissa se justifica por dois argumentos: (a) a utilização da PB para o tratamento de outras infecções também prevalentes nas unidades básicas de saúde, tais como: febre reumática, infecções do trato respiratório superior, infecções de tecidos moles (erisipela, impetigo) e pneumonias por *Streptococcus pneumoniae* sensíveis a penicilina; (b) com o propósito de conter o crescimento de casos de sífilis congênita, a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro priorizou o tratamento das gestantes com sífilis com PB.

#### 4.4.1.2 Estimação do número de frascos de penicilina benzatina necessários

Para determinar a quantidade de frascos de PB necessários para tratar gestantes e seus respectivos parceiros, foi considerado a dosagem de cada tratamento individual. Sabe-se que o tratamento da sífilis gestacional é realizado preferencialmente com a penicilina G benzatina em dose única de 2.400.000 UI nas fases primária, secundária e latente recente. Já na sífilis latente tardia, latente com duração ignorada e sífilis terciária a dose de PB é de 7.200.000 UI (três doses). Com a ausência de dados disponíveis sobre a classificação clínica (estadiamento) da doença, foi considerado o esquema terapêutico com três doses de PB, cada dose utilizando dois frascos de PB (1.200.000 UI), ou seja, seis frascos utilizados (7.200.000 UI) para o tratamento da gestante. Sendo assim, neste trabalho o número total de frascos utilizados e necessários para o tratamento na gestante e nos parceiros, considerou a dose individual total de 7.200.000 UI de PB.

O cálculo do número de frascos de PB necessário para tratar as gestantes notificadas foi: o total de casos de sífilis gestacional notificados nas unidades de saúde de cada bairro x 6 (esquema com três doses, utilizando dois frascos de PB 1.200.000 UI em cada dose), acrescido do cenário de 100% dos parceiros tratados, onde foi utilizado o esquema com três doses (dois



frascos de PB 1.200.000 UI em cada dose). Para este cálculo foi utilizado o número notificações de sífilis gestacional notificados no SINAN do município do Rio de Janeiro, pelas unidades de saúde de cada bairro.

#### 4.4.1.3 Cálculo do indicador de abastecimento da penicilina benzatina

Uma vez obtidas as estimativas dos números de frascos dispensados e necessários, a medida de abastecimento usada nesse estudo foi calculada pela fórmula seguinte:

$$Ab = \frac{X_i}{Y_i}$$

$Ab$  – Indicador de abastecimento

$X_i$  - Número de frascos de PB dispensados (e utilizados) para o tratamento da SG e parceiros no bairro  $i$

$Y_i$  - Número de frascos de PB necessários para tratar gestantes e parceiros no bairro  $i$

O indicador de abastecimento da PB foi calculado por trimestre, pois observou-se que a dispensação não se dava de maneira regular ao longo do ano. Com isso, foi considerado como unidade tempo o trimestre por representar de maneira mais homogênea a dispensação de PB.

Como o indicador de abastecimento é uma razão cujos valores variam de 0 a  $\infty$ , a apreciação do nível de abastecimento, levou em consideração os valores de  $Ab$  e foram considerados quatro importantes categorias: (1) grave, quando  $Ab$  teve valor ente 0 e 0,49; (2) substancial, se  $Ab$  variou de 0,50 a 0,74; (3) não substancial, se  $Ab$  variou entre 0,75 e 0,99 e (4) sem desabastecimento quando  $Ab$  for maior ou igual 1.

#### 4.4.2 Variáveis de Desfecho

##### 4.4.2.1 Incidência de Sífilis Congênita

A taxa de incidência de sífilis congênita foi estimada através da razão entre o número de casos de sífilis congênita notificados em crianças menores de 1 ano para cada 1.000 nascidos vivos por trimestre, no município do Rio de Janeiro.

O cálculo foi:

$$\frac{\text{número de casos novos de sífilis congênita em menores de um ano de idade por ano e local de residência x 1.000}}{\text{número total de nascidos vivos, de mães residentes no mesmo local, no trimestre considerado}}$$

Os dados do numerador foram obtidos através do SINAN e o denominador através do SINASC, por trimestre.

##### 4.4.2.2 Aumento da Incidência da Sífilis Congênita

Para determinar o aumento significativo da taxa de incidência de SC no município do Rio de Janeiro, foi considerado a diferença relativa da taxa de incidência do trimestre anterior em relação ao trimestre em análise. O cálculo da diferença relativa foi:

$$DR = \frac{\text{Taxa de Incidência de SC do trimestre em análise} - \text{taxa de incidência de SC do trimestre anterior}}{\text{taxa de incidência do trimestre anterior}}$$

O aumento significativo da incidência de sífilis congênita foi mensurado como a variação trimestral da taxa maior que 200% (percentual estimado considerando 2 vezes o valor da incidência de SC em relação ao trimestre anterior, caracterizando um aumento significativo). O aumento foi classificado de forma dicotômica (sim/não).

#### 4.4.3 Dimensões do modelo teórico

##### 4.4.3.1 Geográfica

A dimensão em estudo consistiu nos seguintes indicadores: (i) proporção da população que vive em regiões aglomeradas (população residente em aglomerados subnormais por bairro /total da população residente no bairro) e (ii) a taxa de homicídio por bairro de ocorrência /1000 habitantes.

Os dados foram obtidos pelo Censo IBGE 2010, por setores censitários, para o primeiro indicador e pelo Instituto de Segurança Pública (ISP) do Estado do Rio de Janeiro, por ocorrência, para o segundo indicador.

##### 4.4.3.2 Sociodemográfica

Os indicadores estudados nesta dimensão foram:

1. Proporção da população com idade entre 15 – 39 anos, através do Censo IBGE 2010, através do cálculo:

$$\frac{\text{população com idade entre 15 – 39 anos por bairro}}{\text{população total por bairro do município do Rio de Janeiro}}$$

2. Razão homem – mulher, através do Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de homens residentes no bairro}}{\text{número de mulheres residentes no bairro}}$$

3. Proporção de mulheres que tiveram filhos com menos de 20 anos, dado obtido no SINASC:

$$\frac{\text{mulheres em idade fértil que tiveram filhos com menos de 20 anos no bairro}}{\text{total de mulheres em idade fértil no bairro}}$$

4. Taxa de nascidos vivos por mil habitantes, na população residente do bairro, extraído do SINASC:

$$\frac{\text{número de nascidos vivos no bairro}}{\text{mil habitantes}}$$

5. Proporção de mulheres chefes de família, através do Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de mulheres chefes de família no bairro}}{\text{total de domicílios no bairro}}$$

6. Taxa de analfabetismo na população com mais de 18 anos, obtido no Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de pessoas com mais de 18 anos que não sabem ler e escrever um bilhete simples no seu idioma, no bairro}}{\text{total de pessoas desta faixa etária no bairro}}$$

#### 4.4.3.3 Econômica

Os indicadores da dimensão econômica foram medidos, através:

1. Proporção de pessoas vivendo abaixo do nível de pobreza, dado obtido no Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de pessoas com renda per capita mensal } \leq \text{ R\$ 255,00 no bairro}}{\text{total da população do bairro}}$$

1. Proporção de pessoas vivendo em extrema pobreza, dado obtido no Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de pessoas com renda per capita mensal } \leq \text{ R\$ 70,00 no bairro}}{\text{total da população do bairro}}$$

2. Proporção de pessoas sem rendimento, extraído do Censo IBGE 2010:

$$\frac{\text{número de pessoas desocupadas no bairro}}{\text{total da população economicamente ativa (PEA) no bairro}}$$

Ressalta-se que a PEA é composta pelas pessoas de 10 a 65 anos de idade que são classificadas como ocupadas (que produzem bens ou serviços econômicos) ou desocupadas (pessoas sem ocupação, porém que procuram ativamente) (Ibge).

### 3. Coeficiente de Gini

Avalia a desigualdade da renda familiar per capita. É um parâmetro internacional usado para medir a desigualdade de distribuição de renda. Ele varia de 0 a 1, sendo que quanto mais próximo do zero menor é a desigualdade de renda num país, ou seja, melhor a distribuição de renda. Quanto mais próxima do um, maior a concentração de renda (Ipea, 2004).

#### 4.4.3.4 Assistência Pré-Natal

Esta dimensão foi estudada através dos indicadores: *(i)* proporção de mulheres que tiveram sete ou mais consultas de pré-natal durante a gestação. O método de cálculo foi:

$$\frac{\text{mulheres que realizaram sete ou mais consultas durante o pré – natal no bairro}}{\text{total de gestantes no bairro}}$$

O dado de mulheres que realizaram sete ou mais consultas foi obtido pelo SINASC; *(ii)* proporção de parceiros tratados, dado obtido pelo SINAN (o cálculo foi o número de parceiros tratados / total de casos de sífilis gestacional por bairro de residência).

#### 4.4.3.5 Índice de Desenvolvimento Social

O Índice de Desenvolvimento Social (IDS) tem por finalidade medir o grau de desenvolvimento social de uma determinada área geográfica em comparação com outras de mesma natureza, numa escala de 0 a 1. O IDS tem como base os resultados do Censo Demográfico do IBGE. Sua peculiaridade que o diferencia de tantos outros índices é o nível de desagregação espacial para o qual ele pôde ser calculado: o setor censitário (Cavallieri e Lopes, 2008).

#### 4.4.3.6 Índice de Desenvolvimento Humano

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma medida resumida do progresso a longo prazo em três dimensões básicas do desenvolvimento humano: renda, educação e saúde. Ele é calculado com base em dados econômicos e sociais. O IDH vai de 0 (nenhum desenvolvimento humano) a 1 (desenvolvimento humano total). No cálculo do IDH são computados os seguintes fatores: educação (anos médios de estudo), longevidade (expectativa de vida da população) e Produto Interno Bruto per capita (Pnud).

#### 4.5 Análise de Dados

Foram calculadas as taxas de incidência de sífilis congênita, bem como o indicador de abastecimento para cada bairro do município, por trimestre no período de 2013-2017. Todos demais indicadores também foram calculados para o período de tempo disponível, por exemplo, aqueles decorrentes do censo do IBGE, apenas para 2010.

Foi utilizada análise exploratória para descrever a evolução temporal da taxa de incidência de SC e a relação entre o nível de abastecimento de PB e o incremento significativo da incidência de SC.

Nós definimos a variável desfecho como o incremento significativo da incidência de SC ( $> 200\%$ ), onde foi considerado a diferença relativa da taxa de incidência do trimestre anterior em relação ao trimestre em análise, por bairro, no período de 2013 a 2017. Para a relação entre o desabastecimento de PB e o incremento significativo da incidência de SC foi utilizado o modelo de regressão binomial negativa inflada de zeros (modelo longitudinal). As distribuições infladas de zeros são muito utilizadas em dados de contagem com alta concentração no valor zero (Zaniboni e Montini, 2015). Como em muitos bairros não houve registro de casos de sífilis congênita ao longo do período de estudo, esta distribuição inflada no valor zero possibilitou o ajuste do modelo.

#### 4.6 Aspectos Éticos

Trata-se de um estudo observacional que contempla o uso de informações disponíveis em sistemas de informação institucionais, nos quais os dados foram analisados de forma anônima e os resultados foram apresentados de forma agregada. Os mesmos não permitem a identificação dos participantes da pesquisa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CAAE: 06019018.3.3001.5279).

Sendo assim, declaro:

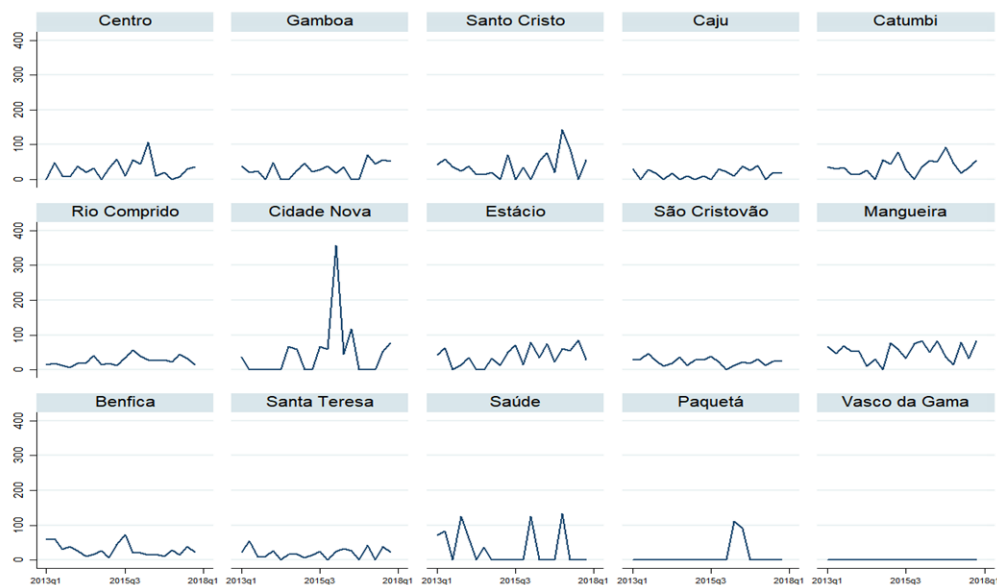
- a) Que o acesso aos dados registrados em bases de dados para fins da pesquisa científica foi feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Assegurar o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato dos sujeitos da pesquisa.
- c) Assegurar a não utilização as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- d) Os dados obtidos na pesquisa foram usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- e) Os dados obtidos na pesquisa somente foram utilizados para o projeto vinculado.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Evolução temporal da incidência de Sífilis Congênita

A taxa de incidência de SC de grande parte dos bairros pertencentes à Área Programática (AP) 1.0 apresentou aumento principalmente nos anos de 2015 e 2016, destacando o bairro Cidade Nova que em 2016 teve pico de incidência três vezes maior que os demais. Uma parte desse grupo também experimentou em 2017 o aumento da taxa de incidência, dentre eles: Gamboa, Santo Cristo, Estácio, Mangueira e Saúde (Figura 10). A análise não se aplica ao bairro Vasco da Gama, pois não houve registro de sífilis congênita no período de estudo.

Figura 10 - Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 1.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 2.1 a taxa de incidência de SC pouco variou na maior parte dos bairros, durante o período de estudo. Os bairros que tiveram maior variação da taxa foram: Cosme Velho em 2016 e Leme em 2017. O bairro Catete apresentou aumento da taxa de incidência de SC em 2014, assim como Ipanema e São Conrado, Vidigal em 2015 e 2017, Copacabana, Leblon e Lagoa em 2015, Jardim Botânico em 2016 e Rocinha em 2017 (Figura 11).



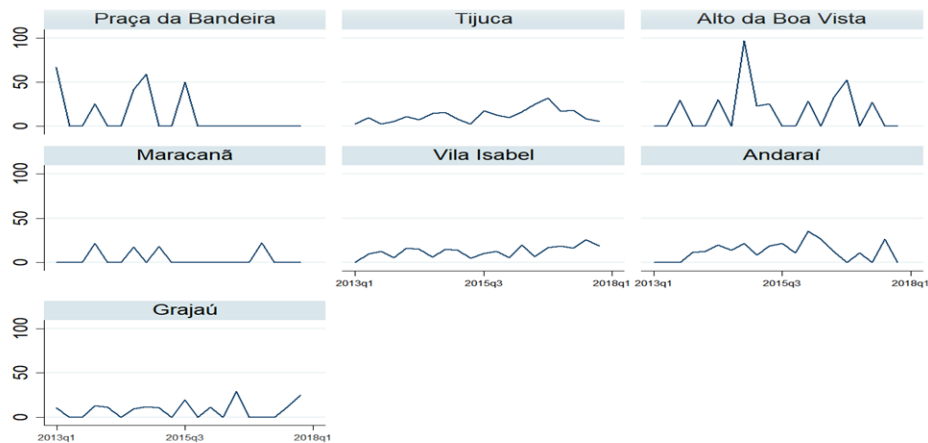
Figura 11 - Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 2.2 os bairros que apresentaram os maiores picos de incidência de SC foram: Praça da Bandeira em 2014 e 2015, com ausência de notificação por longos períodos (principalmente a partir de 2016) e Alto da Boa Vista em 2014 e 2016. Os bairros que apresentaram variações menores da taxa foram: Tijuca do final de 2015 ao início de 2017, Andaraí e Grajaú em 2016 (Figura 12).

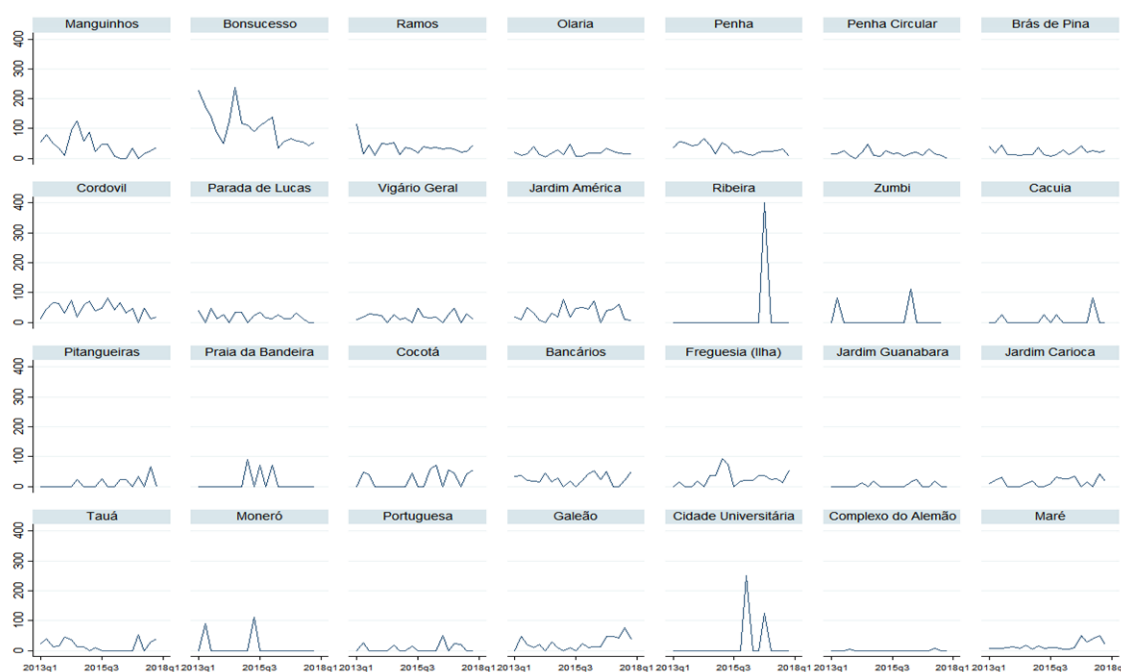
Figura 12 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 3.1 não houve notificação de casos de sífilis congênita em muitos bairros e esta ausência por longos períodos pode ser visualizada nos bairros Ribeira (onde há único registro em 2017), Zumbi e Cidade Universitária (registro em 2016), Pitangueiras que dos registros realizados destacou-se o aumento em 2017, Praia da Bandeira (registro em 2015), Moneró (únicos registros em 2013 e 2015) e Complexo do Alemão. Nos demais bairros em análise, destaca-se o aumento da incidência de SC nos bairros Manguinhos e Bonsucesso em 2014, e Maré e Galeão em 2016 e 2017 (Figura 13).

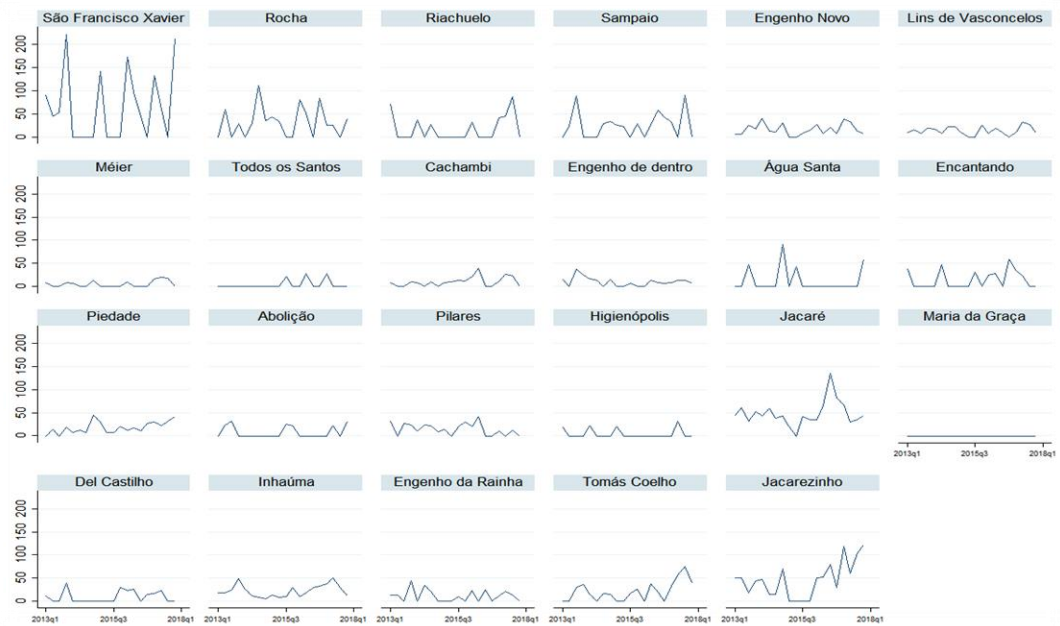
Figura 13 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 3.2 observa-se que houve pico da incidência de SC em vários períodos do estudo, exceto em 2015. Em 2014 destacaram-se os bairros Rocha, Água Santa e Piedade. Já em 2016 o aumento foi observado no Cachambi, Encantado, Pilares e Jacaré. Em 2017 somente os bairros Riachuelo, Tomás Coelho e Jacarezinho apresentaram taxas elevadas comparadas aquelas dos trimestres anteriores do estudo. Em Inhaúma o aumento da taxa ocorreu no final de 2013 e em 2017. São Francisco Xavier merece destaque por ser o bairro que apresentou em 2013, 2015, 2016 e 2017 as maiores taxas de incidência de SC da AP (Figura 14).

Figura 14 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 3.3 possui 29 bairros onde a taxa de incidência de SC apresentou importante aumento nos anos de 2015 e 2016. Os bairros cuja população experimentou esse aumento foram: Vila Cosmos (2015 e 2016), Vicente de Carvalho (2015, 2016 e 2017), Vila da Penha, Irajá e Vaz Lobo (2015), Campinho, Colégio, Coelho Neto, Pavuna, Turiaçu e Rocha Miranda (2016), Engenheiro Leal (2013 e 2015), Acari (2014 e 2016). Nos bairros Oswaldo Cruz e Ricardo de Albuquerque o fenômeno ocorreu em 2014 e 2017 e Barros Filho em 2017. Costa Barros e Quintino apresentaram pequenas variações ao longo do período de estudo. (Figura 15).

Figura 15 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 4.0 apresentou aumento na taxa de incidência de SC ao longo de todo período de estudo. No bairro Anil é possível observar esse aumento em 2013 (e também em 2016), Gardênia, Cidade de Deus, Curicica e Vargem Grande (2014), Vila Valqueire e Camorim (2016), este último com longo período sem notificação de SC. Em 2017, o aumento da taxa de incidência de SC foi observada em Jacarepaguá, Tanque, Praça Seca e Vargem Pequena (Figura 16).

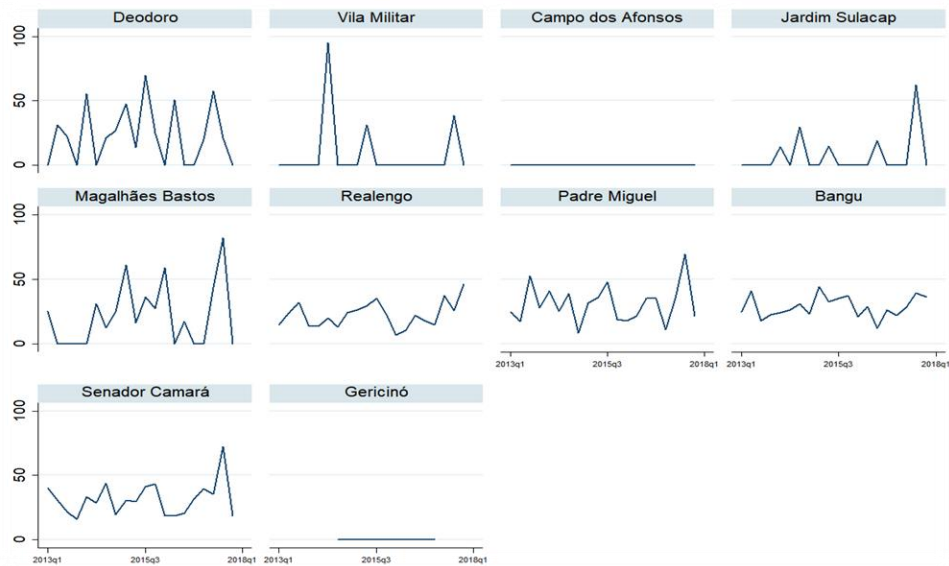
Figura 16 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 4.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 5.1 não apresentou notificação de sífilis congênita em muitos bairros no período de estudo. Ainda assim é possível visualizar, mesmo que de forma heterogênea, picos do aumento da taxa. No bairro Deodoro pode-se notar esse aumento nos anos de 2014, 2015 e 2017, Bangu e Vila Militar (2014), apesar da grande dificuldade em analisar o último descrito, Magalhães Bastos (2015, 2016 e 2017), Padre Miguel, Jardim Sulacap, Realengo e Senador Camará em 2017 (Figura 17).

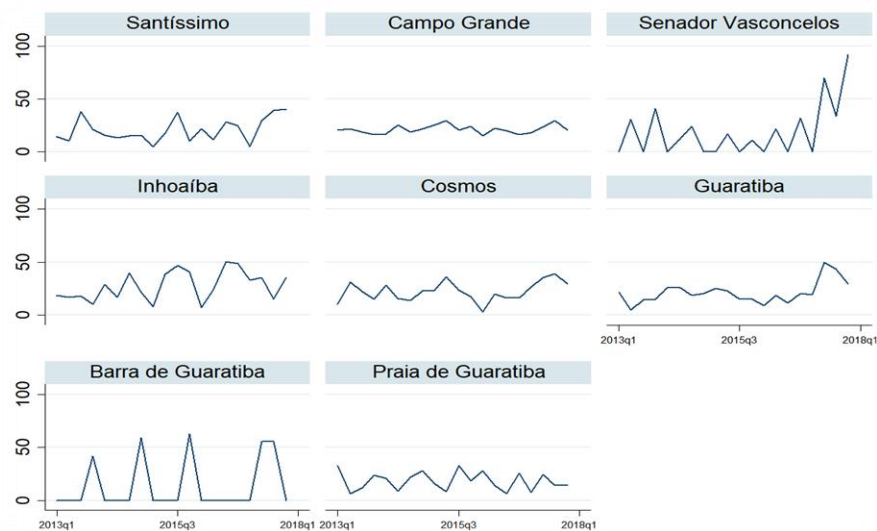
Figura 17 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 5.2 apresentou aumento na incidência de SC na maior parte dos bairros. Senador Vasconcelos e Guaratiba (2017), Inhoaíba (2015 e 2016), Cosmos (2015 e 2017). Barra de Guaratiba apresentou aumento das taxas de forma semelhante, com períodos de ausência de notificação (Figura 18).

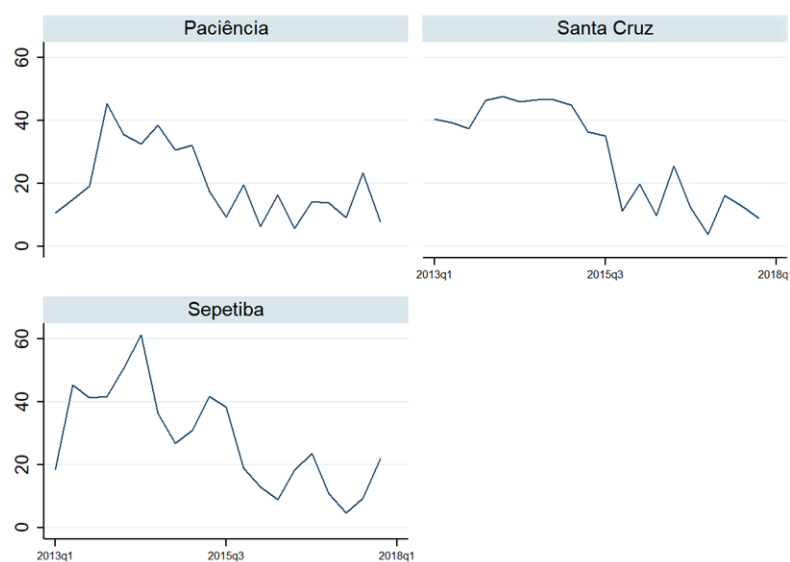
Figura 18 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 5.3 apresentou picos de incidência de SC apenas no início do período de estudo (2013 e 2014), diferentemente das demais AP. O bairro de Paciência teve destaque em 2013, Santa Cruz e Sepetiba (2014), conforme Figura 19.

Figura 19 – Taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

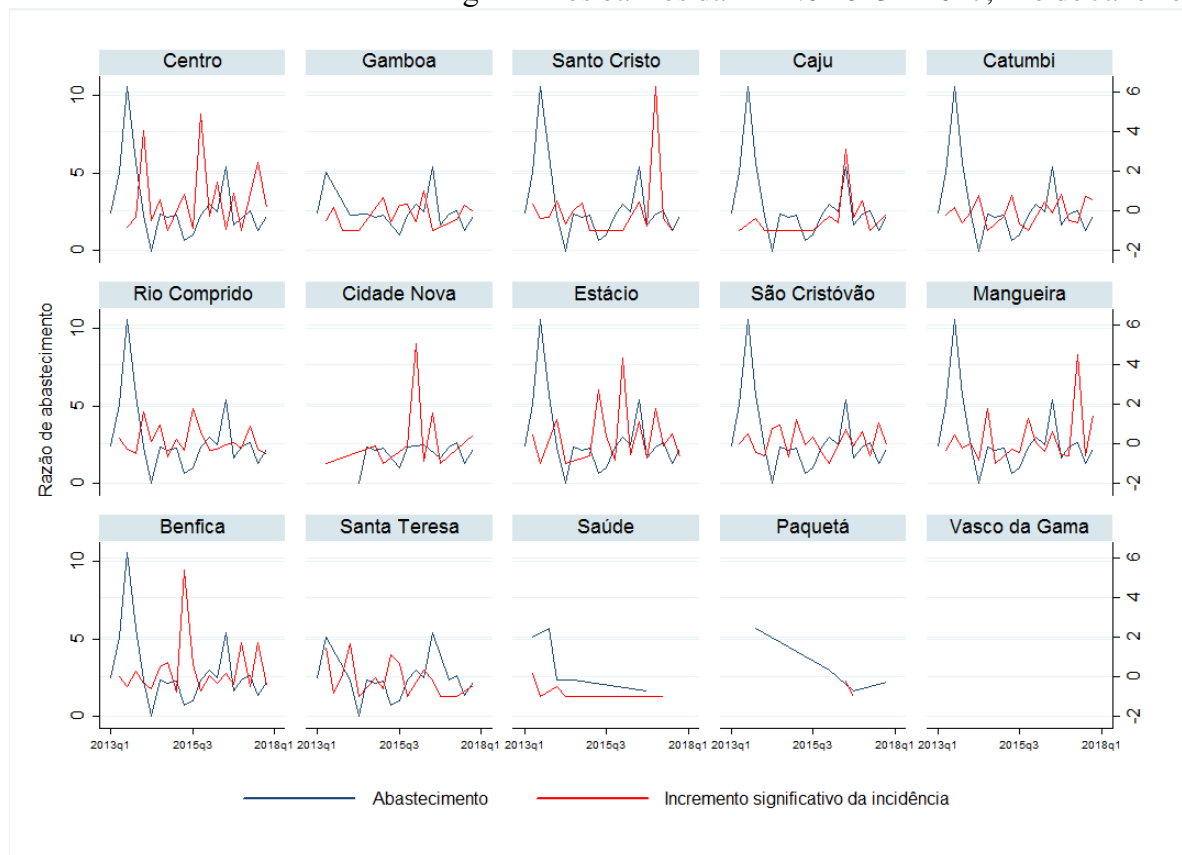
Conclui-se que a maior parte dos bairros do município do Rio de Janeiro apresentaram aumento da taxa de incidência de SC, principalmente nos anos de 2014, 2015 e 2016. Alguns bairros apresentaram pico de incidência 2 a 3 vezes maior que os demais bairros da área programática a que pertence. Em contrapartida, foi observado ausência de notificação de SC por longos períodos em alguns bairros.

## 5.2 O nível de abastecimento da penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita

Na AP 1.0, apenas no bairro Centro, o gráfico sugere uma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da taxa de incidência de SC, em 2015. Alguns bairros como Santo Cristo, Mangueira e Benfica experimentaram o fenômeno do desabastecimento e houve aumento da incidência de SC, porém abaixo do estimado para o

incremento (200%). Os demais bairros apesar de apresentarem ora desabastecimento, ora aumento significativo da SC, não houve suspeita de relação entre um fenômeno e o outro, pois ocorreram em períodos distintos (Figura 20).

Figura 20 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 1.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro

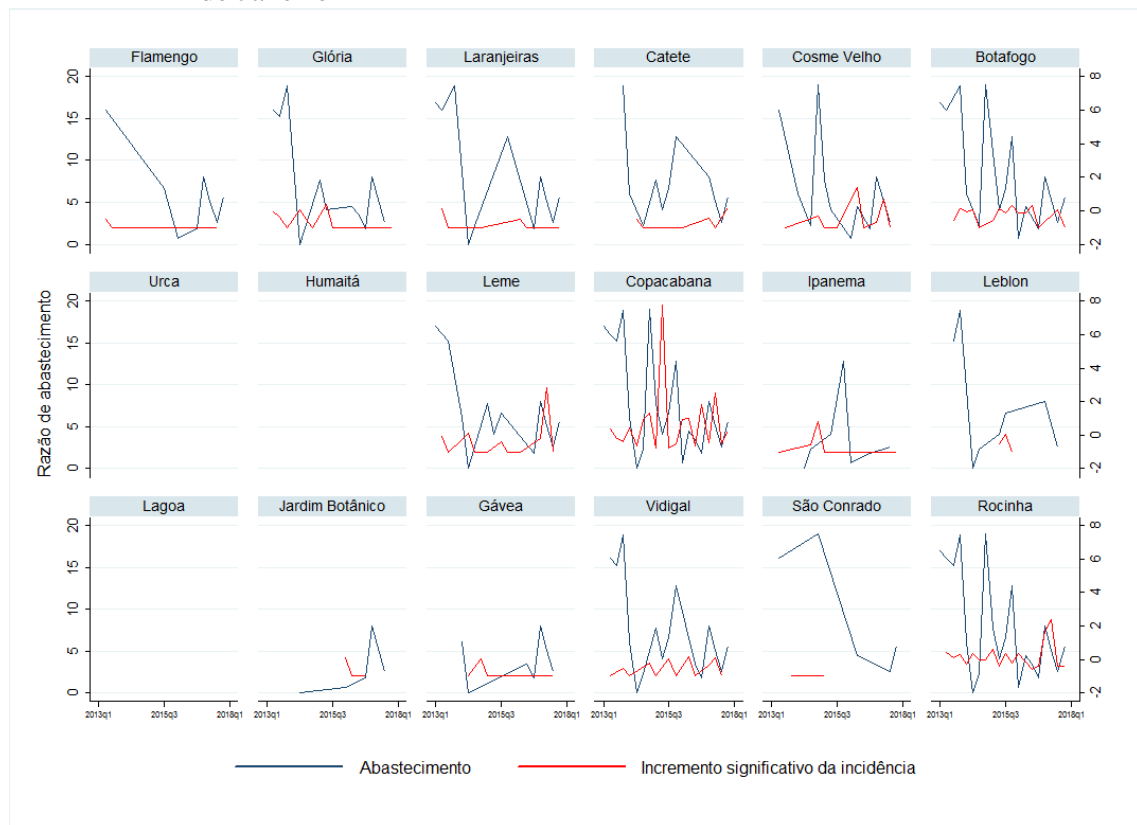


Fonte: A autora, 2019.

Nos bairros da AP 2.1 não há suspeita de relação entre a diminuição do nível de abastecimento e o aumento significativo da incidência de SC. Entretanto, os bairros Copacabana, Ipanema e Gávea experimentaram o fenômeno do desabastecimento e houve aumento da incidência de SC no mesmo período, porém abaixo do estimado para o incremento (Figura 21).



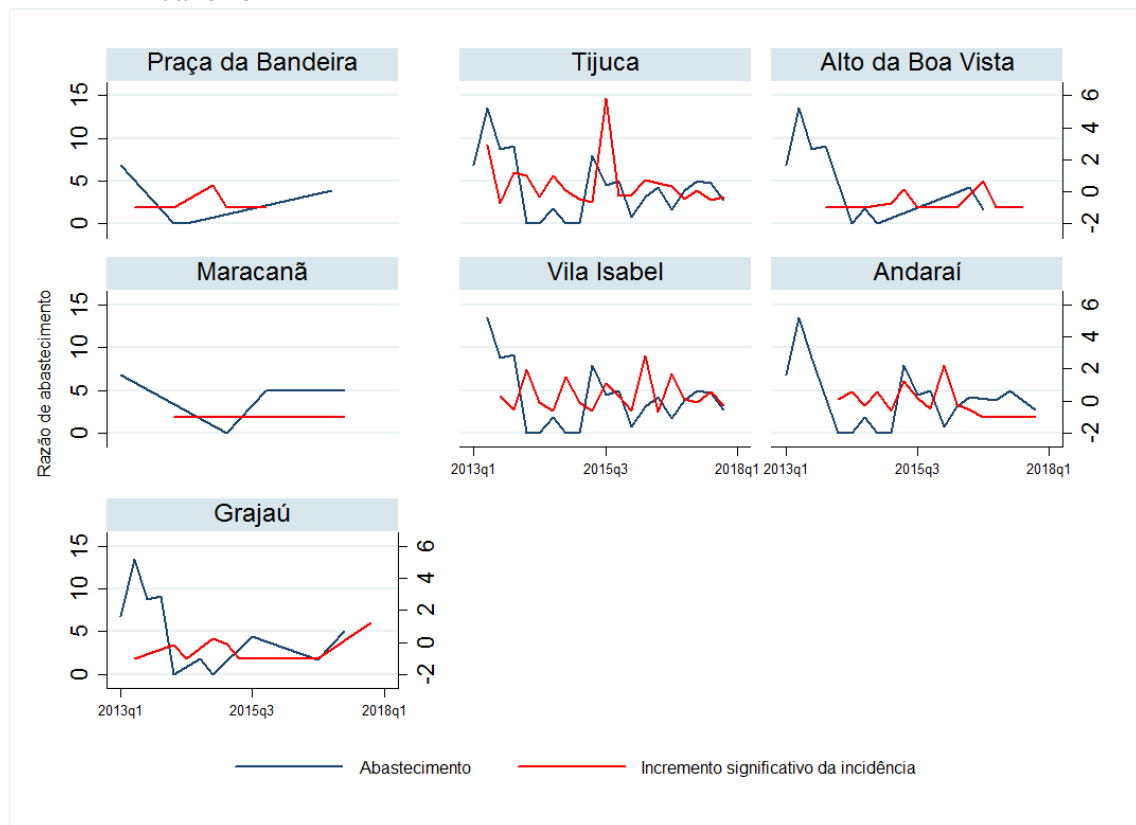
Figura 21 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 2.2 metade dos bairros sugere uma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC. No bairro Tijuca parece existir essa relação em 2015, Andaraí e Vila Isabel em 2016. Os bairros Praça da Bandeira e Alto da Boa Vista experimentaram o fenômeno do desabastecimento e aumento da incidência da SC no mesmo período, porém abaixo do estimado para o incremento (Figura 22).

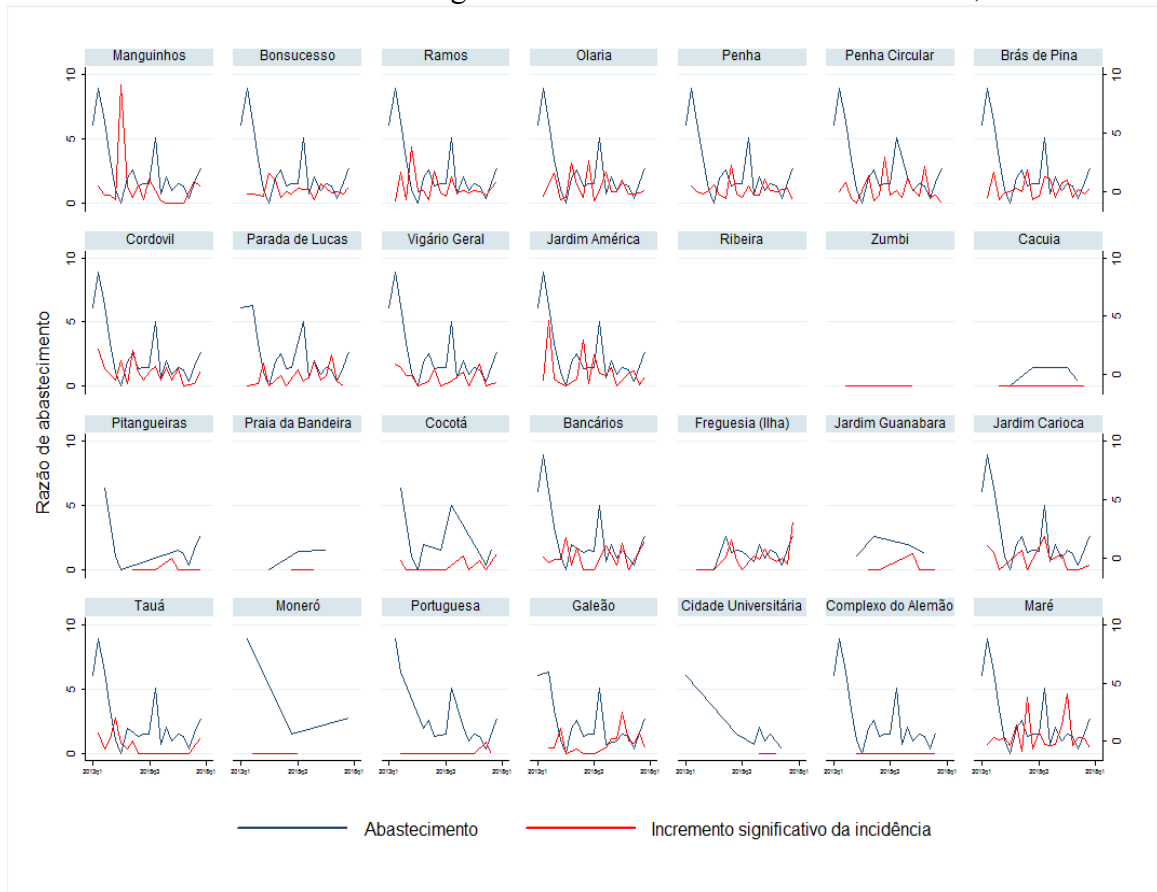
Figura 22 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 2.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 3.1 possui 28 bairros e foi observado que em somente 5 deles a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC sugerem uma relação entre si, principalmente no ano de 2014. O bairro Freguesia (Ilha) sugere essa relação em 2017. Os demais bairros apresentaram em algum período do estudo desabastecimento e aumento significativo da SC, porém não houve suspeita de relação entre um fenômeno e o outro, pois ocorreram em períodos distintos (Figura 23).

Figura 23 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 3.2, apenas em 1/4 dos bairros parece existir uma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC. Os bairros Rocha, Lins de Vasconcelos, Piedade e Jacarezinho guardam essa relação em 2014 e Inhaúma em 2015 (Figura 24).

Figura 24 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 3.3 possui 29 bairros onde foi observado que a relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC parece existir predominantemente em 2014 e 2015. Esta relação foi visualizada nos bairros Marechal Hermes, Ricardo de Albuquerque, Acari e Barros Filho em 2014 e Vila da Penha, Irajá, Colégio, Vaz lobo, Turiaçú, Rocha Miranda, Bento Ribeiro, Guadalupe e Anchieta em 2015. Os bairros Vila Cosmos, Vicente de Carvalho, Campinho, Quintino, Cascadura, Oswaldo Cruz, Coelho Neto, Costa Barros e Pavuna experimentaram o fenômeno do desabastecimento e aumento da incidência da SC no mesmo período, porém abaixo do estimado para o incremento (Figura 25).

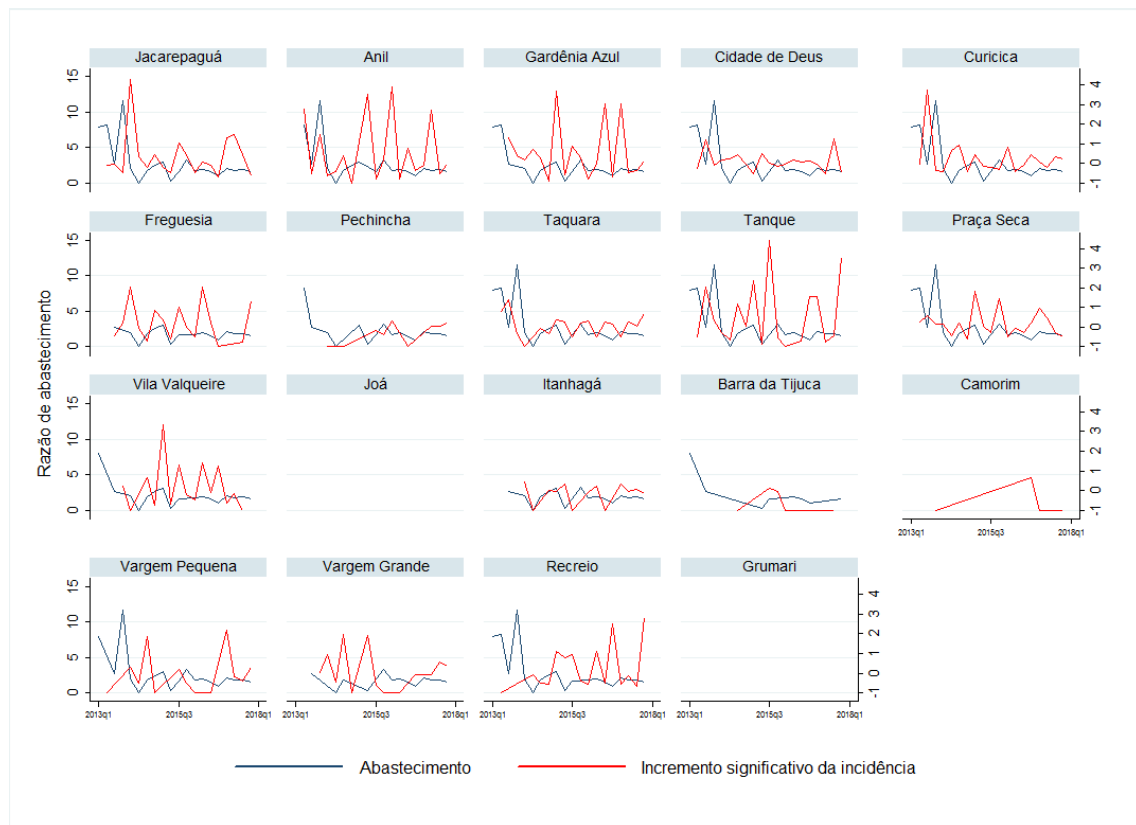
Figura 25 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 3.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 4.0, apenas os bairros Vargem Pequena e Vargem Grande sugerem uma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC, ambos em 2014. Os bairros Curicica, Tanque e Vila Valqueire guardam essa relação, porém o aumento da incidência de SC foi abaixo do estimado para o incremento (Figura 26).

Figura 26 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 4.0 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

A AP 5.1 pouco indicou relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC, sendo observado somente no bairro Deodoro, em 2015. Os bairros Magalhães Bastos e Realengo guardam essa relação, porém o aumento da incidência de SC foi abaixo do estimado para o incremento (Figura 27).

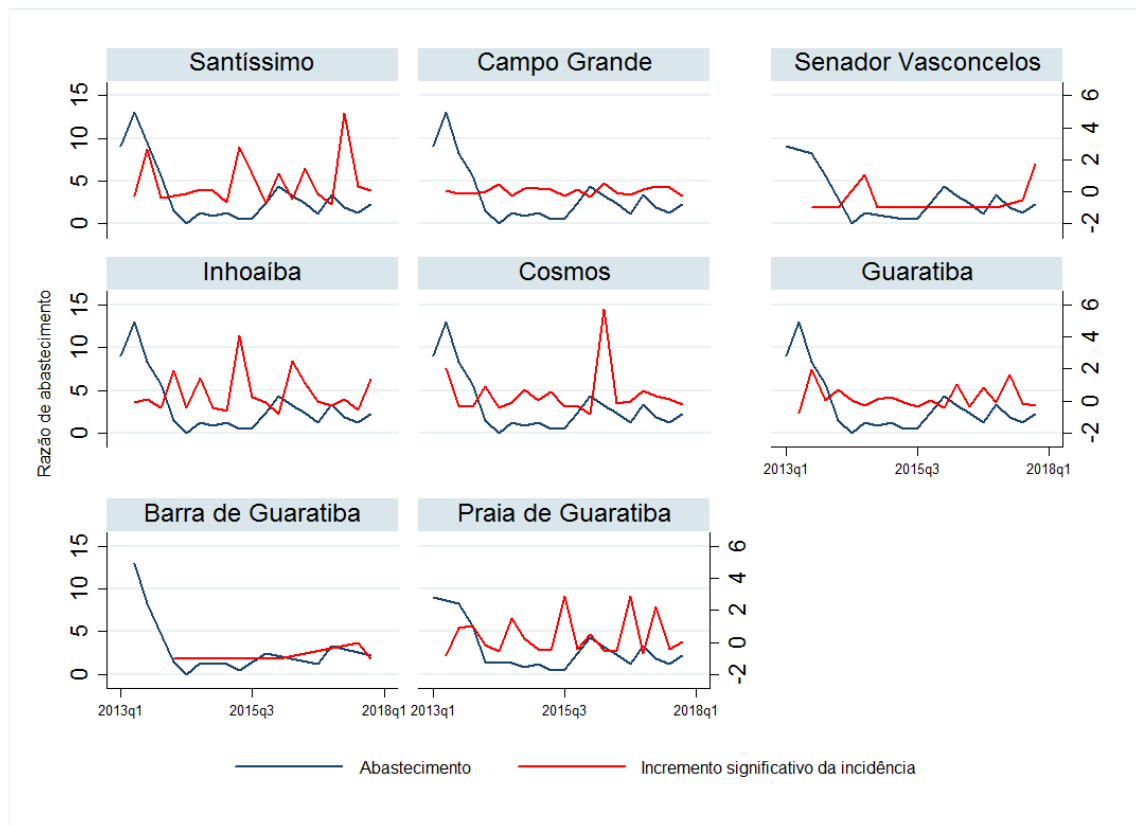
Figura 27 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.1 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Na AP 5.2, 1/3 dos bairros sugerem alguma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC. Os bairros Inhoaíba e Praia de Guaratiba apresentaram esta relação em 2015 e Santíssimo em 2015 e 2017. Os demais bairros não guardaram relação desses fenômenos, apesar de experimentá-los em algum período do estudo (Figura 28).

Figura 28 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.2 2013 – 2017, Rio de Janeiro

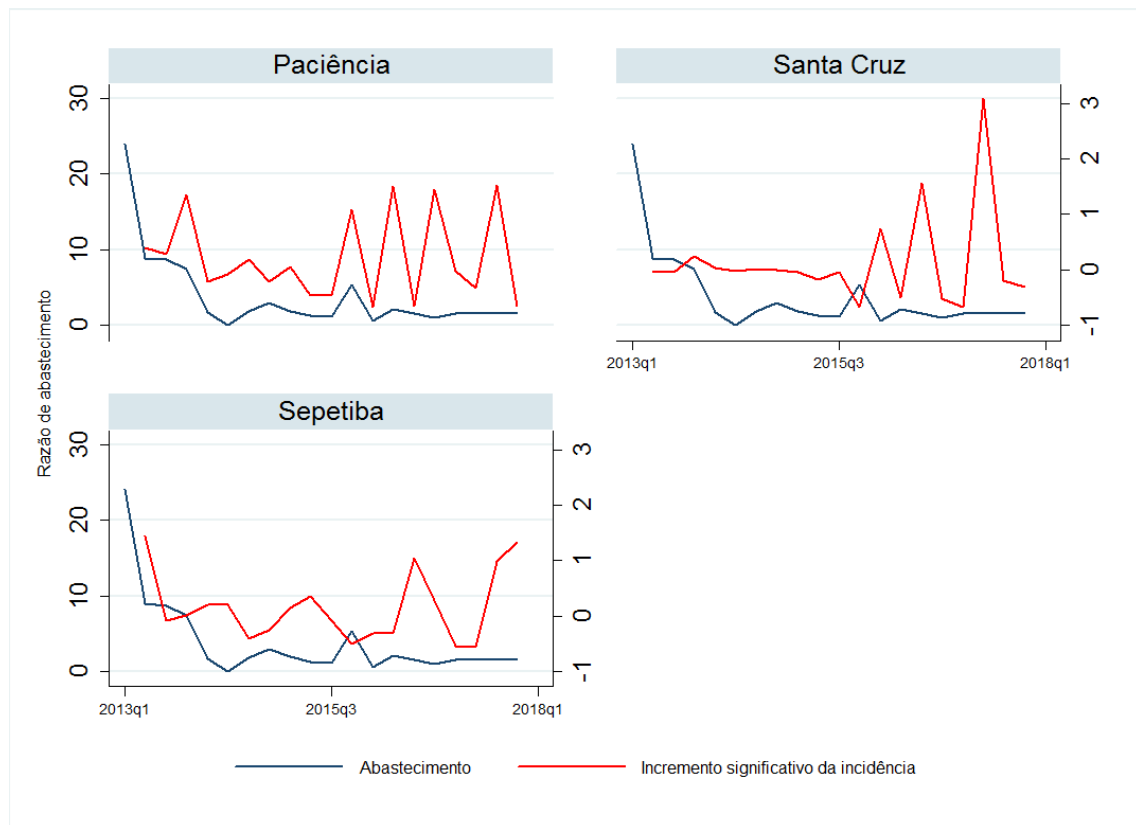


Fonte: A autora, 2019.

Dentre os 3 bairros da AP 5.3, somente Santa Cruz sugere uma relação entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o aumento significativo da SC no período de estudo. O bairro Paciência merece destaque, pois apesar do aumento da incidência de SC não chegar ao valor estimado do incremento, esta relação parece existir em 2015, 2016 e 2017 (Figura 29).



Figura 29 – Nível de abastecimento de penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros da AP 5.3 2013 – 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

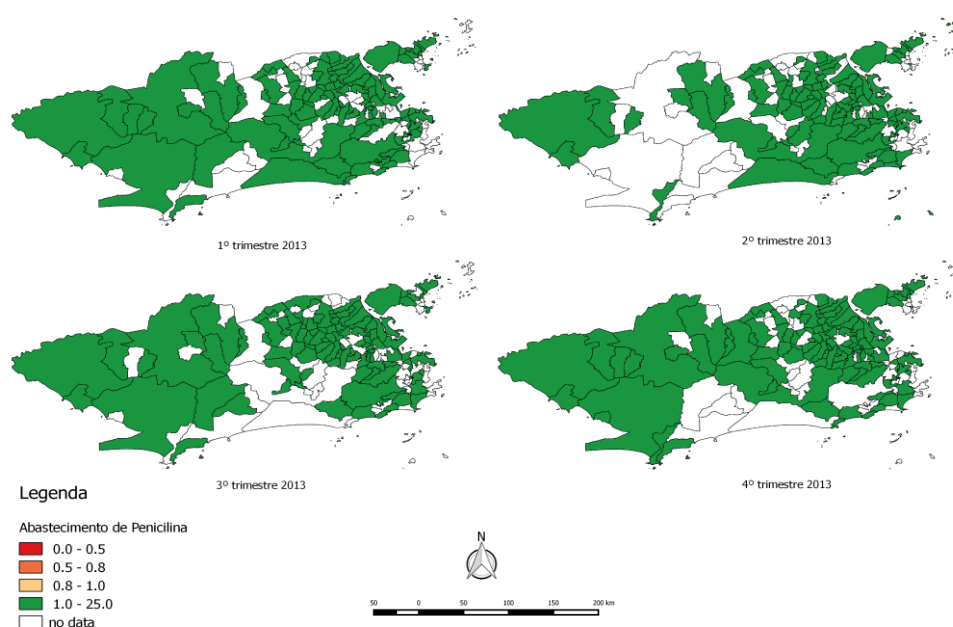
A partir dessa análise exploratória, é possível afirmar que a relação esperada entre a diminuição do nível de abastecimento de PB e o incremento significativo da SC (> 200%) ocorreu em poucos bairros do município do Rio de Janeiro, no período de estudo. Entretanto, foi observado que muitos bairros experimentaram o fenômeno do desabastecimento e aumento da incidência de SC, sugerindo uma relação entre si.

### 5.3 Distribuição espacial do nível de abastecimento de penicilina benzatina por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro

A distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina se caracteriza pela razão de abastecimento, onde foram utilizadas 4 categorias para classificá-la. Valores acima de 1 são considerados como (sem desabastecimento) e abaixo de 1 quando há algum nível de desabastecimento (não substancial, substancial e grave).

Em 2013 a distribuição permite afirmar que não houve desabastecimento de PB nas regiões do município do Rio de Janeiro. Foi observado em todos os trimestres que há uma área entre a AP 4.0 e a zona oeste onde não houve dado da distribuição do nível de abastecimento de PB. Este fato se justifica pela ausência de notificação de sífilis em gestante nos bairros dessa região e para estimar o número de frascos dispensados de PB, levou-se em consideração o número de casos de sífilis em gestante nas unidades de saúde de cada bairro (Figura 30).

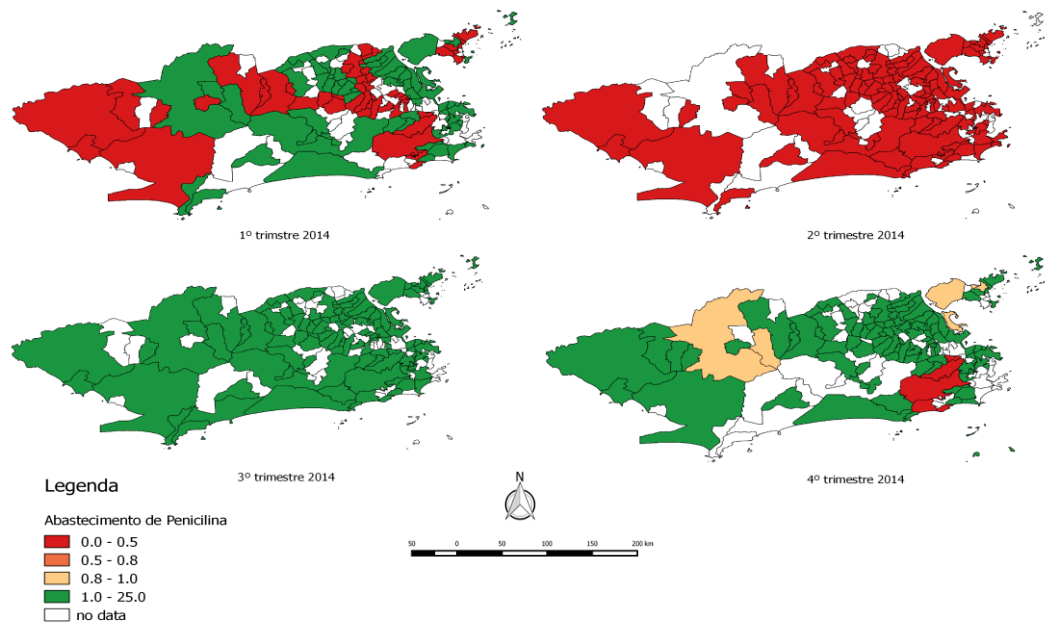
Figura 30 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2013, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Diferentemente em 2014, muitas regiões apresentaram nível grave de desabastecimento, principalmente nos dois primeiros trimestres. O quadro mais crítico foi no segundo trimestre, onde o cenário de desabastecimento foi grave em quase todo território. Vale destacar que as regiões mais afetadas pelo desabastecimento foram: zona norte, zona oeste e zona sul. No terceiro trimestre este comportamento parece mudar, não havendo desabastecimento. No quarto trimestre algumas regiões retornam com o quadro de desabastecimento, com razão de abastecimento não substancial (0,75 – 0,99) na zona oeste e na zona norte e nível grave na zona sul da cidade (Figura 31).

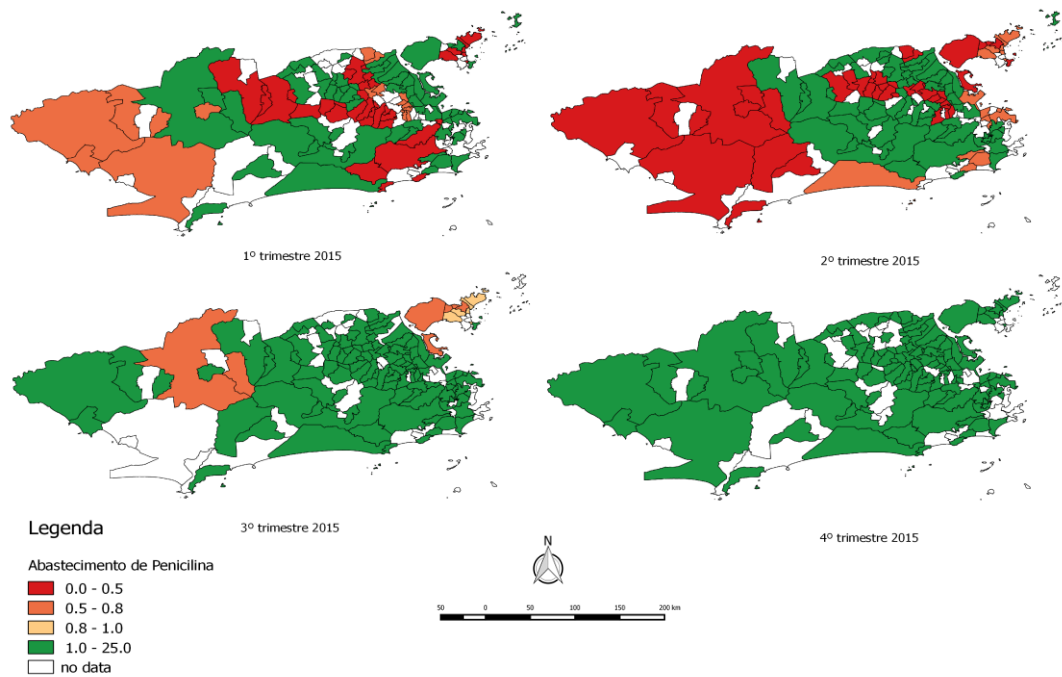
Figura 31 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2014, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2015, a distribuição espacial desse fenômeno foi heterogênea nos dois primeiros trimestres, retornando ao nível crítico em comparação aos trimestres anteriores. Regiões da zona oeste e zona norte que no primeiro trimestre aparecem sem desabastecimento (razão > 1), mudam seu comportamento para grave no segundo trimestre. Este cenário parece melhorar nos dois últimos trimestres, onde poucos bairros dessas regiões descritas anteriormente apresentam desabastecimento. No quarto trimestre as regiões apresentam distribuição mais homogênea, sem evidência de desabastecimento (Figura 32).

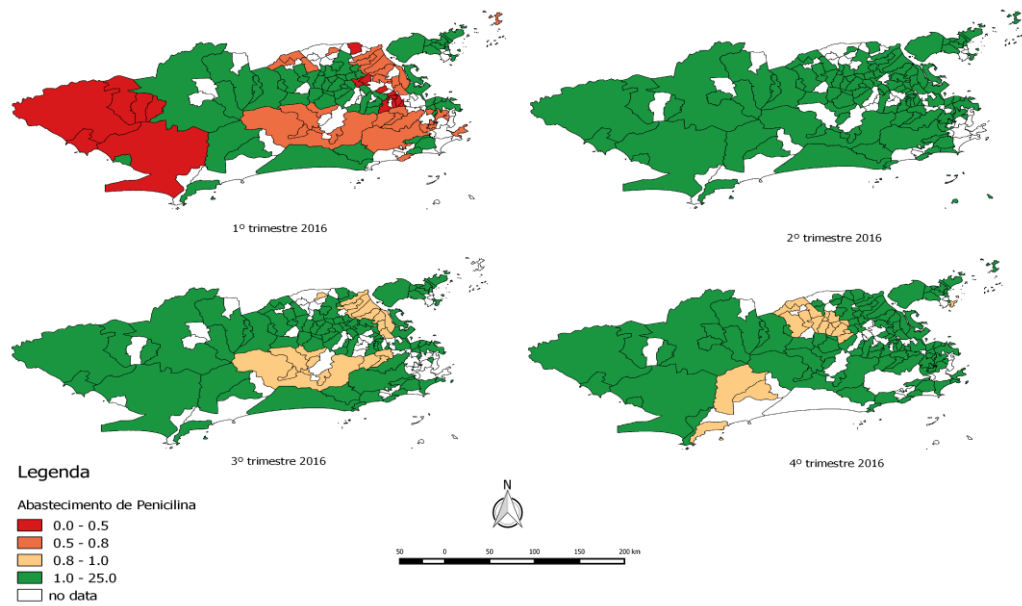
Figura 32 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2015, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2016, o primeiro trimestre apresenta distribuição mais heterogênea em relação aos demais trimestres. Neste trimestre há nível crítico de desabastecimento, principalmente na zona oeste, zona de confluência entre a zona norte e a zona oeste e zona norte. No segundo trimestre não há evidência de desabastecimento e nos últimos dois trimestres algumas regiões apresentam desabastecimento, com razão entre 0.75 – 0.99 (Figura 33).

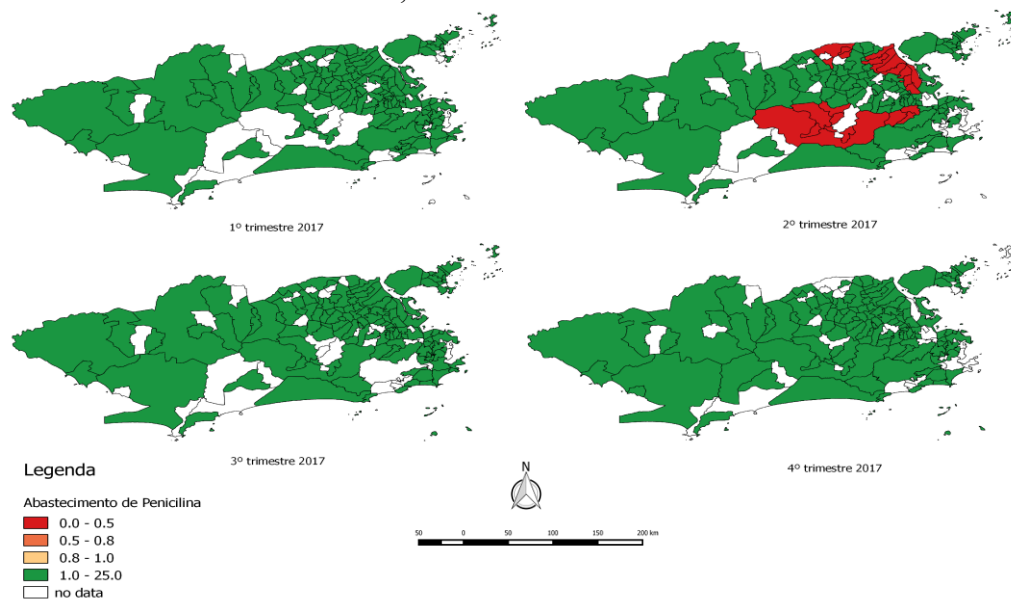
Figura 33 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2016, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2017, é possível observar que as áreas estão apresentando comportamento similar, com razão de abastecimento  $> 1$ . Vale destacar que no segundo trimestre de 2017 ocorre um evento de desabastecimento grave na zona norte e na zona de confluência entre Centro e zona oeste (Figura 34).

Figura 34 – Distribuição espacial do nível de abastecimento da penicilina benzatina 2017, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

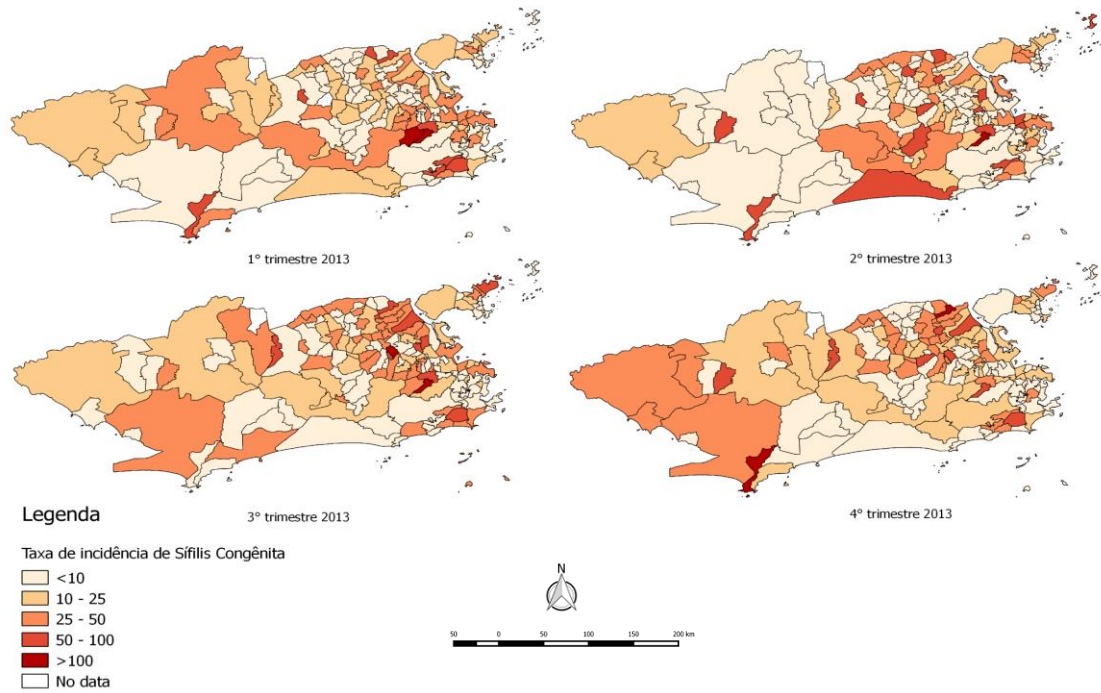
Em síntese, os períodos que apresentaram distribuição espacial mais heterogênea foram 2014 e 2015, com níveis graves de desabastecimento em grande parte das regiões. Em 2016 algumas regiões da zona oeste, zona norte e zona de confluência entre o Centro e a zona oeste ainda apresentaram desabastecimento, porém de forma menos intensa e heterogênea, diferentemente dos anos anteriores. Em 2013 não houve evidência de desabastecimento e em 2017 o comportamento da distribuição foi mais homogêneo, exceto no segundo trimestre onde algumas áreas da zona norte e na zona de confluência entre o Centro e a zona oeste apresentaram desabastecimento grave.

#### **5.4 Distribuição espacial da incidência de sífilis congênita por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro**

Para conhecer a distribuição espacial da incidência de SC ao longo do período de estudo, foram criados mapas temáticos para visualizar como o fenômeno se comporta, por trimestre, nos bairros do município do Rio de Janeiro.

É possível visualizar que em 2013 poucos bairros apresentaram taxas de incidência de SC elevadas, sendo a maior concentração na zona norte, na região de confluência entre o Centro e parte da zona sul. Entretanto, observa-se que a zona oeste e a zona de confluência entre a zona norte e a região de Jacarepaguá e Barra da Tijuca apresentam taxas significantes também (Figura 35).

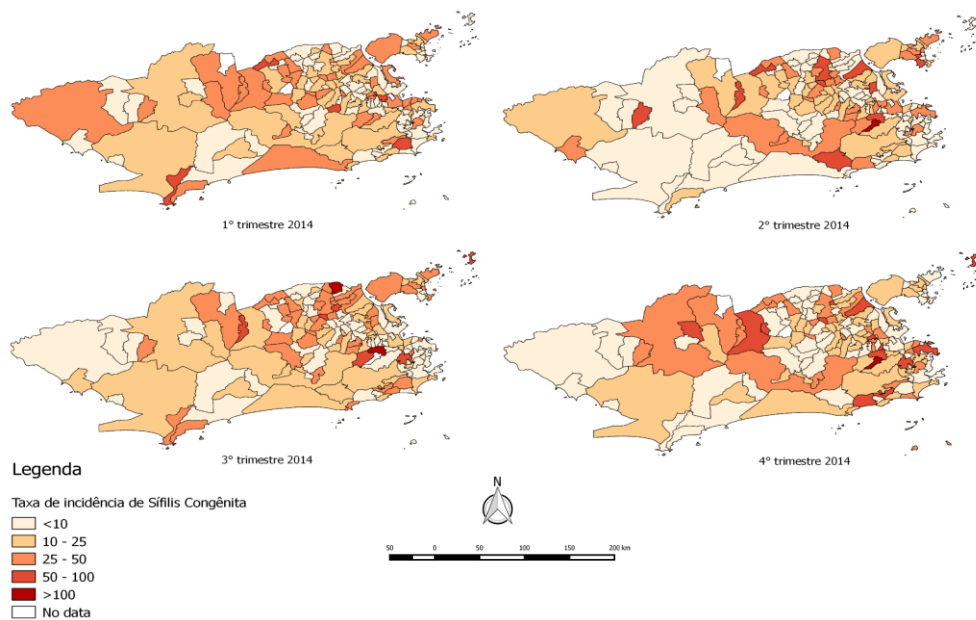
Figura 35 – Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2013, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2014, as regiões que apresentaram maior incidência de SC foram: zona norte, Centro e parte da zona sul. Observa-se que a zona oeste apesar de experimentar esse fenômeno, não teve taxas elevadas (Figura 36).

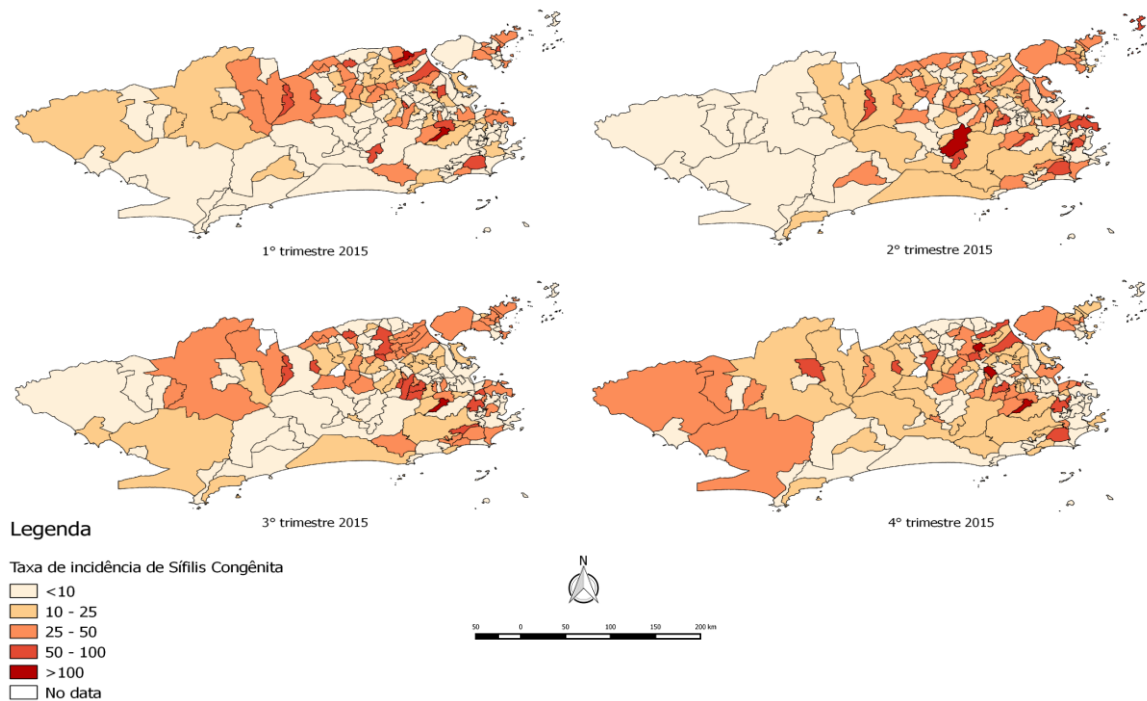
Figura 36 - Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2014, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Já em 2015 observa-se que o comportamento da distribuição ocorre de forma mais heterogênea, onde o aumento da incidência de SC além de se manter presente na zona norte e Centro, como no ano anterior, aparece nas regiões da zona sul e zona oeste com altas taxas. Destaca-se que a distribuição na zona oeste é diferente ao longo dos trimestres, piorando no final do ano (Figura 37).

Figura 37 - Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2015, Rio de Janeiro

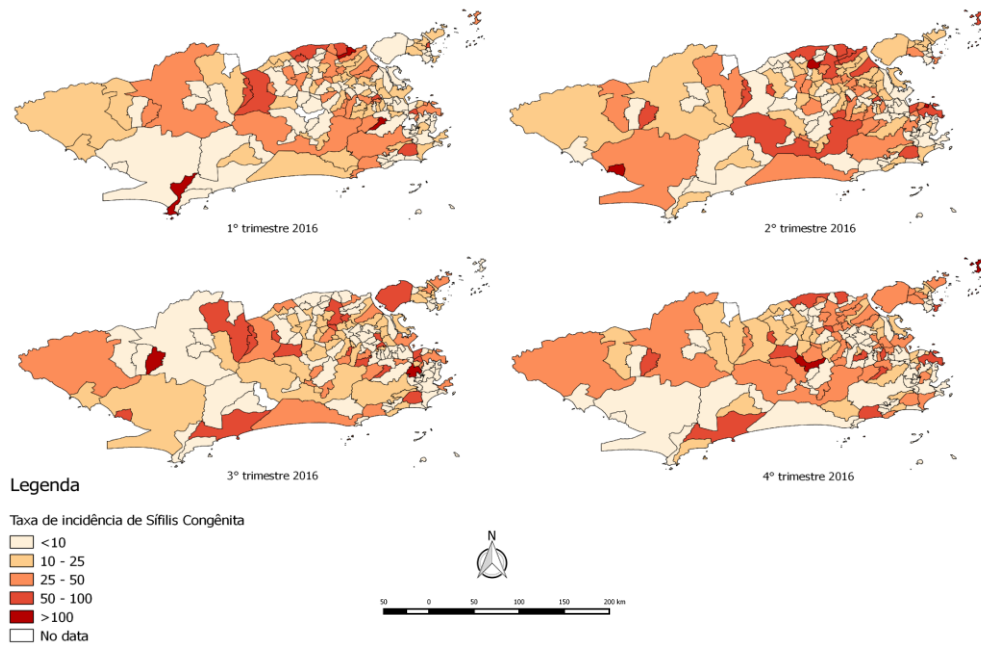


Fonte: A autora, 2019.

Em 2016, a distribuição está heterogênea em todos os trimestres, onde o fenômeno permanece presente na zona norte, Centro, zona oeste e parte da zona sul. Merece destaque a região da AP 4.0 que apresentou altas taxa de SC, comportamento não visualizado nos anos anteriores do estudo (Figura 38).



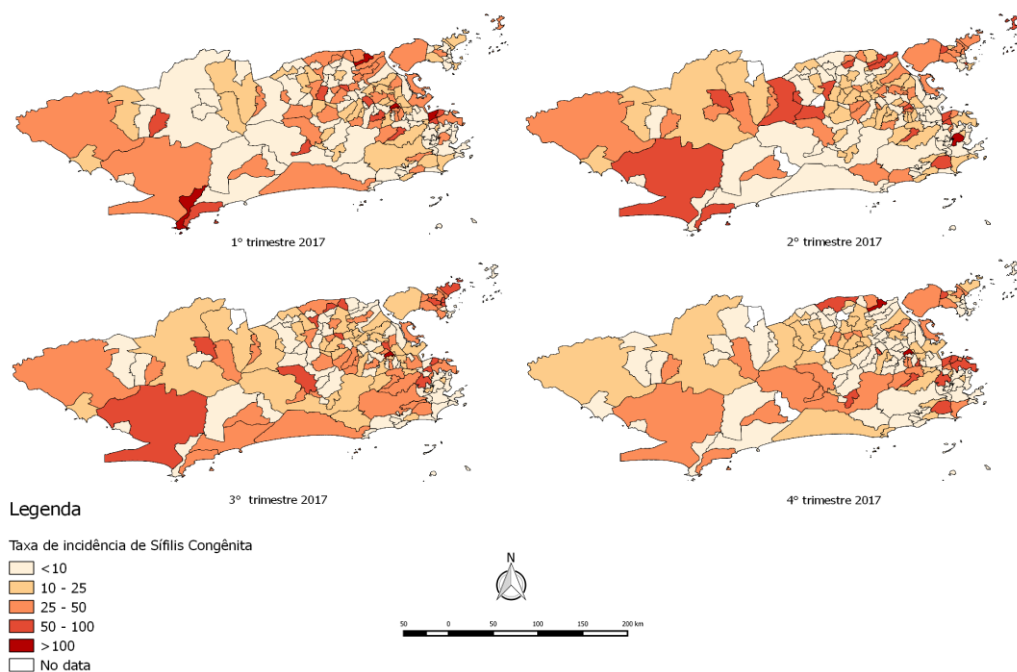
Figura 38 - Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2016, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

No ano de 2017, a distribuição espacial manteve-se heterogênea em todos os trimestres, assim como no ano anterior. Observa-se que a zona oeste, Centro e zona norte permaneceram com taxas elevadas de SC, se destacando a região da AP 5.2 que não apresentaram taxas altas nos períodos anteriores (Figura 39).

Figura 39 - Distribuição espacial da taxa de incidência de sífilis congênita 2017, Rio de Janeiro



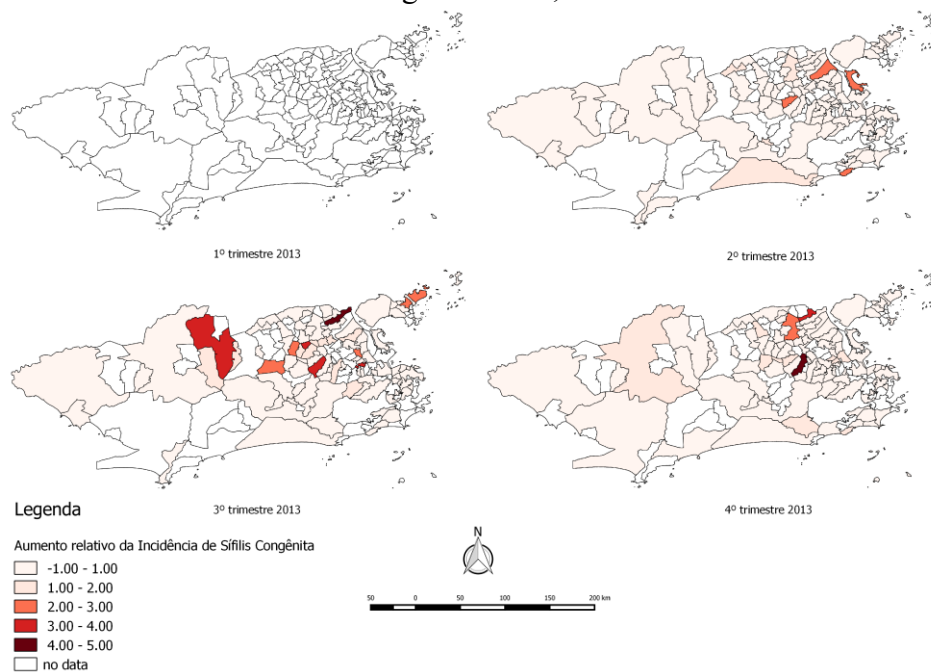
Fonte: A autora, 2019.

Conclui-se que a distribuição espacial da taxa de incidência de SC manteve-se heterogênea em todo período de estudo, com taxas elevadas predominantemente na zona norte e Centro, e visualizado de forma menos intensa na zona oeste e região da AP 4.0.

### 5.5 Distribuição espacial do incremento significativo da incidência de sífilis congênita por bairro 2013 – 2017, Rio de Janeiro

A distribuição espacial do incremento significativo da incidência de sífilis congênita (> 200%) foi observada de maneira discreta em 2013, com pequena heterogeneidade. Esse incremento foi visualizado principalmente nos dois últimos trimestres, em poucas regiões da na zona norte e zona oeste, porém com regiões onde o incremento foi 3 a 4 vezes maior (Figura 40).

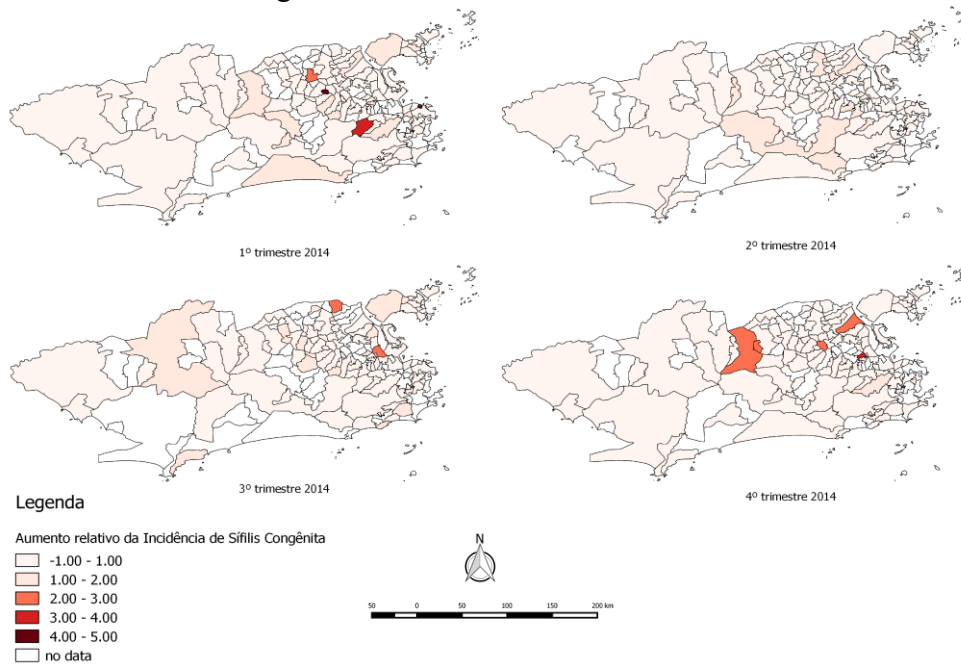
Figura 40 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2013, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2014, a distribuição manteve-se pouco heterogênea e o incremento foi visualizado predominantemente na zona norte. No último trimestre uma pequena região da zona oeste experimentou esse fenômeno (Figura 41).

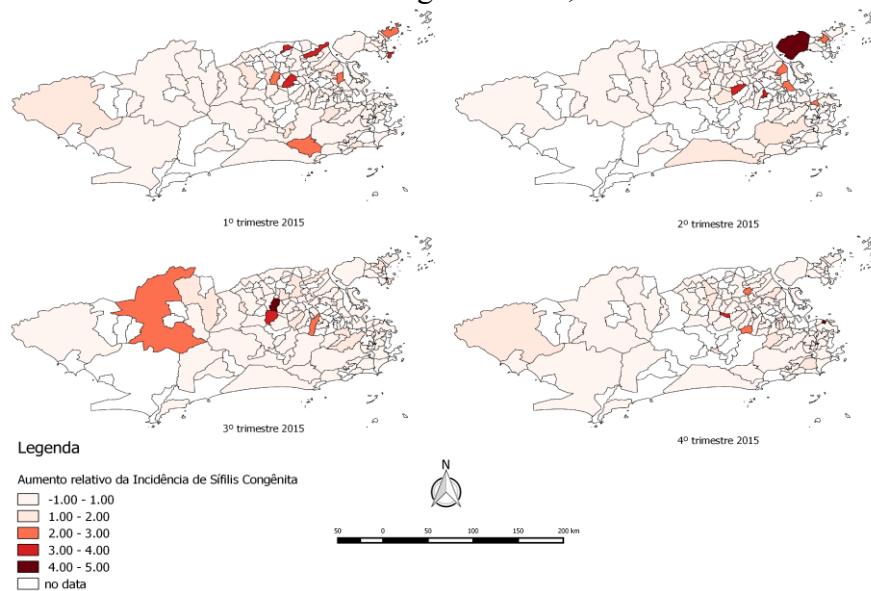
Figura 41 - Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2014, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2015, a zona norte permaneceu sendo a região com a maior concentração desse fenômeno, onde houve incremento 4 vezes maior, no segundo trimestre. Contudo, no terceiro trimestre uma grande região da zona oeste apresentou o incremento da incidência de SC (Figura 42).

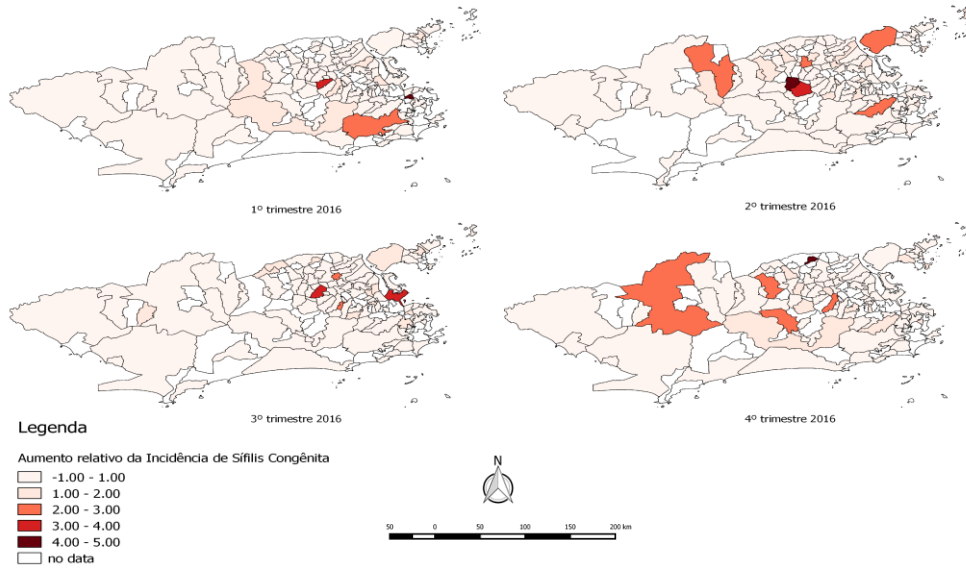
Figura 42 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2015, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

Em 2016, a distribuição foi um pouco mais heterogênea em algumas áreas, com predomínio do incremento na zona norte e na zona oeste. Observa-se que, assim como nos anos anteriores, a maior parte das regiões apresentou distribuição homogênea (Figura 43).

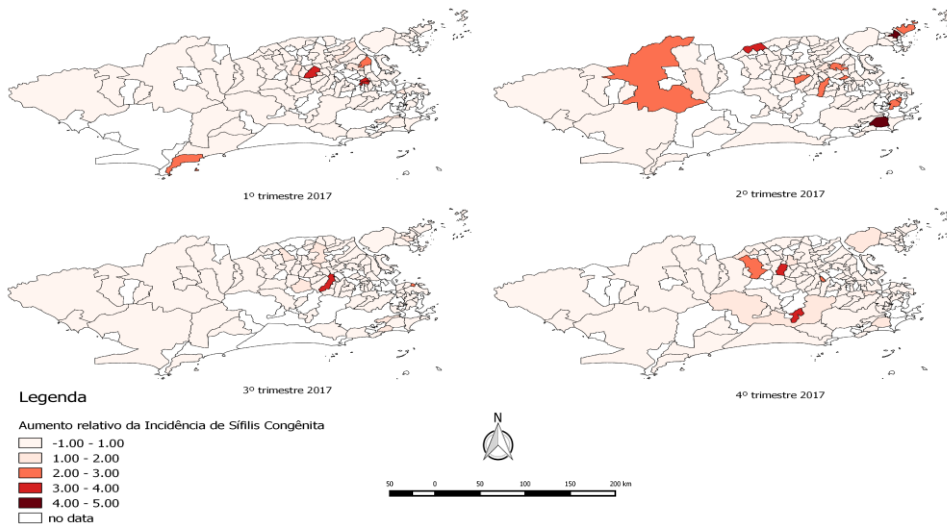
Figura 43 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita 2016, Rio de Janeiro



Fonte: A autora, 2019.

No último ano de estudo, a distribuição permaneceu predominante na zona oeste e zona norte. Destaca-se o incremento 4 vezes maior em uma região da zona sul, no segundo trimestre (Figura 44).

Figura 44 – Distribuição espacial do incremento significativo da taxa de incidência de sífilis congênita nos bairros do município do Rio de Janeiro – 2017



Fonte: A autora, 2019.

A distribuição espacial do incremento da incidência de SC foi pouco heterogênea no período de estudo, onde o predomínio das regiões que experimentaram esse fenômeno foram: zona norte e zona oeste. A maior parte das regiões mantiveram-se com distribuição homogênea e incremento < 200%, porém com presença de incidência de SC.

## 5.6 Distribuição dos determinantes da incidência de sífilis congênita no Rio de Janeiro

Em relação às covariáveis da dimensão geográfica do modelo teórico, os bairros da AP 3.1 apresentaram em média 30,5% da população vivendo em aglomerados subnormais. Já a taxa de homicídios foi maior em média nos bairros da AP 5.3, com 125 homicídios por mil habitantes.

Entre as variáveis sociodemográficas, os bairros da AP 5.1 tinham em média 43% da população com idade entre 15 – 39 anos. A razão homem – mulher foi maior em média na AP 5.1, com uma razão de 1,17 homens/mulher. Os bairros da AP 5.3 apresentaram em média a maior proporção (20%) de mulheres em idade fértil que tiveram filhos com < 20 anos, e os bairros da AP 5.2 apresentaram em média uma taxa de 5 nascidos vivos por mil habitantes.

A proporção de mulheres chefes de família variou em média entre 40% nos bairros da AP 5.1 e 50% nos bairros da AP 2.1. A taxa de analfabetismo na população > 18 anos foi maior em média na AP 3.1 (4%).

Na dimensão econômica a proporção de pessoas vivendo abaixo do nível de pobreza em média foi maior nos bairros da AP 1.0 e de pessoas vivendo em extrema pobreza foi nos bairros da AP 3.2. Além disso, a proporção de pessoas sem rendimentos em média foi maior (5,4%) nos bairros da AP 5.3, e o coeficiente de Gini foi maior em média nos bairros da AP 2.2.

Quanto à dimensão da assistência ao pré-natal, observa-se que em média 85% das mulheres residentes nos bairros da AP 2.1 tiveram  $\geq 7$  consultas de pré-natal. Já os bairros da AP 5.2 tiveram em média 52% dos parceiros tratados para sífilis, enquanto a AP 3.3 registrou em média a menor proporção (30%); e, por fim, em média 81% das gestantes residentes nos bairros da AP 2.2 realizaram o teste não treponêmico, enquanto somente 37% em média realizaram o teste na AP 4.0.

Para os todos os índices de desenvolvimento, os bairros da AP 2.2 apresentaram em média valores mais altos do que as outras APs. Sendo assim, o índice de desenvolvimento social desta área geográfica foi em média maior que as demais, com média de 0,67 e o índice de

desenvolvimento humano, nas suas três dimensões (renda, educação e saúde), com 0,86, 0,78 e 0,90, respectivamente (Apêndice).

### 5.7 Relação entre o desabastecimento da penicilina benzatina e o incremento significativo da incidência de Sífilis Congênita no Rio de Janeiro, 2013 - 2017

Nessa análise descritiva, foi observado que o grupo dos bairros (trimestre-ano) que apresentou o maior valor médio da taxa de incidência de SC foi os que tiveram desabastecimento de PB (23,39), havendo discreta relação comparado ao outro grupo. Diferentemente no incremento significativo da sífilis congênita, a média dobrou o seu valor no grupo de bairros onde houve desabastecimento, indicando forte relação. No grupo dos bairros em que não houve desabastecimento, somente 2,4% apresentaram incremento significativo da SC, enquanto no grupo onde houve desabastecimento, 5,25% dos bairros trimestre-ano apresentaram incremento (Tabela 1).

Tabela 1 – Relação entre a ocorrência de sífilis congênita e o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017

Ocorrência de casos de sífilis congênita	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Taxa incidência SC por mil nascidos vivos</b>		
Valor médio	22,45	23,39
Mínimo	0	0
Máximo	236,84	357,14
<b>Incremento significativo (maior que 200%)</b>		
Valor médio	2,42	5,25
Mínimo	0	0
Máximo	100	100

Fonte: A autora, 2019.

Na análise da dimensão sociodemográfica, não houve mudança do comportamento da população dos bairros trimestre-ano na ocorrência e não ocorrência da exposição em estudo,

apresentando valores médios muito similares. Com isso, nenhum fator sociodemográfico indicou relação com o desabastecimento da PB (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise da dimensão sociodemográfica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017

Sociodemográfica	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Proporção da população com idade entre 15 - 39 anos</b>		
Valor médio	39,72	39,82
Mínimo	31,89	29,69
Máximo	49,85	49,85
<b>Razão Homem-Mulher</b>		
Valor médio	0,88	0,88
Mínimo	0,73	0,73
Máximo	1,30	1,30
<b>Proporção de mulheres chefes de família</b>		
Valor médio	46,24	46,64
Mínimo	33,4	33,4
Máximo	60,23	60,23
<b>Taxa de analfabetismo em pessoas &gt; 18 anos</b>		
Valor médio	3,48	3,52
Mínimo	0,44	0,44
Máximo	9,86	9,86
<b>Proporção de mulheres que tiveram filhos com menos de 20 anos</b>		
Valor médio	0,15	0,15
Mínimo	0,01	0,01
Máximo	0,27	0,27
<b>Taxa de nascidos vivos por mil habitantes</b>		
Valor médio	3,47	3,37
Mínimo	0,10	0,1
Máximo	26,55	26,55

Fonte: A autora, 2019.

Na análise da dimensão econômica, não houve variação entre os grupos dos bairros trimestre-ano, indicando que não existe relação entre o desabastecimento da PB e os fatores

nela avaliados. Os valores médios permaneceram inalterados na sua grande maioria ou com discreta diferença, como na taxa de desemprego (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise da dimensão econômica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017

<b>Econômica</b>	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Coefficiente de Gini</b>		
Valor médio	0,43	0,43
Mínimo	0,37	0,37
Máximo	0,53	0,53
<b>Taxa de desemprego</b>		
Valor médio	3,64	3,57
Mínimo	0,14	0,14
Máximo	11	11
<b>Proporção e pessoas vivendo em extrema pobreza</b>		
Valor médio	3,03	3,03
Mínimo	0,11	0,11
Máximo	9,14	9,14
<b>Proporção de pessoas vivendo abaixo do nível de pobreza</b>		
Valor médio	11,76	11,78
Mínimo	0,78	0,78
Máximo	26,96	26,96

Fonte: A autora, 2019.

Na dimensão assistência pré-natal, assim como na sociodemográfica e econômica, não houve indícios que os fatores abordados apresentam relação com o desabastecimento da PB. Os valores médios mantiveram-se inalterados nos dois grupos de bairros (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise da dimensão assistência pré-natal e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017 (continua)

<b>Assistência Pré-Natal</b>	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Proporção de mulheres que tiveram sete ou mais consultas de pré-natal</b>		
Valor médio	0,74	0,73
Mínimo	0,57	0,57
Máximo	0,92	0,92



Tabela 4 – Análise da dimensão assistência pré-natal e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017 (conclusão)

<b>Assistência Pré-Natal</b>	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Proporção de parceiros tratados</b>		
Valor médio	0,42	0,41
Mínimo	0	0
Máximo	0,83	1
<b>Proporção de gestantes com teste não-treponêmico</b>		
Valor médio	0,63	0,62
Mínimo	0,13	0,13
Máximo	1	1

Fonte: A autora, 2019.

Na análise da dimensão geográfica, foi observado que 25,5% dos bairros que tiveram desabastecimento de PB, eram de pessoas vivendo em regiões aglomeradas e a taxa de homicídio também foi maior no grupo de bairros onde teve ocorrência de desabastecimento de PB, demonstrando fortes indícios que exista relação entre eles (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise da dimensão geográfica e sua relação com o desabastecimento de penicilina benzatina nos bairros trimestre-ano do Rio de Janeiro 2013 – 2017

<b>Geográfica</b>	Teve desabastecimento de Penicilina Benzatina?	
	Não	Sim
<b>Proporção de pessoas vivendo em regiões aglomeradas</b>		
Valor médio	24,59	25,52
Mínimo	0	0
Máximo	100	100
<b>Taxa de homicídio</b>		
Valor médio	97,21	99,99
Mínimo	7,91	0
Máximo	404,33	404,33

Fonte: A autora, 2019.

A tabela 6 apresenta os riscos relativos bruto e ajustados entre o incremento significativo da incidência de SC e o desabastecimento de PB, considerando os bairros trimestres-anos. Na análise bruta, ter desabastecimento esteve associado a um aumento de 2,17 vezes no risco de

ter um incremento significativo na taxa de incidência de SC nos bairros por trimestre-ano. Quando ajustado pela dimensão sociodemográfica a força de associação aumentou para 2,24 (IC 95% 1,16 – 4,37).

Em relação ao ajuste da dimensão econômica a chance de ocorrer um incremento significativo da SC foi de 2,20 (IC 95% 1,14 – 4,25) nos bairros trimestre-ano em que tiveram desabastecimento de PB. Já na dimensão assistência pré-natal o ajuste aumentou a força de associação para 2,21. Na dimensão geográfica o risco de ocorrência do incremento significativo da SC foi de 2,19 (IC 95% 1,14 – 4,22).

Tabela 6 - Modelos longitudinais bruto e ajustados entre o incremento significativo da incidência de sífilis congênita e o desabastecimento de penicilina benzatina, considerando todos os bairros trimestres-anos, Rio de Janeiro 2013-2017 (continua)

Variáveis	Risco Relativo	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>1</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>2</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>3</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>4</sup>	IC 95%
<b>Exposição</b>										
Desabastecimento de PB	2,17	1,12 – 4,18	2,24	1,16 - 4,37	2,20	1,14 - 4,25	2,21	1,14 - 4,26	2,19	1,14 - 4,22
<b>Dimensão Sociodemográfica</b>										
Proporção população com idade entre 15 - 39 anos			1,00	0,90 - 1,12						
Razão Homem-Mulher			5,37	0,01 - 3720						
Proporção de mulheres chefes de família			0,94	0,88 - 1,01						
Taxa de analfabetismo > 18 anos			0,98	0,83 - 1,16						
Proporção de mulheres que tiveram filhos com menos de 20 anos			< 0,001	1.73e <sup>-06</sup> - 0,11						
Taxa de nascidos vivos			0,83	0,76 - 0,92						
<b>Dimensão Econômica</b>										
Coefficiente de Gini					< 0,001	8.82e <sup>-09</sup> - 10,90				
Taxa de desemprego					0,94	0,85 - 1,05				
Proporção de pessoas vivendo em extrema pobreza					0,68	0,46 - 0,99				
Proporção de pessoas vivendo abaixo do nível de pobreza					1,06	0,93 - 1,20				
<b>Dimensão Assistência Pré-Natal</b>										
Proporção de mulheres que tiveram sete ou mais consultas de pré-natal							59,22	1,97 - 1782		
Proporção de parceiros tratados							0,40	0,06 - 2,58		
Proporção de gestantes com teste não-treponêmico							1,19	0,32 - 4,40		

Tabela 6 - Modelos longitudinais bruto e ajustados entre o incremento significativo da incidência de sífilis congênita e o desabastecimento de penicilina benzatina, considerando todos os bairros trimestres-anos, Rio de Janeiro 2013-2017 (conclusão)

Variáveis	Risco Relativo	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>1</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>2</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>3</sup>	IC 95%	Risco Relativo ajustado <sup>4</sup>	IC 95%
<b>Dimensão Geográfica</b>										
Proporção de pessoas vivendo em regiões aglomeradas									1,00	0,99 - 1,01
Taxa de homicídio									1,00	0,99 - 1,00

Legenda:

<sup>1</sup>Modelo ajustado pela dimensão sociodemográfica;

<sup>2</sup>Modelo ajustado pela dimensão econômica;

<sup>3</sup>Modelo ajustado pela dimensão da assistência ao pré-natal;

<sup>4</sup>Modelo ajustado pela dimensão geográfica;

IC: Intervalo de confiança;

PB: penicilina benzatina;

Fonte: A autora, 2019.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou como resultados: o incremento significativo da incidência de sífilis congênita nos bairros do município do Rio de Janeiro, que ocorreu de forma heterogênea no tempo e no espaço, no período de 2013 a 2017; o desabastecimento da PB, que também não ocorreu de maneira uniforme no tempo e no espaço; e a relação entre o desabastecimento da PB e o incremento da incidência de sífilis congênita.

O aumento crescente do número de casos de sífilis congênita vem sendo alertado nos últimos anos, através de publicações do Ministério da Saúde, boletins informativos e documentos da Secretaria Municipal de Saúde do RJ. O Rio de Janeiro é o Estado que apresenta uma das taxas mais elevadas de incidência de SC, ficando em 1º lugar em 2015 com 12,4 casos/mil nascidos vivos, acima da taxa nacional que foi 6,5 casos/mil nascidos vivos (Brasil, 2016a). Em um documento elaborado pela Subsecretaria de Atenção Primária do município do Rio de Janeiro, o número de notificações de SC foi crescente no período de 2013 a 2017, porém como a avaliação foi a nível municipal, não foi possível observar como esse evento se comportou nos bairros ao longo do tempo. Como o desabastecimento da PB não foi homogêneo ao longo do estudo, presumimos que o aumento da incidência de SC também não tenha ocorrido de maneira uniforme e a partir dessa hipótese identificamos a heterogeneidade desse aumento nos bairros, no tempo e no espaço.

Em relação ao comportamento da doença nos anos anteriores, um estudo realizado no município do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008, demonstrou que a taxa de incidência de SC foi de 6 casos/mil nascidos vivos, com base nos dados do SINAN, Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH). Esses dois últimos sistemas de informação foram usados, pois o estudo considerou como caso de SC todos os produtos da gestação (aborto, natimorto e nascido vivo) (Domingues *et al.*, 2013). Com o intuito de observar a magnitude da doença no município do Rio de Janeiro, um estudo sobre os diferenciais intraurbanos da SC revelou que em 2015 a taxa de incidência de SC no município do RJ foi de 17,4 casos/mil nascidos vivos (Reis *et al.*, 2018). Este estudo utilizou como fonte de dados o SINAN e o SINASC. Ao comparar com o estudo de Domingues *et al.*, 2013, observamos que a taxa de incidência de SC em 2015 poderia ser ainda maior se fossem utilizados os sistemas SIM e SIH.

Ao analisar a evolução temporal da incidência de SC nos 160 bairros em estudo, as maiores taxas ocorreram em 2014, 2015 e 2016 (período em que ocorreu o desabastecimento

da PB), com picos de incidência até 3 vezes maior em comparação aos períodos anteriores. Este aumento pode ser atribuído, em parte, pelo aumento da cobertura de testagem, com a ampliação do uso de testes rápidos, redução do uso de preservativo, resistência dos profissionais de saúde à administração de penicilina na Atenção Básica, desabastecimento mundial da penicilina e aprimoramento do sistema de vigilância (Brasil, 2017a).

Em uma revisão sobre o grave problema de saúde pública que enfrentamos com o desabastecimento das penicilinas, em especial a PB, constatou-se que a situação foi agravada em 2014 com a dependência do Brasil na aquisição do insumo farmacêutico ativo (IFA), que é importado (Anvisa, 2014; Brasil, 2016a; Cardoso *et al.*, 2017). Manobras governamentais tentaram suprir o déficit do medicamento na rede pública de saúde, através de compras emergenciais (onde foi adquirido 2,7 milhões de frascos de PB 1.200.000UI, em 2015/2016) e priorizando o tratamento da sífilis (Brasil, 2016a). A iniciativa atenuou o problema que já estava instalado, porém não houve resolutividade, onde 61% dos estados brasileiros apresentaram desabastecimento de PB em março de 2016 (Cardoso *et al.*, 2017). Medidas como essas adotadas no momento crítico são necessárias, porém pontuais e sem repercussão a longo prazo. Incentivar a produção nacional da matéria-prima, com o intuito de romper a dependência da importação do IFA, é um dos pilares para não ocorrer o desabastecimento da PB. O desabastecimento da penicilina é tema de grande relevância no país e no mundo, visto que o assunto tem sido marcado por cobranças do Poder Legislativo ao Executivo, debates entre conselhos de saúde, realizações de audiências públicas e também foi pauta da 69<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Saúde, realizada em maio de 2016 (Cardoso *et al.*, 2017). Essas informações corroboraram para a hipótese em estudo, onde o desabastecimento de PB atua no período de estudo como um fator causal do aumento da incidência de SC.

Um estudo que estimou a necessidade de PB para o tratamento de mulheres grávidas diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal em países com alta prevalência da doença, ao assumir que as mulheres soropositivas tomassem pelo menos uma dose com 2.400.000 UI de PB, demonstrou que seriam evitados mais de 95.000 resultados adversos na gravidez devido à sífilis (Taylor *et al.*, 2016). Este mesmo estudo sugere a duplicação aproximada da necessidade anual de PB, se os países adotarem as recomendações da Organização Mundial de Saúde para a eliminação da sífilis congênita, atingindo pelo menos 95% da cobertura para triagem da sífilis, um valor que seria mais expressivo com melhorias na cobertura da assistência pré-natal. Ao iniciar o pré-natal antes da 13<sup>a</sup> semana de gestação e realizando o diagnóstico precoce (sífilis recente), com uma única dose de 2.400.000 UI de PB a infectividade em adultos é cessada (Taylor *et al.*, 2016). Somado a este fato, estudos publicados indicam que a detecção precoce

da sífilis na gestante é fundamental, pois o tratamento após o 1º trimestre pode ainda resultar em resultados adversos no neonato. A meta de eliminação da sífilis congênita adotada pela (Paho, 2016) é abaixo 0,5 casos/mil nascidos vivos e pela Organização Mundial de Saúde, onde sugere como uma das metas (tratamento de 100% das gestantes com exame reagente para sífilis com PB), ainda é um cenário muito longínquo no município do Rio de Janeiro visto que no período de estudo os resultados demonstraram que houve desabastecimento de PB de maneira heterogênea nos bairros e que em período similar também ocorreu o aumento da incidência de SC de maneira desigual nos bairros.

Em uma metanálise (Gomez *et al.*, 2013) mostrou que aproximadamente 52% das gestações em mães sem tratamento ou tratada inadequadamente resultam em algum desfecho adverso, tais como: perda fetal precoce ou natimorto (21%), óbito neonatal (9%), baixo peso ao nascer ou parto prematuro (6%) e infecção em nascidos vivos (15%). Esses estudos demonstram a importância do tratamento precoce e eficaz nas gestantes infectadas pelo *T. pallidum* e seus parceiros com a PB, reduzindo assim a incidência de SC. Apesar da assistência pré-natal ter melhorado nos últimos anos no Brasil, ainda há desigualdade na qualidade da assistência prestada principalmente nas parcelas da população desfavorecidas, onde o pré-natal é iniciado tardiamente (após 13ª de gestação), reduzindo a chance de realizar o rastreamento da sífilis precocemente.

Nesse estudo utilizamos a análise espacial para avaliar a distribuição do nível de abastecimento de PB, o incremento da incidência de SC e a incidência de SC nas regiões do Rio de Janeiro. Foi observado que a distribuição do nível de abastecimento da PB se deu de maneira heterogênea no tempo e no espaço, com períodos mais críticos em 2014 e 2015.

A análise da distribuição espacial do incremento significativo da incidência de SC, indica que as áreas foram pouco heterogêneas no tempo e no espaço apresentando comportamento similar. O predomínio de heterogeneidade foi na região da zona norte, com incremento 3 a 4 vezes maior que as demais áreas. Em certos períodos do estudo, regiões da zona oeste e zona sul experimentaram o fenômeno do incremento. O aparecimento do incremento 3 a 4 vezes maior pode ser explicado por áreas onde a população é pequena e conseqüentemente a variação da taxa sobressai. Essa variabilidade pode ser influenciada pela presença de valores extremamente altos ou baixos, com um ruído que se estabelece entre o fenômeno real e o que se percebe mapeando os indicadores (Brasil, 2006a).

Já na análise dos mapas da distribuição da incidência de SC observamos que as taxas mais elevadas (> 50 casos/mil nascidos vivos) ficaram concentradas em áreas onde há alta densidade populacional, maior número de aglomerados subnormais e conseqüentemente maior

disseminação de infecções sexualmente transmissíveis. Segundo (Barcellos *et al.*, 2002), as regiões de uma cidade, por exemplo, são produto de uma acumulação de situações históricas, ambientais e sociais que proporcionam condições para a produção de doenças. Sendo assim, os fenômenos relacionados à saúde a nível populacional, podem ser explicados por fatores territoriais.

Estudos evidenciaram que a incidência de SC é mais elevada em estratos populacionais de menor escolaridade, em grupos raciais desfavorecidos socioeconomicamente (negros), e com piores condições de vida (Araújo *et al.*, 2012; Reis *et al.*, 2018), sustentando os resultados encontrados no presente estudo, no qual também é observado as desigualdades sociais em saúde.

O resultado deste estudo sugere a existência de uma relação entre o fenômeno do desabastecimento da PB e o incremento significativo da incidência de SC no período de estudo. Vale destacar que a maior parte dos bairros experimentaram o desabastecimento de PB e o aumento da taxa de incidência de SC no mesmo período, porém este aumento foi abaixo do estimado para o incremento (< 200%). Neste sentido, pode-se afirmar que o período em que o incremento significativo teve maior destaque durante o estudo coincide com o período de crise do desabastecimento da PB nos bairros do município do Rio de Janeiro. Ao ajustar os efeitos das covariáveis apresentadas nas dimensões sociodemográfica, econômica, geográfica e assistência pré-natal, ainda assim existe relação entre o desabastecimento da PB e o incremento significativo da incidência de SC.

Este estudo teve limitações inerentes ao uso de dados secundários, como possíveis subnotificações. No entanto, os mesmos foram extraídos de sistemas de informação oficiais e amplamente utilizados em trabalhos técnicos e científicos. Somado a este fato, o estudo apresentou limitações para estimar o número de frascos dispensados e o nível de abastecimento necessário, já que a dispensação da PB foi feita de várias formas ao longo do estudo e não há informação sobre o estadiamento em que a gestante foi diagnosticada com sífilis.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da incidência de SC tem sido objeto de preocupação global, visto que é um problema de saúde pública que mesmo apresentando políticas públicas asseguradas, não obteve controle efetivo até o momento. Neste estudo evidenciou-se que o desabastecimento da PB foi um dos fatores que causaram impacto no aumento da SC no município do Rio de Janeiro, no período em que as empresas farmacêuticas enfrentaram um problema de ordem regulatório-sanitária impedindo a plena atividade produtora da penicilina no país.

Foi observado que o nível de abastecimento de PB, bem como o aumento da incidência de SC ocorreram de forma heterogênea nos bairros do Rio de Janeiro, refletindo que cada região e estrato populacional deve ser visto de forma individual de acordo com a sua necessidade.

Os estudos abordados neste trabalho mostraram que a penicilina é o único medicamento eficaz na redução de desfechos desfavoráveis na SG e na prevenção da SC, de baixo custo para o Sistema Único de Saúde e com eventos adversos raros. Medidas governamentais a longo prazo devem ser adotadas com o intuito de assegurar que uma nova crise de desabastecimento de PB não volte a ocorrer. Incentivar a produção da matéria-prima da penicilina é uma das iniciativas que pode cessar a dependência com o mercado externo, garantindo o enfrentamento adequado da sífilis e o tratamento de outras doenças que utilizam o medicamento como primeira escolha.

Sendo assim, este estudo foi de grande relevância para demonstrar que além dos outros fatores que contribuem para o aumento da incidência de SC, o desabastecimento da PB também possui papel importante para que o agravo de saúde em questão não seja eliminado.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Ata do Circuito Deliberativo 09/2014. 2014.

APTER, A. J. et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 4, p. 764-770, 2004/04/01 2004. ISSN 1097-6825. Disponível em: < <http://www.jacionline.org/article/S0091674903027519/pdf> >.

ARAÚJO, C. L. D. S., HELENA ERI; SOUSA, A. I. A. D.; HAMANN, E. M. Incidência de sífilis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família. **Revista da Saúde Pública**, v. 46, 2012.

BARCELLOS, C. D. C. et al. Organização espacial, saúde e qualidade de vida: análise espacial e uso de indicadores na avaliação de situações de saúde. 2002 2002. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/713> >.

BRASIL. Portaria nº 33 de 14 de julho de 2005. 2005. Disponível em: < <https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-119-29-2005-07-14-33> >.

\_\_\_\_\_. Abordagens espaciais na saúde pública. 2006a.

\_\_\_\_\_. Curso básico de vigilância epidemiológica em sífilis congênita, sífilis em gestante, infecção pelo HIV em gestante e crianças. 2006b.

\_\_\_\_\_. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. 2006c. ISSN 85-334-0885-4. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_pre\\_natal\\_puerperio\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf) >.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011. 2011. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3161\\_27\\_12\\_2011.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3161_27_12_2011.html) >.

\_\_\_\_\_. Transmissão vertical do HIV e Sífilis: Estratégias para redução e eliminação. 2014-12-10 2014. Disponível em: < <https://prevencaodstaidshvtb.wordpress.com/2014/12/10/transmissao-vertical-do-hiv-e-sifilis-estrategias-para-reducao-e-eliminacao/> >.

\_\_\_\_\_. **Nota informativa conjunta nº 109/105/GAB/SVS/MS**. SAÚDE, S. D. V. E. e SAÚDE, M. D. 2015a.

\_\_\_\_\_. Penicilina benzatina para prevenção da Sífilis Congênita durante a gravidez. 2015b. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/relatorio-de-recomendacao-penicilina-benzatina-para-prevencao-da-sifilis-congenita-durante> >.

\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2015c. Disponível em: < [conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT\\_IST\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf) >.

\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2015d. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes> >.

\_\_\_\_\_. Testes para diagnóstico da Sífilis., 2015e. Disponível em: < [conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_Testes-IST\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Testes-IST_final.pdf) >.

\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico de Sífilis., 2016a. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2016> >.

\_\_\_\_\_. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis., 2016b. ISSN 978-85-334-2445-6. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis> >.

\_\_\_\_\_. Guia de Vigilância em Saúde., 2016. Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf> >.

\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico de Sífilis., 2017a. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017> >.

\_\_\_\_\_. NOTA INFORMATIVA N. 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/MS. 2017b. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-02-sei2017-diahvsms> >.

CARDOSO, A. D. S. T. et al. Desabastecimento da penicilina e impactos para a saúde da população. 2017.

CAVALLIERI, F.; LOPES, G. P. Índice de Desenvolvimento Social - IDS: comparando as realidades microrurbanas da cidade do Rio de Janeiro. 2008. Disponível em: <[http://portalgeo.rio.rj.gov.br/estudoscariocas/download/2394\\_%C3%8Dndice%20de%20Desenvolvimento%20Social\\_IDS.pdf](http://portalgeo.rio.rj.gov.br/estudoscariocas/download/2394_%C3%8Dndice%20de%20Desenvolvimento%20Social_IDS.pdf)>.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, 2013.

FELIX, M. M. R. et al. **Parecer técnico da ASBAI sobre o uso da penicilina G em unidades básicas de saúde.** *Braz J Allergy Immunol.*: Brazilian Journal Allergy and Immunology. 2: 129-131 p. 2015.

GOMEZ, G. B. et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Bull World Health Organ**, v. 91, n. 3, p. 217-26, Mar 1 2013. ISSN 0042-9686. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2471/blt.12.107623> >.

GRUMACH S, A. et al. O Papel da Penicilina na Medicina Moderna. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.**, v. 18, 2006.

IBGE. Indicadores Sociais. Disponível em: < <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm> >.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. 2004. Disponível em: < [http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com\\_content&id=2048:catid=28](http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com_content&id=2048:catid=28) >.

KILMARX, P. H. et al. Sociodemographic factors and the variation in Syphilis rates among US Counties, 1984 through 1993: An Ecological Analysis. **American Journal of Public Health**, v. 87, p. 1937-1943. 1997.

MAGALHÃES, D. M. D. S. et al. Siphylis in pregnancy and their influence on fetal and maternal morbidity. 2011 2011. Disponível em: < <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsvs/resource/pt/mis-32905?lang=pt> >.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. 2ª Ed. São Paulo. 2008.

MOREIRA, K. F. A. et al. Perfil de Casos Notificados de Sífilis Congênita. **22**, 2017-04-27 2017. Disponível em: < <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/48949> >.

NEWMAN, L. et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. **PLoS Med**, v. 10, n. 2, p. e1001396, 2013. ISSN 1549-1277. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001396> >.

NONATO, S. M.; MELO, A. P. S.; GUIMARÃES, M. D. C. Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG, 2010-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 681-694, 2015. ISSN 2237-9622. Disponível em: < [https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/ress/v24/n4/en\\_2237-9622-ress-24-04-00681.pdf](https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v24/n4/en_2237-9622-ress-24-04-00681.pdf) >.

PAHO. Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas. Washington, D.C., 2016. ISSN 978-92-75-11955-6. Disponível em: < <https://reliefweb.int/report/world/elimination-mother-child-transmission-hiv-and-syphilis-americas-update-2016> >.

PAULO, S. Sífilis congênita e sífilis na gestação. **Rev. Saúde Pública**, p. 768-772, 08/2008 2008. ISSN 0034-8910. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v42n4/itss.pdf> >.

\_\_\_\_\_. Guia de Referências Técnicas e Programáticas para as Ações do Plano de Eliminação da Sífilis Congênita. 2010. ISSN 978-85-99792-06-3.

\_\_\_\_\_. Guia de bolso para manejo da sífilis em gestantes e sífilis congênita. 2016. ISSN 978-85-99792-28-5. Disponível em: < [http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/sifilis/guiadebolsodasifilis\\_2edicao2016.pdf](http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/sifilis/guiadebolsodasifilis_2edicao2016.pdf) >.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. **Química Nova**, v. 36, 2013.

PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Disponível em: < <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0.html> >.

REIS, G. J. D. et al. Diferenciais intraurbanos da sífilis congênita: análise preditiva por bairros do Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

ISSN 1678-4464. Disponível em: <

[https://scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/csp/v34n9/1678-4464-csp-34-09-e00105517.pdf](https://scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v34n9/1678-4464-csp-34-09-e00105517.pdf) >.

SARACENI, V.; MIRANDA, A. E. Relação entre a cobertura da Estratégia Saúde da Família e o diagnóstico de sífilis na gestação e sífilis congênita. **Cad Saude Publica**, v. 28, n. 3, p. 490-6, Mar 2012. ISSN 0102-311x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SARACENI, V. et al. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, 2017. ISSN 1680-5348. Disponível em: <

[https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/rpsp/v41/1020-4989-RPSP-41-e44.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v41/1020-4989-RPSP-41-e44.pdf) >.

STAMM, L. V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. **Epidemiol Infect**, v. 143, n. 8, p. 1567-74, Jun 2015. ISSN 0950-2688. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268814002830> >.

TAMPA, M. et al. Brief history of syphilis. **Journal Med Life**, v. 7, p. 4-10, 2014.

TAYLOR, M. M. et al. Estimating Benzathine Penicillin Need for the Treatment of Pregnant Women Diagnosed with Syphilis during Antenatal Care in High-Morbidity Countries. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p. e0159483, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0159483> >.

THOMAS, J. C. et al. The social ecology of syphilis. **Soc Sci Med**, v. 48, n. 8, p. 1081-94, Apr 1999. ISSN 0277-9536 (Print)0277-9536. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VIELLAS, E. F. et al. Assistência pré-natal no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, 2014. ISSN 1678-4464. Disponível em: <

[https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/csp/v30s1/en\\_0102-311X-csp-30-s1-0085.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v30s1/en_0102-311X-csp-30-s1-0085.pdf) >. Disponível em: <

[https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/csp/v30s1/0102-311X-csp-30-s1-0085.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v30s1/0102-311X-csp-30-s1-0085.pdf) >.

ZANIBONI, N.; MONTINI, A. Modelos de Poisson inflada de zeros e binomial negativa inflada de zeros na previsão de sinistro de automóveis. **E & G Economia e Gestão**, v. 15, 2015.

**APÊNDICE** - Tabela de Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro

Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro (continua)

	<b>CAP 1.0</b>	<b>CAP 2.1</b>	<b>CAP 2.2</b>	<b>CAP 3.1</b>	<b>CAP 3.2</b>	<b>CAP 3.3</b>	<b>CAP 4.0</b>	<b>CAP 5.1</b>	<b>CAP 5.2</b>	<b>CAP 5.3</b>	<b>Total</b>
	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão
<b>Sociodemográfica</b>											
Proporção da população entre 15 e 39 anos	0,72	1,04	0,61	0,50	0,60	2,16	6,85	1,94	1,66	0,47	1,80
	0,54	0,45	0,47	0,27	0,36	0,48	0,43	0,88	0,45	0,62	0,42
	0,57	1,53	0,55	0,55	0,78	7,76	1,65	2,82	2,92	0,35	6,81
Razão Homem-Mulher	0,89	0,85	0,83	0,89	0,90	0,87	0,91	1,17	0,91	0,88	0,90
	0,89	0,82	0,80	0,89	0,90	0,85	0,88	0,88	0,91	0,88	0,88
	0,07	0,09	0,06	0,05	0,05	0,10	0,06	0,93	0,05	0,02	0,24
Proporção de mulheres que tiveram filhos com <20 anos	0,13	0,11	0,08	0,17	0,17	0,13	0,14	0,11	0,13	0,14	0,14
	0,18	0,09	0,08	0,17	0,18	0,13	0,15	0,14	0,14	0,17	0,15
	0,08	0,08	0,04	0,05	0,04	0,05	0,06	0,06	0,05	0,04	0,06
Taxa de nascidos vivos	1,72	1,89	1,85	3,76	3,43	2,95	1,67	0,72	5,27	3,21	2,71
	1,05	1,58	0,99	3,06	1,76	1,90	1,55	0,70	1,66	3,32	1,80
	1,92	1,50	2,64	2,76	4,30	3,73	1,61	0,52	8,90	2,10	3,49

Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro (continuação)

	<b>CAP 1.0</b>	<b>CAP 2.1</b>	<b>CAP 2.2</b>	<b>CAP 3.1</b>	<b>CAP 3.2</b>	<b>CAP 3.3</b>	<b>CAP 4.0</b>	<b>CAP 5.1</b>	<b>CAP 5.2</b>	<b>CAP 5.3</b>	<b>Total</b>
	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão
<b>Sociodemográfica</b>											
Proporção de mulheres chefes de família	4,66	5,10	4,81	4,62	4,60	4,56	4,21	4,37	4,25	4,52	4,59
	4,78	5,21	5,02	4,56	4,64	4,62	4,44	4,45	4,29	4,71	4,62
	4,65	4,16	4,45	2,39	3,17	3,59	9,50	2,75	4,47	3,52	5,17
Taxa de analfabetismo em > 18 anos	2,77	3,25	2,55	4,04	3,66	2,58	3,44	3,48	3,40	2,88	3,29
	2,76	2,84	2,41	3,67	3,50	2,67	2,93	3,20	3,34	2,96	3,17
	1,63	2,30	1,16	1,80	1,40	1,45	2,18	2,24	1,54	0,95	1,80
<b>Econômica</b>											
Proporção de pessoas vivendo abaixo do nível de pobreza	9,29	6,78	5,00	1,26	1,40	8,79	1,18	8,41	1,14	1,34	1,04
	1,07	3,61	2,60	1,21	1,46	8,15	1,18	9,17	1,27	1,27	1,04
	6,53	7,15	5,44	6,70	5,90	4,94	6,15	5,92	5,84	2,04	6,46
Proporção de pessoas vivendo em extrema pobreza	2,19	1,81	1,07	3,25	3,94	2,06	3,32	1,82	3,00	3,25	2,68
	2,28	0,75	0,58	2,45	3,77	1,73	2,74	1,76	3,47	2,96	2,32
	1,74	2,20	1,29	2,30	2,22	1,29	3,38	1,64	1,64	0,78	2,23
Proporção de pessoas sem rendimento	3,98	3,28	1,80	4,08	2,95	3,72	2,62	3,63	4,51	5,40	3,50
	3,39	3,17	1,86	3,50	2,96	3,50	2,44	3,33	4,60	5,60	3,18
	1,51	1,24	0,49	2,38	1,34	1,85	0,96	2,02	1,08	0,52	1,75

Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro (continuação)

	<b>CAP 1.0</b>	<b>CAP 2.1</b>	<b>CAP 2.2</b>	<b>CAP 3.1</b>	<b>CAP 3.2</b>	<b>CAP 3.3</b>	<b>CAP 4.0</b>	<b>CAP 5.1</b>	<b>CAP 5.2</b>	<b>CAP 5.3</b>	<b>Total</b>
	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão
<b>Econômica</b>											
Coeficiente de Gini	0,46	0,46	0,47	0,42	0,44	0,44	0,44	0,42	0,42	0,43	0,44
	0,46	0,47	0,47	0,43	0,43	0,44	0,43	0,42	0,42	0,44	0,44
	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,01	0,03
<b>Geográfica</b>											
Proporção da população vivendo em aglomerados subnormais	17,36	24,60	22,91	30,54	21,97	17,50	15,25	19,40	24,15	13,34	21,55
	1,07	18,74	12,05	19,07	19,57	12,40	14,49	14,44	20,59	17,25	15,38
	25,63	25,52	29,45	25,74	19,38	22,39	12,99	21,26	23,09	7,52	22,55
Taxa de homicídio	90,67	71,42	33,07	121,98	94,82	84,74	98,85	33,80	61,66	125,63	87,48
	83,92	73,39	27,32	119,50	88,38	85,69	95,05	28,85	56,08	156,33	80,08
	67,68	61,43	23,94	79,37	44,09	37,21	48,58	30,39	34,04	76,88	59,32
<b>Assistência ao pré-natal</b>											
Proporção de gestantes com $\geq 7$ consultas de pré-natal	0,78	0,81	0,82	0,72	0,75	0,76	0,74	0,76	0,75	0,70	0,76
	0,77	0,84	0,83	0,73	0,74	0,75	0,74	0,76	0,73	0,69	0,75
	0,09	0,07	0,07	0,08	0,05	0,07	0,09	0,06	0,07	0,06	0,08
Proporção de parceiros tratados	0,35	0,35	0,33	0,41	0,45	0,41	0,35	0,34	0,41	0,40	0,39
	0,39	0,37	0,33	0,41	0,45	0,45	0,34	0,35	0,47	0,41	0,41
	0,23	0,19	0,11	0,13	0,10	0,17	0,25	0,28	0,19	0,04	0,18



Média, mediana e desvio-padrão das dimensões do modelo teórico, por Área programática 2013 – 2017, Rio de Janeiro (conclusão)

	<b>CAP 1.0</b>	<b>CAP 2.1</b>	<b>CAP 2.2</b>	<b>CAP 3.1</b>	<b>CAP 3.2</b>	<b>CAP 3.3</b>	<b>CAP 4.0</b>	<b>CAP 5.1</b>	<b>CAP 5.2</b>	<b>CAP 5.3</b>	<b>Total</b>
	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão	Desvio-padrão
<b>Assistência ao pré-natal</b>											
Proporção de gestantes com teste não treponêmico realizado	0,54	0,60	0,69	0,54	0,56	0,68	0,54	0,80	0,68	0,61	0,60
	0,60	0,65	0,67	0,56	0,58	0,70	0,63	0,90	0,69	0,57	0,63
	0,27	0,25	0,19	0,22	0,14	0,20	0,28	0,30	0,11	0,11	0,23
<b>Índices de desenvolvimento</b>											
Índice de desenvolvimento social	0,63	0,66	0,67	0,59	0,58	0,61	0,57	0,62	0,59	0,58	0,61
	0,59	0,68	0,69	0,59	0,57	0,60	0,58	0,61	0,58	0,58	0,59
	0,09	0,07	0,08	0,04	0,03	0,04	0,09	0,05	0,04	0,01	0,07
Índice de desenvolvimento humano (municipal)	0,79	0,82	0,84	0,75	0,74	0,79	0,75	0,80	0,78	0,75	0,78
	0,78	0,84	0,85	0,74	0,73	0,78	0,75	0,80	0,77	0,76	0,76
	0,08	0,08	0,04	0,05	0,04	0,06	0,06	0,06	0,04	0,02	0,07
Índice de desenvolvimento humano (escolaridade)	0,71	0,74	0,78	0,68	0,68	0,74	0,69	0,75	0,73	0,70	0,71
	0,72	0,76	0,80	0,67	0,66	0,74	0,69	0,75	0,72	0,70	0,71
	0,10	0,10	0,05	0,07	0,05	0,07	0,09	0,07	0,05	0,03	0,08
Índice de desenvolvimento humano (expectativa de vida)	0,87	0,89	0,90	0,84	0,83	0,86	0,85	0,87	0,86	0,85	0,86
	0,87	0,90	0,89	0,84	0,83	0,86	0,85	0,87	0,85	0,85	0,86
	0,05	0,04	0,02	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,01	0,04
Índice de desenvolvimento humano (renda)	0,80	0,84	0,86	0,73	0,72	0,78	0,74	0,79	0,76	0,73	0,77
	0,79	0,87	0,87	0,73	0,71	0,76	0,72	0,78	0,75	0,74	0,75
	0,10	0,10	0,06	0,05	0,05	0,07	0,06	0,06	0,05	0,02	0,08

Fonte: A autora, 2019.