Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Estatística
Programa de Pós-graduação em Bioestatística

Dário Sodré

# Análise de intervenção para avaliar o impacto do Programa Rede Mãe Paranaense na tendência de ocorrências de sífilis em gestantes e recém-nascidos no Paraná

Brasil
2020

Dário Sodré

# Análise de intervenção para avaliar o impacto do Programa Rede Mãe Paranaense na tendência de ocorrências de sífilis em gestantes e recém-nascidos no Paraná

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação de Bioestatística, da Universidade Estadual de Maringá, como requisito da defesa. Orientadora Prof.ª Dr.ª Eniuce Menezes de Souza.

Brasil

2020

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

Sodré, Dário

S679a Análise de intervenção para avaliar o impacto do Programa Rede Mãe Paranaense na tendência de ocorrências de sífilis em gestantes e recém-nascidos no Paraná / Dário Sodré. -- Maringá, PR, 2021.
36 f.: il., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Eniuce Menezes de Souza.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de Estatística, Programa de Pós-Graduação em Bioestatística, 2021.

1. Análise de séries temporais. 2. Sífilis congênita. 3. Regressão linear. 4. Sífilis gestacional. 5. Variância não constate. I. Souza, Eniuce Menezes de, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de Estatística. Programa de Pós-Graduação em Bioestatística. III. Título.

CDD 23.ed. 570.15195

Márcia Regina Paiva de Brito - CRB-9/1267

Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências Exatas

*Programa de Pós-Graduação em Bioestatística*

**Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado nº. 046 - Curso de Mestrado em Bioestatística**

Ata da banca examinadora da **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO** a que se submeteu o **Sr. DÁRIO SODRÉ DOS SANTOS,** portador do RA nº 401286, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Bioestatística, do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá. Aos trinta dias do mês de novembro de 2020, com início às quatorze horas, reuniu-se a banca examinadora da dissertação em epígrafe, composta pelos seguintes membros: Prof. Dra. Eniuce Menezes de Souza - PBE/UEM (Orientadora/Presidente), Prof. Dr. Brian Alvarez Ribeiro de Melo – PBEUEM (Membro Titular Interno), Prof. Dra. Raíssa Bocchi Pedroso – PCS/UEM (Membro Titular Externo), todos reunidos por videoconferência por meio do aplicativo *Google Meet*. Os trabalhos foram abertos pela presidente, que prestou esclarecimentos de como o candidato deveria proceder à apresentação da dissertação, informando que teria no máximo 50 (cinquenta) minutos para a exposição de seus trabalhos intitulados, "Análise de intervenção para avaliar o impacto do Programa Rede Mãe Paranaense na tendência de ocorrências de sífilis em gestantes e recém-nascidos no Paraná". Terminada a exposição, o candidato foi argüido pelos membros da banca examinadora. Após as argüições, foi determinado um intervalo de tempo sem a sua presença para que os membros da banca examinadora procedessem ao julgamento. O resultado foi o seguinte:

| | |
|---|---|
| Prof. Dra. Eniuce Menezes de Souza - PBE/UEM | Resultado: Aprovado_____ |
| Prof. Dr. Prof. Dr. Brian A. Ribeiro de Melo – PBE/UEM | Resultado: Aprovado_____ |
| Prof. Dra. Raíssa Bocchi Pedroso – PCS/UEM | Resultado: Aprovado_____ |

A seguir, com a presença do público e do pós-graduando, o senhor presidente anunciou que o Sr. **Dário Sodré dos Santos**, portador do RA nº 401286, candidato ao título de **Mestre** em ***Bioestatística***, foi APROVADO. Nada mais havendo a tratar, a senhora presidente encerrou os trabalhos e, para constar lavrou a presente Ata, que após lida e aprovada, vai assinada por todos os membros.

Prof. Dra. Eniuce Menezes de Souza - PBE/UEM _____

Prof. Dr. Prof. Dr. Brian A. Ribeiro de Melo – PBE/UEM _____

Prof. Dra. Raíssa Bocchi Pedroso – PCS/UEM _____

"Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus,
não sou o que era antes"
Marthin Luther King

# Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus pela vida, e força para persistir em meio às dificuldades.

A minha família por todo incentivo e apoio em momentos difíceis. A todos os amigos que fizeram parte desta conquista.

Em especial para minha orientadora Profª. Drª. Eniuce Menezes de Souza, por sua dedicação, paciência nas incansáveis correções e por acreditar que era possível.

Aos professores da banca examinadora, pela presença e contribuições.

# Sumário

**Introdução** . . . . . **9**
**1 Material e Métodos** . . . . . **14**
**2 Resultados e Discussões** . . . . . **22**
2.1 Análise descritiva . . . . . 22
2.2 Análise de Séries Temporais Para Verificar o Impacto do Programa Rede Mãe Paranaense . . . . . 24
**Considerações Finais** . . . . . **35**
**Referências** . . . . . **37**

# Resumo

Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil sociodemográfico da sífilis gestacional e congênita, bem como realizar uma análise de intervenção para avaliar o impacto em tendência do Programa Rede Mãe Paranaense (PRMP), instaurado em 2012, na ocorrência de sífilis em gestantes e sífilis congênita, no Estado do Paraná, Brasil. Para tal, considerando a característica de heterocedasticidade nas séries temporais de prevalência de sífilis, o modelo linear segmentado para séries temporais foi estendido a fim de modelar a variância não constante. Por se tratar de séries temporais, é necessário verificar os pressupostos de ausência de correlação serial nos resíduos. Após o ajuste dos modelos, tanto funções de autocorrelação dos erros quanto testes de hipótese foram utilizados para garantir que pressupostos de independência e normalidade fossem atendidos. No caso de autocorrelação não modelada, a modificação de Cochrane-Orcutt foi implementada para readequar o modelo. Observou-se, neste estudo, um aumento crescente e significativo da incidência desde o seu início em 2008, no que diz respeito à prevalência em gestantes com sífilis e congênitas. Apesar da implementação do PRMP, as tendências cresceram ainda mais. Para as gestantes com sífilis, a taxa média expandiu 0,01 por mês a cada 100 mil mulheres e, após 2012, quando o Programa já estava em funcionamento, obteve-se um aumento, em média, de 0,06 mensal. Em paralelo, para a taxa congênita, a taxa média foi de 0,21 por mês a cada 100 mil mulheres que, por sua vez, aumentou cerca de 0,49 mensalmente após a intervenção em 2012. Observa-se que, ao invés de uma redução nas taxas, existiu um aumento significativo, o que não desabona o PRMP, pois a implementação do Programa Rede Mãe Paranaense foi imprescindível para uma maior detecção dos casos. Portanto a gestante que entra na unidade básica faz o diagnóstico para sífilis, no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação, o que proporciona a chance de tratamento e, assim, diminui a transmissão vertical.

**Palavras-chaves**: Sífilis, sífilis congênita, gestantes, regressão linear e variância não constate.

# Introdução

A sífilis consiste em um problema de Saúde Pública em virtude das dificuldades de acesso ao tratamento adequado, dos recursos limitados, do estigma, da baixa qualidade dos serviços de saúde e do segmento insatisfatório dos parceiros sexuais (SALES et al., 2019).

Em 2011, o Governo holandês destacou a sífilis como um problema de saúde pública mundial, mesmo que, na maioria dos casos, o tratamento apresentasse um desfecho satisfatório. A sífilis uma doença infecto-contagiosa sistêmica e crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, transmitida, principalmente, por meio do contato sexual (infecção sexualmente transmissível-IST), transfusão sanguínea, transmissão vertical e, em alguns casos, por transplante de órgãos e contato com sangue contaminado. Por outro lado, é uma doença que pode ser facilmente prevenida (utilização de camisinha) e, também, de fácil diagnóstico. No entanto, está presente nos dias atuais por ser alta sua transmissibilidade e frequência.

Devido as características específicas desta doença, o portador, se não tratado, pode ter complicações graves no decorrer dos anos, com manifestações clínicas diferentes em cada fase da doença. Segundo o Ministério de Saúde, tem-se:

O primeiro estágio da sífilis, chamado de Primário, trata-se do momento que a infecção ocorre, no qual, o sintoma característico é a presença de feridas no local onde a bactéria se alojou (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca ou outras regiões da pele). Essas lesões ocorrem no período de 10 a 90 dias em média, após o contágio, sendo elas ricas em bactérias. Não apresenta dor, irritação, pus e pode existir ínguas na virilha.

No segundo estágio, a pessoa infectada pela bactéria e não tratada, apresenta sinais e sintomas característicos, como a presença de manchas pelo corpo, incluindo a sola dos pés e as palmas das mãos. Essas lesões, que se evidenciam nesse estágio, são ricas em bactérias e o portador da doença apresentará mal-estar, febre, dor de cabeça e, diferentemente do estágio primário, desenvolverá ínguas pelo corpo. O período que corresponde esse estágio e sintomas é, em média, de seis semanas a seis meses, que corresponde ao surgimento e cicatrização das feridas iniciais.

Para o próximo estágio da sífilis, conhecido como latente ou o de fase assintomática, ou seja, período no qual o paciente não apresenta os sintomas, tem-se a seguinte divisão: se

em menos de dois anos o indivíduo é portador, porém sem manifestações clínicas da doença, recebe a classificação de sífilis latente recente. Caso o indivíduo seja portador da infecção há mais de dois anos e os sintomas clínicos só se manifestam tardiamente, é denotada sífilis latente tardia. Para esse estágio da sífilis não existe uma duração certa para ocorrer, pois esse período assintomático pode ser interrompido a qualquer momento, com o aparecimento dos sintomas do estágio secundário ou terciário.

O último estágio da sífilis, chamado de terciário, pode apresentar sérias complicações para o portador se não tratado, podendo levar à morte. Nesta etapa, a bactéria invade órgãos internos acometendo principalmente as regiões cutâneas, ósseas, cardiovasculares e neurológicas. O período para a sífilis manifestar o estágio terciário é, em média, de dois a quarenta anos.

Dadas as manifestações clínicas e estágios da doença, se não detectada existe o risco da transmissão vertical, ou seja, sífilis congênita, doença transmitida para a criança durante a gestação. A sífilis congênita é responsável por inúmeras complicações e sequelas, tais como, aborto espontâneo, parto prematuro, má formação óssea do feto, surdez, cegueira, deficiência mental, podendo levar a criança à óbito. Os riscos e as consequências da sífilis no período gestacional são inúmeros.

A maior probabilidade de transmissão ocorre quando as gestantes se encontram nas fases primária e secundária da infecção . A sífilis em gestantes, quando não tratada, pode resultar em aborto (40% dos casos), óbito fetal, óbito neonatal e, quando as crianças sobrevivem, cerca de 20% são sintomáticas e apresentam manifestações precoces (com menos de dois anos de idade) e tardias (acima de dois anos) (CAVALCANTE et al., 2019).

Durante o período gestacional, estima-se que a sífilis apresenta mais de 300.000 mortes fetais e neonatais por ano no mundo e aumenta o risco de morte prematura em outras 215.000 crianças (BRASIL, 2018).

A sífilis congênita, na maior parte dos casos, associa-se às gestantes que não realizam a triagem para sífilis e/ou que não são tratadas ou não são tratadas adequadamente. Assim, sua detecção e manejo são de suma importância (PADOVANI, ROSSETO e PELLOSO, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, no mundo, ocorram cerca de 12 milhões de novos casos de sífilis anualmente, ressaltando que 1,5 a 1,85 milhões dos registros encontrados são de gestantes, e que 50% delas têm filhos com resultados adversos devido às consequências da doença.

Na última década, observou-se, no Brasil, um aumento de notificações de casos de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita, que pode ser atribuído, em parte, ao aprimoramento do sistema de vigilância e à ampliação da utilização de testes rápidos (BRASIL, 2018).

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis 2016, no ano de 2015 foram notificados 33.365 casos na gestação, sendo a taxa de detecção de 11,2 casos em gestantes por mil nascidos vivos. Em 2010 a taxa era de 3,3 casos por mil nascidos vivos, revelando

um aumento de 202% em cinco anos. Nas regiões Sul e Sudeste do país, os dados são ainda mais preocupantes, a taxa de detecção foi de 15,1 e 12,6 casos de sífilis, respectivamente, em gestantes por mil nascidos vivos, o que supera a taxa nacional (PADOVANI, ROSSETO e PELLOSO, 2018).

Em 2017, observou-se, no Brasil, uma taxa de detecção de 17,2 casos de sífilis em gestantes/1.000 nascidos vivos (28,4% superior à taxa observada no ano anterior). A taxa de detecção nacional foi superada pelas regiões Sudeste (20,8/1.000 nascidos vivos) e Sul (20,1/1.000 nascidos vivos). Constata-se que, no último ano, as regiões Nordeste e Centro-Oeste apresentaram os maiores aumentos em suas taxas de detecção e a Região Sul foi a que apresentou o menor incremento (BRASIL, 2018).

Ainda no Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis 2018, no ano de 2017, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 119.800 casos de sífilis adquirida (taxa de detecção de 58,1 casos/100 mil habitantes); 49.013 casos de sífilis em gestantes (taxa de detecção de 17,2/1.000 nascidos vivos); 24.666 casos de sífilis congênita (taxa de incidência de 8,6/1.000 nascidos vivos); e 206 óbitos por sífilis congênita (taxa de mortalidade de 7,2/100 mil nascidos vivos).

Segundo o Boletim de Sífilis 2018, onde observa-se a evolução das taxas de sífilis de 2010 a 2017, verifica-se que a taxa de incidência de sífilis congênita aumentou 3,6 vezes, passando de 2,4 para 8,6 casos por mil nascidos vivos, e a taxa de detecção de sífilis em gestantes aumentou 4,9 vezes, passando de 3,5 para 17,2 casos por mil nascidos vivos.

O mesmo Boletim direciona que a sífilis adquirida, de notificação compulsória desde 2010, apresentou taxa de detecção aumentada de 2,0 casos por 100 mil habitantes em 2010 para 58,1 casos por 100 mil habitantes em 2017.

Em comparação ao ano de 2016, observou-se um aumento de 28,5% na taxa de detecção em gestantes, 16,4% na incidência de sífilis congênita e 31,8% na incidência de sífilis adquirida.

No Boletim Epidemiológico de sífilis (2019), sugere-se que o aumento observado em relação ao ano de 2016 possa ser atribuído, em parte, à mudança no critério de definição de casos de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita ocorrida em 2017.

A elevada incidência da doença está associada a questões sociais como menor escolaridade da mãe e cor da pele, bem como a fatores assistenciais como início tardio do pré-natal, menor número de consultas e menor realização de exames sorológicos. Estudos mostram que o diagnóstico tardio, o não tratamento ou o tratamento inadequado da gestante são as principais dificuldades encontradas para redução da transmissão vertical da sífilis (ARAÚJO et al., 2019).

Considerando-se que a sífilis congênita é um agravo 100% evitável com a aplicação das medidas adequadas à gestante, fica evidente a necessidade de se saber identificar e notificar a doença, assim como ter conhecimento do manejo de mães e crianças afetadas (BORGES e MACHADO, 2019).

Em resposta aos fatores que representaram risco para a mortalidade materna e infantil, a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná enumerou quantos nascimentos e óbitos que foram registrados no período de 2006 à 2010 para consolidar com as propostas do Programa Rede Mãe Paranaense.

Apesar de avanços no Sistema Único de Saúde (SUS), o combate à sífilis congênita com base no tratamento da sífilis gestacional permanece como um desafio, sobretudo ao observarmos o seu aumento ao longo dos anos e por considerarmos que a ocorrência da sífilis congênita indica fragilidades na atenção ao pré-natal, sendo, portanto, um evento sentinela para o monitoramento do acesso e da qualidade da atenção básica (CRISTINA et al., 2020).

Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada dos usuários dos serviços de saúde para execução de ações de promoção e prevenção de agravos em todo o mundo. No Brasil, esse serviço está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) que é pautado em princípios doutrinários e organizacionais (equidade, universalidade, integralidade, controle social, descentralização, resolubilidade, regionalização e hierarquização) (LÔBO et al., 2019).

A Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) considera como baixa uma Razão de Mortalidade Materna (RMM) menor que 20 mortes por 100.000 Nascidos Vivos (NV). A RMM reflete a qualidade de atenção à saúde da mulher e taxas elevadas estão associadas à insatisfatória prestação de serviços de saúde, desde o planejamento familiar e assistência pré-natal até a assistência ao parto e puerpério (LINHA GUIA REDE MÃE PARANAENSE, 2018).

Em 1990, a RMM no Paraná foi de 90,5/100.000 NV, após dez anos caiu para 68,1/100.000 NV, o que representou uma redução de 25%. No período de 2001 a 2010, a RMM no Paraná foi de 65,3/100.000 NV para 5,1/100.000 NV, indicando uma diminuição inexpressiva de apenas 0,3%, em uma década. Já no período de 2011 a 2017, o indicador de 52/100.000 NV passou a 31,9/100.000 NV, o que representa uma redução de 39% em seis anos, já tendo ultrapassado os índices de declínio de RMM das duas últimas décadas, sendo o menor coeficiente dos últimos 20 anos (LINHA GUIA REDE MÃE PARANAENSE, 2018).

Ao analisar a evitabilidade desses óbitos, verificou-se um alto percentual no período entre 2011 e 2016, em média 84,3% dos casos. Sendo que 71% desses óbitos atribuídos à atenção pré-natal, puerpério e assistência hospitalar; 23% relacionados a causas sociais e 6% ao planejamento familiar e outros (LINHA GUIA REDE MÃE PARANAENSE, 2018).

Apesar dos esforços, o Paraná ainda apresentava uma RMM acima da meta dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) (1990-2015) e índices oscilantes muito acima da média de países desenvolvidos. A análise do quadro da mortalidade materna demonstrava uma estagnação no seu indicador, a menos que se fossem adotadas novas medidas para alterar esse quadro. Em 2011, foi iniciado o processo de implantação da Rede Mãe Paranaense, com base na análise dos óbitos maternos e infantis que ocorreram no período entre 2006 a 2010, no Paraná (LINHA GUIA REDE MÃE PARANAENSE, 2018).

Nesse contexto, em 2012, a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (Sesa/PR)

implantou o Programa Rede Mãe Paranaense (PRMP), fundamentado no marco conceitual das Redes de Atenção à Saúde (RAS), adotadas no Paraná como modelo de atenção para melhoria do acesso e da qualidade nas ações prestadas à população. Toda estruturação das RAS baseia-se no fortalecimento e organização da Atenção Primária à Saúde (APS) a partir da captação precoce da gestante para seu acompanhamento e da criança até um ano de vida (MENDES, 2011).

A PRMP tem como missão garantir o acesso e atenção, promovendo o cuidado seguro e de qualidade na gestação, parto e puerpério às crianças menores de um ano de idade. No qual, o Programa busca desenvolver um Estado com uma rede de atenção materno-infantil que apresenta padrões de qualidade, organizada em todas as regiões com equidade e com a mínima ocorrência de óbitos maternos e infantil. Com isso apresentando alguns resultados para a sociedade, sendo eles: redução da mortalidade materno infantil e o funcionamento da rede de atenção materno e infantil em todo o Estado (LINHA GUIA REDE MÃE PARANAENSE, 2018).

O PRMP como uma soma de ações, donde temos o reconhecimento das gestantes no seu início gestacional, o acompanhamento no pré-natal contém, no mínimo, 7 consultas e 22 exames, sendo três exames para sífilis: cromatográfico, treponêmicos e não treponêmicos. Há outros serviços complementares, como assistência odontológica e ultrassonografias.

O Programa ainda assegura atendimentos em ambulatórios especializados para gestantes e crianças de risco e a garantia do parto em hospitais, dadas às condições de risco caracterizadas de cada gestante.

Diante do exposto, além da caracterização da sífilis quanto a fatores tais como cor, nível educacional, idade materna e idade do récem-nascido, este estudo se propõe avaliar o impacto do PRMP na tendência da prevalência de sífilis gestacional e congênita a partir de uma análise de intervenção de séries temporais.

Devido às características de heterocedasticidade das séries temporais, o modelo de regressão linear segmentado foi estendido para modelar também a variância não constante. Para adequar os modelos nos casos em que houve autocorrelação remanescente nos resíduos, foi implementada a modificação de Cochrane-Orcutt.

Seção 1

# O Método

Trata-se de um estudo ecológico do tipo antes e depois (*before-after design*) sobre sífilis gestacional e sífilis congênita com avaliação de intervenção, ocorrida pelo programa Mãe Paranaense, iniciado em 2012. Para tanto, foram utilizados dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Brasil, sistema de informação de domínio público, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018, no Estado do Paraná, Brasil.

Os dados relacionados à sífilis nas gestantes foram obtidos a partir do SINAN/DATASUS, para os quais foram calculadas as taxas de ocorrência mensais em gestantes para cada 100 mil mulheres, representadas pela razão: $\frac{Sífilisemgestantepormês}{Populaçãoresidentefeminina} * 100.000,$ e para sífilis congênita, $\frac{Sífiliscongênitapormês}{Nascidosvivos} * 100.000,$ para cada 100.000 nascidos vivos.

Em tais estudos, principalmente devido a correlação dos dados ao longo do tempo, faz-se necessário o uso de métodos estatísticos adequados, tais como modelos de regressão para séries temporais (DRAPER e SMITH, 1981) ou modelos classe ARIMA (*autoregressive integrated moving average models*) (BOX e JENKINS, 1976).

A escolha por um modelo de regressão linear se deve ao fato da facilidade de interpretação das tendências, principal foco neste trabalho. Modelos de regressão simples como o introduzido por Finlay e Wilkinson (1963) e, posteriormente, estendido por Eberhant e Russell (1966), não possibilitam a avaliação de mudanças de tendência na variável de interesse em momentos/períodos no tempo sob ocorrência de fatores externos. Neste sentido, o modelo de regressão segmentada, inicialmente proposto por Quandt (1958), foi sendo desenvolvido e utilizado de várias formas (THISTLETHWAITE e CAMPBELL, 1960; SILVA e BARRETO, 1985; RAMSAY et al., 2003). Sua abordagem no contexto de séries temporais tem fortalecido os estudos do tipo antes e depois em diversas áreas, recebendo diferentes especificações e nomenclaturas, tais como análise e séries interrompidas, análise de intervenção, análise de regressão descontínua, dentre outros (KONTOPANTELIS et al., 2015). Na saúde, pode-se citar alguns estudos recentes (KONTOPANTELIS et al., 2015; TALJAARD et al., 2014; VALSAMIS et al., 2019).

Em modelos de regressão linear segmentada, assume-se que a média é linear nos períodos pré e pós intervenção e que as características da população estão mantidas no período de estudo (KONTOPANTELIS et al., 2015). Também é assumido que os erros sejam independentes e que a variância seja constante. Se esses pressupostos forem violados pode-se resultar em inferências e interpretações incorretas (RAMSAY et al., 2003; CRUZ et al., 2019).

Nesta pesquisa foi observado que a taxa de ocorrências de sífilis em 100.000 pessoas possuía variância não constante ao longo do tempo. Assim, foi proposta uma extensão do modelo de regressão linear segmentada, considerando abordagens que vem sendo discutidas na literatura (AITKIN, 1987; HARVEY, 1976; VERBYLA, 1993; NIJMEIJER e CATOR, 2018) para modelar a variância em modelos de regressão simples com heterocedasticidade.

Assim, no presente trabalho, foi realizado um modelo de regressão segmentado com dois segmentos separados por um ponto de interrupção $X_t$. Este ponto de interrupção pode ser interpretado como um valor crítico e de suma importância para o desfecho do trabalho e futuras tomadas de decisões, assim o efeito do Programa "Rede Mãe Paranaense" foi considerado uma intervenção e a taxa média esperada pode ser modelada como:

$$Y_t = \mu_t + \varepsilon_t = \beta_0 + \beta_1 T_t + \beta_2 X_t T_t + \varepsilon_t, \tag{1.1}$$

em que $Y_t$ é a taxa de desfecho observada em cada momento $t$, $T_t$ é o tempo desde o início do estudo em 2008, $X_t$ é uma variável *dummy* representando a intervenção (períodos de pré-intervenção $=$ 0, caso contrário 1), $\beta_0$ representa o intercepto ou a taxa estimada no início do estudo; $\beta_1$ é a inclinação ou tendência estimada da variável de desfecho até a introdução da intervenção; $\beta_2$ representa a alteração na inclinação ou tendência do desfecho após a introdução da intervenção até ao final do estudo; $\varepsilon_t$ é o erro aleatório gaussiano.

A Equação 1.1 para um modelo linear padrão, $Y_t$ é distribuída normalmente com média $\mu_t$ e matriz de variância-covariância $\Sigma$ a qual é diagonal ($\Sigma_{ij} = 0$ se $i \neq j$). Mas, no caso de variância não constante em $Y_t$ e, consequentemente, em $\varepsilon_t$, em vez do modelo linear padrão, as entradas diagonais podem ser diferentes, ou seja, $\Sigma_{ij} = \sigma_i^2$ se $i = j$. Para levar em conta as variâncias não constantes, outra equação é incluída para o modelo $\Sigma_\sigma$ em relação a $T_t$.

Da mesma forma que o vetor de valores esperados, $\mu_t$ é linearmente dependente dos valores das covariáveis na matriz modelo $X_{\mu_t}$: $\mu_t = X_{\mu_t}\beta_{\mu_t}$, o vetor $\sigma_t = (\sigma_{1_t}, ..., \sigma_{T_t})$ depende das covariáveis na matriz modelo $X_\sigma$ como apresentada na equação:

$$\log \sigma_t = X_\sigma \beta_{\sigma t} \tag{1.2}$$

em que $\log \sigma_t = (\log \sigma_{1_t}, ..., \log \sigma_{T_t})$. O logaritmo na Equação 1.2 é o "natural", ou seja, com base $e$. Depedendo do comportamento da média e da variância, um preditor pode ser incluído apenas em $X_\mu$, em $X_\sigma$, ou em ambos $X_\mu$ e $X_\sigma$ (NIJMEIJER e CATOR, 2018). Na abordagem

de séries temporais, caso a variância não seja constante em apenas um período da análise, pré ou pós intervenção, apenas este é considerado em $X_\sigma$, ou seja, é inserido o preditor referente ao período ou períodos em que haja heterocedasticidade.

Para interpretar a tendência no período após a intervenção ($X_t = 1$), a alteração estimada $\beta_2$ tem de ser adicionada ao período anterior $\beta_1$, ou seja, $\beta_1 + \beta_2$. O modelo de regressão linear segmentado para séries temporais com variância não constante pelas Equação 1.1 e 1.2 foi chamada de lmsegvar.

Para estimação dos parâmetros neste modelo, utilizou-se o Método de Máxima verossimilhança (maximum-likelihood estimation MLE), que consiste na estimação dos parâmetros de modo que as estimativas maximizem a função de verossimilhança (equivalente a minimizar a função de log-verossimilhança negativa). Mais detalhes matemáticos e estatísticos da estimação dos parâmetros considerando variância não constante em modelos de regressão simples podem ser obtidos em Aitkin (1987), Harvey (1976), Verbyla (1993) ou mesmo na descrição do pacote lmvar do R. Ao fim desta estimativa é necessário verificar os pressupostos do modelo.

Para verificar a necessidade de consideração de um modelo de regressão linear segmentada com variância não constante, realizou-se o teste de Breusch-Pagan-Godfrey para testar a hipótese de homoscedasticidade dos resíduos.

O Teste Breusch-Pagan-Godfrey, conhecido apenas como Teste de Breusch Pagan, é um teste de heterocedasticidade dos erros na regressão, assim mede como os erros aumentam na variável explicativa $Y_t$. A estatística do teste segue aproximadamente uma distribuição Qui-Quadrado com (p-1) graus de liberdades em que a hipótese nula é verdadeira e p sendo o número de parâmetros a serem estimados.

$$\begin{cases} H_0 & : \quad \text{as variâncias dos erros são todas iguais.} \\ H_1 & : \quad \text{as variâncias dos erros não são iguais.} \end{cases}$$

Contudo, o Teste Breusch Pagan toma que as variações dos erros se adequada a uma função linear de uma ou mais variáveis do modelo, ou seja, a heterocedasticidade ainda pode estar no modelo de regressão, porém esses erros não estão correlacionados com os valores $Y_t$.

De acordo com Navarro e Myung (2004), ao avaliar um modelo, há vários fatores a considerar. Em termos gerais, podem ser usados métodos estatísticos para medir a suficiência descritiva de um modelo (ajustando-o aos dados e testando esses ajustes), como também sua generalização e simplicidade (usando ferramentas de seleção de modelos). Porém, a qualidade de um modelo também depende de sua interpretabilidade, de sua consistência com outros e de sua plausibilidade global. Isso implica em julgamentos inerentemente subjetivos, mas não menos importantes. Como sempre, não há nenhum substitutivo para avaliações pessoais e para o bom-senso, pois é crucial reconhecer que todos os modelos estão errados e uma meta realística de modelar é encontrar um modelo que represente uma "boa" aproximação à verdade em um senso estatisticamente definido (FLORIANO et al., 2006).

De forma geral, um modelo é compreendido na forma de representar não apenas os dados da amostra, mas de forma global, ou seja, toda a população em estudo ao longo de um período e, por fim, é adotado como método para a seleção do modelo. Os critérios utilizados para selecionar o modelo que melhor se ajusta aos dados foram o Critério de Informação de Akaike (AIC), Bayesiano (BIC) e teste de razão de verossimilhança (LR).

Em 1971, com o nome "um critério de informação", Hirotugu Akaike desenvolveu o Critério de Informação de Akaike (AIC), proposto em 1974. Este critério, AIC, corresponde a uma medida relativa de qualidade de ajuste de um determinado modelo estatístico, tal que avalia a qualidade do ajuste do modelo paramétrico, estimado pelo método da máxima verossimilhança.

Assim em 1974, Hirotugu Akaike definiu esse critério de informação como:

$$AIC = -2(Log\, da\, verossimmilhança\, maximizada) + 2(número\, de\, parâmetros),$$

$$AIC = -2\log L(\hat{\theta}) + 2(p). \tag{1.3}$$

Dado um conjunto de dados e vários modelos concorrentes, pode-se classificá-los de acordo com o seu AIC, com aqueles tendo os menores valores de AIC, sendo os melhores (BURNHAM e ANDERSON, 2002). Assim, o valor do AIC por si só não justifica o modelo, pois não é um teste de hipótese, não apresenta significância e um valor-p, mas ao ser comparado com outros modelos tem-se a possibilidade de determinar qual o melhor modelo, uma vez que representa a medida da falta de ajustamento.

Em 1978 foi proposto por Gideon E. Schwarz, o Critério de informação Bayesiano (BIC), também conhecido com Critério de Schwarz. Este, por sua vez, trata-se de um critério que avalia os modelos em termos da probabilidade *a posteriori*.

Assim, seja $F(x_n|\hat{\theta})$ um modelo estatístico estimado através do método de máxima verossimilhança, então o Critério de informação Bayesiano (BIC) é representado por:

$$BIC = -2\log F(x_n|\theta) + p\log n, \tag{1.4}$$

em que $F(x_n|\theta)$ é o modelo escolhido, $p$ é o número de parâmetros a serem estimados e $n$ é o número de observações na série temporal.

Para comparar a qualidade de ajuste do modelo, também foi utilizado o teste de Razão de Verossimilhança (LR), o qual realiza a comparação dos valores do logaritmo da função de verossimilhança maximizada sem restrição, representada por $l(\hat{\beta}|y, X)$ e sob $H_0$ representada por $l(\hat{\beta}_0, |y, X)$. Para este teste, é aconselhado o seu uso, no caso de hipóteses relativas a muitos coeficientes $\beta's$. Se houver uma grande diferença, então é rejeitado $H_0$.

A estatística definida para esse teste é dada por:

$$LR = -2\ln\lambda = 2[l(\hat{\beta}|y, X) - l(\hat{\beta}_0, |y, X)]. \tag{1.5}$$

Para amostras suficientemente grandes, rejeita-se $H_0$, com um nível de $100\alpha\%$ de probabilidade, caso $LR > X^2_{q,1-\alpha}$ em que $q$ corresponde aos graus de liberdade e $1-\alpha$ o nível de significância.

A distribuição normal foi verificada pelo teste de Jarque-Bera. Na regressão, o teste de Jarque-Bera apresenta um bom desempenho na avaliação de normalidade para grandes amostras (MIOT, 2017) e o qual avalia tanto a simetria quanto a curtose da distribuição.

O teste de normalidade de Jarque-Bera corresponde a um teste assintótico, o qual tem-se as seguintes hipóteses as serem testadas:

$$\begin{cases} H_0 & : \text{ o erro do modelo de regressão linear possui distribuição normal} \\ H_1 & : \text{ o erro do modelo de regressão linear possui distribuição não-normal} \end{cases}$$

Logo, o teste calcula os valores de assimetria e de curtose da amostra, utilizando a seguinte estatística do teste:

$$JB = n\left(\frac{\hat{\alpha_1}}{6} + \frac{(\hat{\alpha_2}-3)^2}{24}\right), \tag{1.6}$$

em que n é o número de observações da série temporal e $\hat{\alpha_1}$ e $\hat{\alpha_2}$ correspondem aos coeficientes amostrais de simetria e de curtose.

Assim sendo, da hipótese nula que os erros se distribuem normalmente, Jarque e Bera (1987) apresentaram que, assintoticamente, a estatística dada pela Equação 1.6 segue uma distribuição qui-quadrado com 2 graus de liberdade. Com isso, rejeitamos a hipótese de normalidade dos erros se $JB > X^2_{2,1-\alpha}$, em que $X^2_{2,1-\alpha}$ é o quantil de nível $1-\alpha$ da distribuição $X^2$ com dois graus de liberdade.

Contudo, o teste JB de normalidade representa um teste de normalidade conjunta, tendo em vista que avalia tanto o coeficiente de assimetria e coeficiente de curtose devendo assumir valores de zero e três, respectivamente. Neste teste, espera-se que o valor da estatística JB dada pela 1.6 seja igual a zero.

A autocorrelação serial foi verificada a partir de correlogramas, sendo eles função de autocorrelação (FAC) e função de autocorrelação parcial (PACF), além do teste de Durbin-Watson (DW).

O uso do teste sob a hipótese de existência de autocorrelação, neste teste adota-se um modelo autoregressivo de primeira ordem para os erros, dado por: $\varepsilon_t = \rho\varepsilon_{t-1} + u_t$, em que $\rho$ é o coeficiente de autocorrelação dos erros tal que (-1<$\rho$<1) e $\varepsilon_t$ é o ruído branco. Diferente da maioria dos testes estatísticos, os valores tabelados $d$ do teste DW são organizados em forma de um intervalo de confiança, em que são calculados como base nos dados observados. No teste DW é verificada a possibilidade de que o coeficiente de autocorrelação seja nulo. Desta

forma, a estatística do DW é dada por:

$$d = \frac{\sum_{t=2}^{n} (\hat{\varepsilon}_t - \hat{\varepsilon}_{t-1})^2}{\sum_{t=1}^{n} \hat{\varepsilon}_t^2}, \tag{1.7}$$

em que o resíduo $\hat{\varepsilon}_t$ do modelo é dado por $\hat{\varepsilon}_t = Y_t - \hat{Y}_{t-1}$.

A Equação 1.7 para um $n$ suficientemente grande é equivalente a seguinte equação:

$$d = 2(1 - r), \tag{1.8}$$

sendo $r$ o coeficiente de correlação entre $\hat{\varepsilon}_t$ e $\hat{\varepsilon}_{t-1}$ e apresentando a seguinte expressão:

$$r = \frac{\sum_{t=2}^{n} (\hat{\varepsilon}_t \hat{\varepsilon}_{t-1})}{\sum_{t=1}^{n} \hat{\varepsilon}_t^2}. \tag{1.9}$$

O valor do teste de DW está presente no intervalo de zero a quatro, sempre que $r = -1$ ou $r = 1$. Uma vez que $d$ está próximo de zero indica a existência de autocorrelação positiva nos erros. Caso $d$ esteja próximo de quatro, representa a existência de autocorrelação negativa nos erros (HOFFMANN e VIEIRA, 1987).

Como o teste Durbin Watson utiliza a estatística $d$, existem algumas desvantagens no teste, pois sua distribuição precisa de uma amostra suficientemente grande, ou seja, há uma dependência do tamanho da amostra $(n)$, também do número de parâmetros estimados ($k$ variáveis independentes) e da matriz $X$ de delineamento, dado que o domínio da estatística $d$ está entre zero a quatro e simétrico em 2, dificultando a existência de um único valor crítico. Dessa dificuldade de determinar um único valor crítico de $d$, houve a construção de um limite inferior $(d_L)$ e superior $(d_U)$ para efetuar o teste. Posteriormente, para melhorar o poder do teste, foi realizado uma aproximação de Jacob, determinando os quantis de $d_L$ e $d_U$ (DURBIN e WATSON, 1951). Assim, este teste auxilia na análise do pressuposto de independência dos resíduos (HOFFMANN e VIEIRA, 1987).

Pelo teste de hipótese, tem-se $H_0 : \rho = 0$, que corresponde a ausência de autocorrelação dos erros e a hipótese alternativa $H_1 : \rho \neq 0$. Note que o coeficiente $\rho$ pode assumir valores negativos e positivos. Assim tem-se a hipótese $H_0 : \rho = 0$ versus $H_1 : \rho \neq 0$, que será testada ao comparar os valores de $d$ com $d_L$ e $d_U$, consequentemente, tem-se três situações ao realizar essa comparação. A primeira situação ocorre quando $d > d_U$, em que não se rejeita $H_0$, Logo $\rho$ não é diferente de zero, evidenciando ausência de autocorrelação dos erros no tempo $t$. Para a segunda situação, têm-se $d < d_L$, neste caso, rejeita-se a hipótese nula de que $H_0 : \rho = 0$, consequentemente há autocorrelação $\rho \neq 0$, podendo assumir valor positivo ou negativo. Nesta última comparação, tem-se $d_L < d < d_U$, corresponde a uma região em que não há certeza sobre seu significado. Diz-se que o teste DW é inconclusivo nesse caso e mais

amostras podem ajudar para se chegar a uma conclusão (NETER, 2004).

Na presença de autocorrelação, as medidas de qualidade de ajuste são superestimadas, a estimativa de tendência tende a ser significativa, podendo induzir a erros de interpretação.

Embora modelos mais elaborados possam ser construídos para resolver tal problema, uma possibilidade mais simples é estimar a correlação existente e readequar o modelo de regressão para que o mesmo seja mais realístico e atenda os pressupostos exigidos. Dois procedimentos abordam este princípio: Cochrane-Orcutt (CO) e Prais-Winsten (ABREU, SOUZA e MATHIAS, 2016).

Para estimar a autocorrelação existente de ordem 1 ($\rho$), por exemplo, pode-se construir um modelo autorregressivo AR (1) para a série residual do modelo de regressão, no qual os erros são autocorrelacionados (COCHRANE e ORCUTT, 1949). Esse modelo equivale a fazer um modelo de regressão dos resíduos em função dos mesmos defasados por uma observação:

$$\varepsilon_t = \rho\varepsilon_{t-1} + u_t \qquad para \quad t = 1, 2, ..., n \tag{1.10}$$

Considerando o modelo de regressão segmentado da Eq. 1.1 é possível estendê-lo realizando a modificação de CO. Para tanto, toma-se a eq. do modelo 1.1 defasado em uma ordem:

$$y_t = \beta_0 + \beta_1 T_{t-1} + \beta_2 X_{t-1} T_{t-1} + \varepsilon_t. \tag{1.11}$$

Multiplicando a 1.11 por $\rho$ e subtraindo da 1.1, obtém-se:

$$y_t - \rho y_{t-1} = \beta_0(1-\rho) + \beta_1(T_t - \rho T_{t-1}) + \beta_2 T_t - \rho X_{t-1} T_{t-1} + u_t, \tag{1.12}$$

em que $u_t = \varepsilon_t - \rho\varepsilon_{t-1}$. Esse resultado de uma "quase-diferença" resulta em um modelo sem correlação serial.

O procedimento apresentado recebeu o nome originalmente de algoritmo ou modificação de CO e é implementado iterativamente até estimação satisfatória de $\rho$, determinada quando em duas iterações sucessivas as estimativas de $\rho$ não diferem mais do que um valor pré-estabelecido pequeno.

Dependendo de como se trata a primeira observação, o algoritmo é chamado de CO ou Prais-Winsten. Na estimação por Prais-Winsten de 1954, faz-se uma transformação em $t = 1$:

$$\sqrt{1-\rho^2}y_1 = \beta_0\sqrt{1-\rho^2} + \beta_1\sqrt{1-\rho^2}x_1 + \sqrt{1-\rho^2}e_1. \tag{1.13}$$

A partir dessa transformação, o procedimento usual de estimação é realizado. Embora bastante parecidos, a estimação por Prais-Winsten é indicada quando se tem séries curtas, por

exemplo uma observação ao ano.

Finalmente, embora os resíduos estejam na mesma unidade que a variável resposta, esses podem não ser identificadores aceitáveis de *outliers*, principalmente quando possuem variância não constante. Para resolver esse problema, são utilizados resíduos padronizados para ajudar a detectar valores discrepantes. Logo, os resíduos podem ser convertidos em resíduos padronizados (*z-scores*), distribuídos em torno de uma média zero e com desvio padrão unitário.

Assim, com os resíduos padronizados, é possível realizar a comparação dos mesmos para diferentes modelos, fazendo uso das propriedades dos *z-scores*.

O resíduo padronizado é o quociente entre o resíduo e a estimativa do seu desvio padrão:

$$d_i = \frac{\varepsilon_i}{\hat{\sigma}} \qquad i = 1, 2, ..., n. \tag{1.14}$$

Logo espera-se que esses resíduos tenham média zero, variância aproximadamente um, e estejam no intervalo de $-3 \leq d_i \leq 3$. Caso existam observações fora desse intervalo, tem-se um forte candidato a uma observação atípica, a qual novamente deve ser analisada, dado que pode ser gerada por um erro na medição ou até mesmo na obtenção do registro.

A implementação foi realizada em linguagem R utilizando pacotes básicos e de séries temporais, tais como o "*forecast*", além do pacote "*lmvar*" foi implementado uma função para aplicar a modificação CO no modelo linear segmentado para séries temporais com variância não contante (*lmsegvar*). Uma vez que o modelo esteja estimado e seus pressupostos verificados, possíveis mudanças nas tendências após a intervenção podem ser estimadas e interpretadas verificando a significância de $\beta_2$ ao nível $\alpha = 5\%$.

Seção 2

# Resultados e Discussões

## 2.1 Análise descritiva

Entre janeiro de 2008 a dezembro 2018, foram registrados no Sistema Único de Saúde (SUS) 14.298 casos de sífilis em mulheres grávidas e 5.014 casos de sífilis congênita, apresentando uma taxa de prevalência de 3,24/1.000 nascidos vivos. Nas Tabelas 1 e 2, pode se observar as características sociodemográficas das gestantes e nascidos vivos, respectivamente, os quais foram diagnosticados com sífilis no Estado do Paraná no período estudado.

Tabela 1 – Características sociodemográficas das gestantes diagnosticadas com sífilis no Estado do Paraná, no período de 2008 a 2018.

| Gestantes diagnosticadas | n | % |
|---|---|---|
| **Cor** | | |
| Branca | 9.619 | 11,516 |
| Não branca | 4.305 | 17,019 |
| Não informado | 374 | 0,606 |
| **Nível educacional** | | |
| $\leq$ 8 anos | 6.515 | 20,153 |
| $>$ 8 anos | 5.126 | 6,659 |
| Não informado | 2.657 | 4,343 |
| **Idade materna** | | |
| 10-14 anos | 162 | 12,588 |
| 15-19 anos | 3.689 | 12,971 |
| 20-39 anos | 10.102 | 7,403 |
| 40-59 anos | 345 | 8,011 |
| **Total** | 14.298 | |

Pode-se observar na Tabela 1, que as gestantes com sífilis representam 11,5% e

17% de todas as gestantes de cor branca e não branca respectivamente. Em relação a idade materna, a que apresentou maior frequência entre as gestantes com sífilis é de 20 a 39 anos (7,403%), idade reprodutiva da mulher. Quanto à escolaridade, nesse mesmo período os dados observados tiveram 4,343% das informações registradas como "Não informado", 20,153% das mulheres não tinham ensino fundamental completo e incompleto, e 6,659% completaram, no mínimo, o ensino médio.

Tabela 2 – Características sociodemográficas de crianças diagnosticadas com sífilis congênita, no Paraná, entre 2008 e 2018.

| Sífilis Congênita | n | % |
|---|---|---|
| **Idade do recém-nascido** | | |
| $\leq$ 6 dias | 4.794 | 2,812 |
| 7-27 dias | 91 | 0,053 |
| $>$ 1 ano | 11 | 0,006 |
| **Cor** | | |
| Branca | 3.712 | 2,177 |
| Não branca | 872 | 0,511 |
| Não informado | 430 | 0,252 |
| **Total** | 5.014 | |

Na Tabela 2, destacam-se 4.794 (2,812%) recém nascidos diagnosticados com sífilis nos seus primeiros dias de vida. Do sétimo ao vigésimo sétimo dia foram diagnosticados com sífilis 91 (0,053%) recém nascidos e após o primeiro ano de vida, 11 (0,006%) recém nascidos.

De acordo com as características e sintomas clínicos, juntamente com o diagnóstico laboratorial, a população estudada foi classificada entre os quatro tipos da doença: sífilis primária, secundária, latente e terciária (Tabela 3). Têm-se que a fase com maior frequência é a primária com 3,221%, seguida do período latente com 0,457%. Destaca-se o grande número de informações que foram omitidas na classificação, ("Não informado"), correspondendo a 1,301% e o número de gestantes que correspondem a fase terciária, quase 1,000%, na qual pode desenvolver complicações, e levar á óbito.

Tabela 3 – Classificação clínica da população estudada, 2008-2018, Brasil.

| **Sífilis** | n | % |
|---|---|---|
| Primária | 5.492 | 3,221 |
| Secundária | 780 | 0,457 |
| Latente | 4.861 | 2,851 |
| Terciária | 947 | 0,555 |
| Não informado | 2.218 | 1,301 |
| **Total** | 14.298 | |

Os resultados apresentados tem sido observados em outras análises epidemiológicas.

Os maiores números de casos de sífilis em mulheres grávidas estão relacionados às gestantes que apresentavam baixa escolaridade, podendo ser um fator de risco, segundo Marques (2018). Baixa escolaridade contribui para a dificuldade no acesso às informações sobre a doença e à maior dificuldade para realização de pré-natal.

A quantidade de gestantes jovens, com idade entre 15 e 19 anos, infectadas com sífilis e registradas no estudo, foi de 3.689 casos ou 12,971%. Para gestantes, com idades entre 20 e 39 anos, também infectadas com sífilis, foram registrados 10.102 casos ou 7,403%. Destaca-se o grande número de gestantes jovens e os riscos dessa gestação, pois um estudo realizado em Minas Gerais reforça a relevância desses números ao afirmar que essa faixa etária de mulheres grávidas apresenta maior chance de pré-natal tardio, o que aumenta o risco de transmissão da doença para o feto, uma vez que essas futuras mães demoram mais tempo para ser diagnosticadas e tratadas (MARQUES et al., 2018).

Com a classificação clínica da população apresentada neste estudo, evidenciou-se um grande número de casos de sífilis no estágio primário (5.492 ou 3,221%) que, por sua vez sinaliza um desconhecimento ou negligência do risco que a sífilis pode apresentar durante a gestação em seus estágios, dado que a bactéria quando reconhecida e tratada tem cura. Um alerta é para o estágio latente, pois apresentou prevalência de 4.861 ou 2,851%; nesta fase a infecção pode se manter assintomática até um determinado momento da manifestação da infecção, sendo essas manifestações com sintomas e lesões característicos do estágio secundário ou, de forma preocupante, uma manifestação do estágio terciário, em que os risco são inúmeros e se não reconhecida e tratada, pode levar a óbito.

Sabendo dos reais riscos dessa doença infecto-contagiosa sistêmica e crônica, o registro dos não informados na classificação clínica é preocupante, são 2218 gestantes que desconhecem. Assim tem-se mais de 1% da população presente no estudo que, ao não saber de seu diagnóstico, coloca-se em risco e, também, seu feto, que pode apresentar sequelas permanentes ou até mesmo morte ao nascimento.

Neste sentido, o Governo tem implantado Programas, como Plano Nacional de Humanização do Parto, Rede Cegonha e Rede Mãe Paranaense no Sistema Público, proporcionando atendimentos e cuidados necessários durante o período de gestação. O impacto desse Programa será avaliado na próxima seção.

## 2.2 Análise de Séries Temporais Para Verificar o Impacto do Programa Rede Mãe Paranaense

O comportamento temporal das séries temporais pode ser avaliado nas Figuras 1 e 2, nas quais observam-se tendências crescentes e variâncias não constantes para as taxas de gestantes com sífilis e crianças com sífilis congênita, respectivamente.

Para confirmar a presença de variância não constante foi utilizado o teste de Breusch-

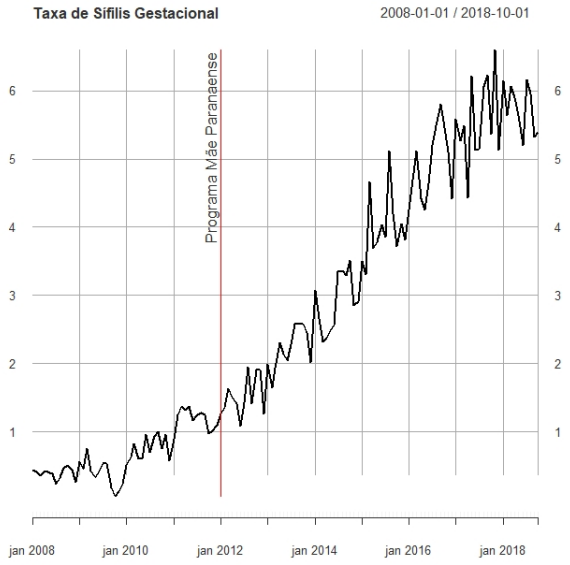



Figura 1 – Taxa de ocorrência de sífilis em gestantes observada antes e após o Programa Mãe Paranaense.

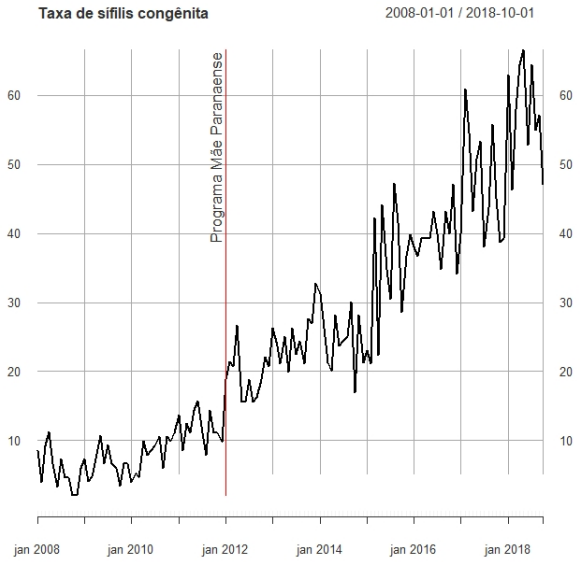


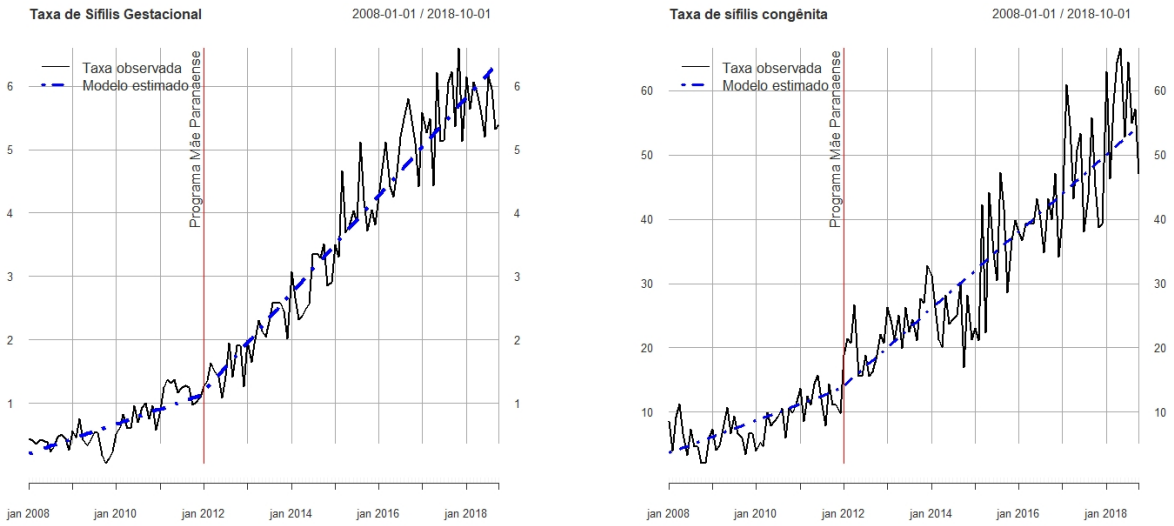

Figura 2 – Taxa de ocorrência de crianças com sífilis congênita observada antes e após o Programa Mãe Paranaense.

Pagan, cuja hipótese nula considera que os erros de um modelo linear segmentado clássico (lmseg - Eq. 1.1) possuem variância constante. Desse teste, foram obtidos valores $p<0{,}001$ tanto para taxa de sífilis em gestantes quanto de sífilis congênita, a um nível de $5\%$, permitindo rejeitar a hipótese de homoscedasticidade. Logo, verifica-se pressuposto que o modelo linear segmentado clássico possui variância constante e que não foi atendido para ambas as séries.

Logo, verifica-se a necessidade de construir o modelo de intervenção considerando a variância não constante (lmsegvar - Eq. 1.1 e 1.2).

Tabela 4 – Parâmetros estimados, respectivos erros padrão (EP) e valores p para modelo lmsegvar.

| Parâmetros | Gestantes | | | Sífilis Congênita | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mod. lmsegvar | Estimativa | EP | valor p | Estimativa | EP | valor p |
| $\beta_0$ | 0.188 | 0.062 | 0.002 | 3.391 | 0.893 | <0,001 |
| $\beta_1$ | 0,019 | 0,001 | <0,001 | 0,211 | 0,027 | <0,001 |
| $\beta_2$ | 0,044 | 0,003 | <0,001 | 0,287 | 0,043 | <0,001 |
| $\beta_1 + \beta_2$ | 0,063 | 0,003 | 0,001 | 0,498 | 0,893 | <0,001 |
| $\beta_{\sigma^2}$ | 0,014 | 0,002 | <0,001 | 0,014 | 0,002 | <0,001 |




(a) Sífilis gestacional (b) Sífilis congênita

Figura 3 – Taxa de ocorrência de sífilis (Prevalência), observada antes e após o Programa Mãe Paranaense juntamente com o modelo de intervenção estimado com variância não constante.

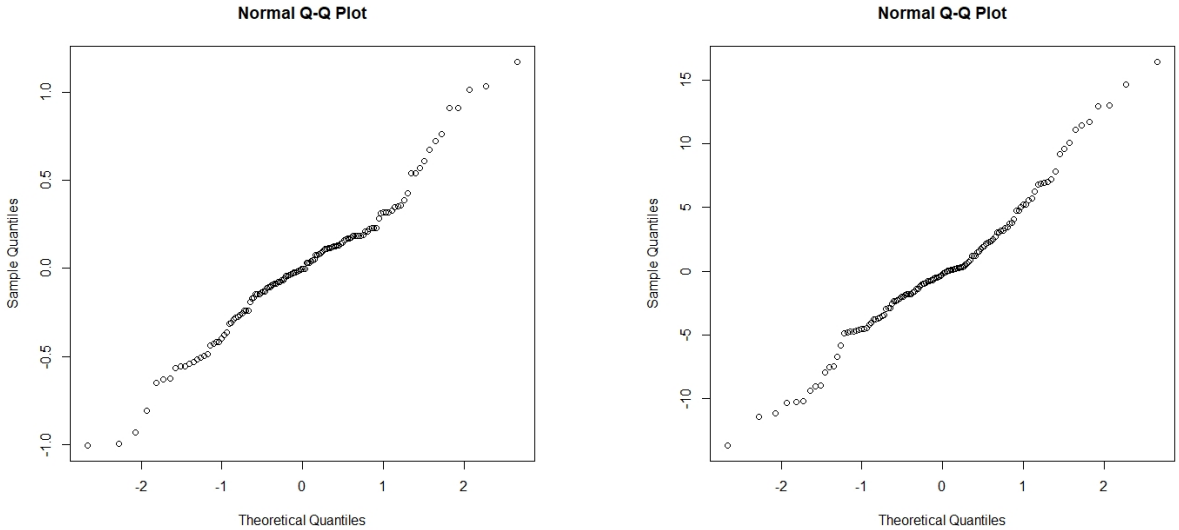
Ao ajustar os modelos, os parâmetros estimados da variância não constante foram estatisticamente significativos para as taxas de gestantes e congênitas (p<0,0001). Na Tabela 4 são apresentadas as estimativas dos parâmetros dos modelos em questão.

Pode-se observar na Tabela 4, uma tendência crescente e estatisticamente significativa desde o início do estudo, em 2008, tanto para as taxas de gestantes como para a sífilis congênitas. Apesar da implementação do PRMP (intervenção), as tendências aumentaram ainda mais (p<0,0001). Para gestantes com sífilis, a taxa média aumentou 0,02 por mês (0,23 por ano) em 100.000 mulheres e, após a intervenção em 2012, quando o Programa já estava em funcionamento, obteve-se um aumento, em média, de 0,06 por mês (0,77 por ano). Em relação à taxa de sífilis congênita, a tendência média foi de 0,21 casos a mais por mês a cada 100 mil nascidos vivos (2,54 por ano) e aumentou em média 0,49 por mês (5,98 por ano) após a intervenção em 2012.

Nas Figuras 3 (a e b) são ilustrados os modelos ajustados de variância não constante

(lmsegvar) das taxas de sífilis gestacional e congênita, em que se pode confirmar o comportamento das estimativas apresentadas na Tabela 4.

Para avaliar o pressuposto de normalidade, primeiramente foi usado o gráfico quantil-quantil (Q-Q plots). Pela Figura 4, a configuração dos pontos no gráfico se aproxima de uma reta, de modo que a suposição de normalidade é sustentada tanto para as séries das gestantes com sífilis e sífilis congênita. Para corroborar com tal afirmação, foi utilizado o teste de Jarque-Bera, no qual a avaliação da distribuição normal foi verificada nos resíduos e as hipóteses nulas de normalidade não foram rejeitadas (valor p de 0,06 para taxa de sífilis gestacional e 0,09 para congênita, respectivamente).

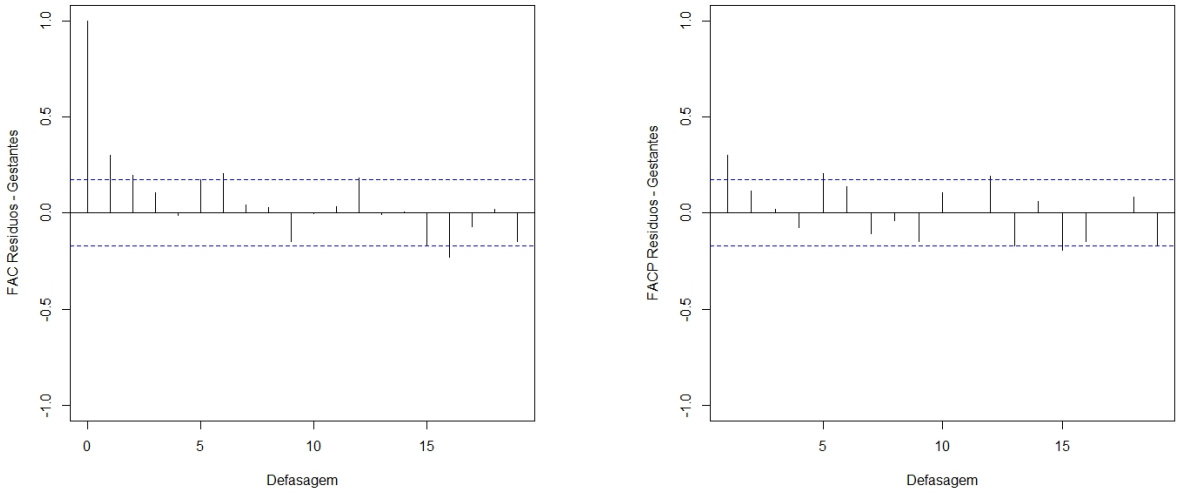



(a) Sífilis gestacional (b) Sífilis congênita

Figura 4 – QQ-Plot dos resíduos.

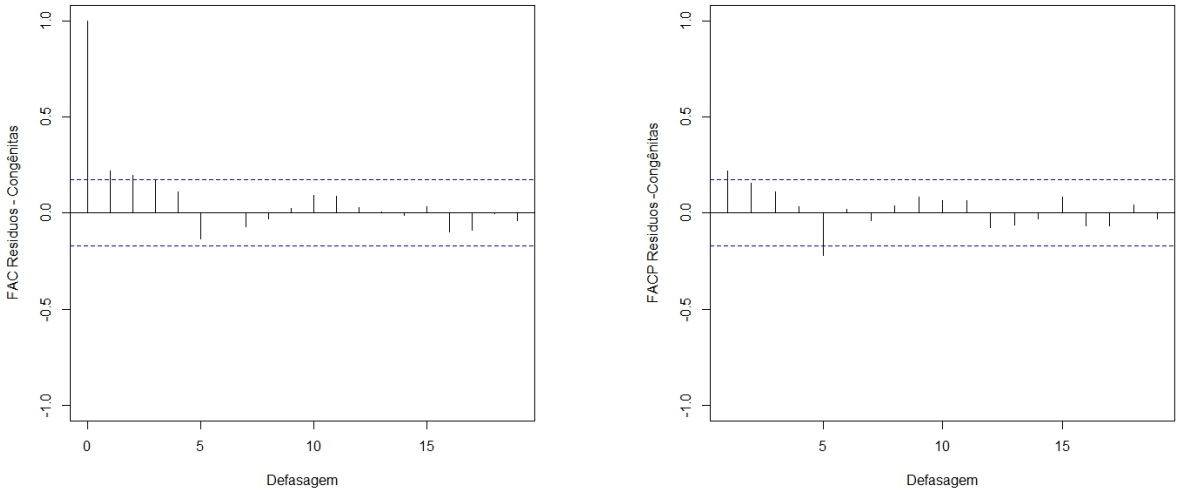
Do teste de Durbin Watson, para as gestantes com sífilis foi obtido um $d$ calculado de 1,57, enquanto para sífilis congênita foi obtido um $d$ calculado de 1,72. Considerando $k = 2$ e $n = 100$, tem-se para o intervalo tabelado $d$ de 1,63 à 1,71. Com isso, o valor de $d$ calculado para as gestantes com sífilis está satisfazendo a seguinte condição $d<d_L$, indicando a existência de autocorrelação entres os erros, podendo ser positiva ou negativa. Na Figura 5, observa-se que as funções de autocorrelação FAC e FACP para gestantes com sífilis corroboram com o teste de Durbin Watson mostrando autocorrelação significativa de ordem 1. Para os casos de sífilis congênita, o valor de $d$ calculado está satisfazendo a seguinte condição $d>d_U$, $(d = 1,72)$ que indica ausência de autocorrelação dos erros, mas pelo gráfico (Figuras 6) tem-se um leve padrão decrescente que indica autocorrelação, assim foi realizada a modificação de CO para evitar autocorrelação nos erros. Identificando a autocorrelação na série das gestantes e recém nascidos com sífilis, o pressuposto de independência dos erros não está sendo satisfeito. Dessa maneira, as medidas de qualidade do ajuste são superestimadas, em

que a estimativa de tendência tende a ser significativa, possibilitando erros de interpretação. Para contornar esse cenário, foi conduzida a modificação de CO (Eq. 1.12) em que se estimou a correlação existente, readequando o modelo de regressão para que seja mais próximo do real e satisfaça os pressupostos exigidos. As estimativas obtidas constam na Tabela 5.




(a) FAC (b) FACP

Figura 5 – Funções de Autocorrelação (FAC) e Função de Autocorrelação Parcial (FACP) dos resíduos de gestantes com sífilis para modelo lmsegvar.




(a) FAC (b) FACP

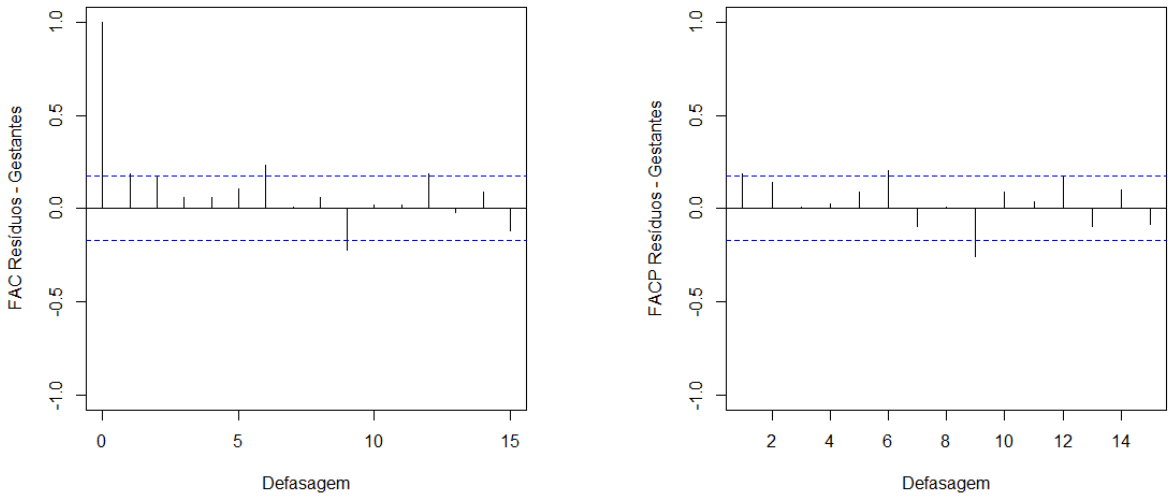
Figura 6 – Funções de Autocorrelação (FAC) e Função de Autocorrelação Parcial (FACP) dos resíduos de sífilis congênita para modelo lmsegvar.

Após a modificação de CO (Tabela 5) para as gestantes com sífilis e recém nascidos

Tabela 5 – Parâmetros estimados, respectivos erros padrão (EP) e valores p para modelo lmsegvar.

| Parâmetros | Gestantes | | | Sífilis Congênita | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mod. lmsegvar + CO | Estimativa | EP | valor p | Estimativa | EP | valor p |
| $\beta_0$ | 0,129 | 0,059 | 0,029 | 2,491 | 0,880 | 0,004 |
| $\beta_1$ | 0,020 | 0,002 | <0,001 | 0,225 | 0,030 | <0,001 |
| $\beta_2$ | 0,043 | 0,003 | <0,001 | 0,269 | 0,049 | <0,001 |
| $\beta_1 + \beta_2$ | 0,063 | 0,004 | <0,001 | 0,494 | 0,893 | <0,001 |
| $\beta_{\sigma^2}$ | 0,016 | 0,002 | <0,001 | 0,015 | 0,002 | <0,001 |

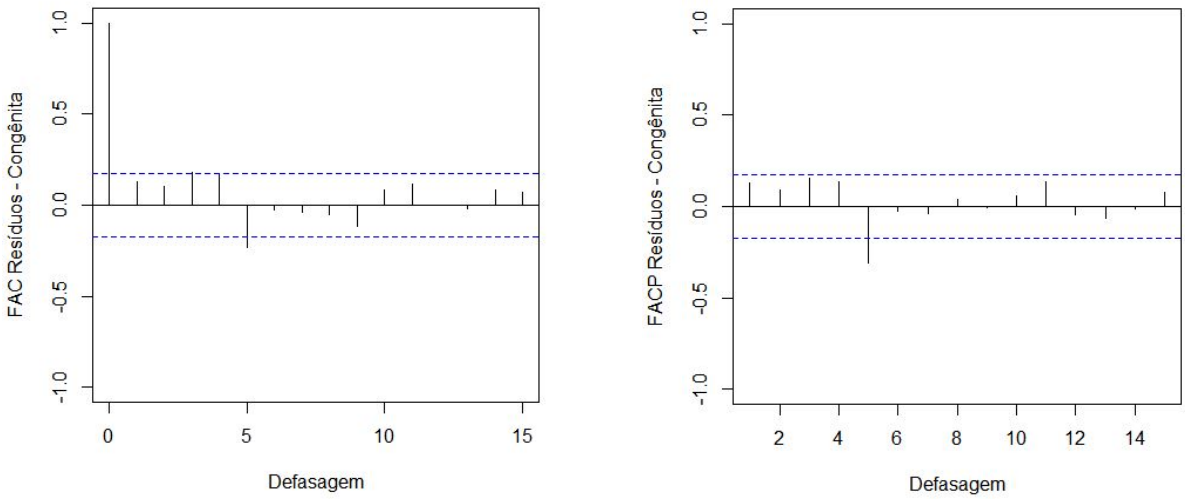
foi obtido um novo $d$ calculado para o teste de Durbin Watson, sendo de 2,05 e 2,03, respectivamente. Dessa maneira, considerado os mesmos valores de $k$ e $n$, tem-se para o intervalo tabelado $d$ no mesmo intervalo de 1,63 à 1,71, assim se enquadra na primeira situação quando $d>d_U$, ou seja, evidenciando ausência de autocorrelação dos erros. Portanto, ao observar as funções de autocorrelação FAC e FACP (Figuras 7 e 8) tanto para gestantes quanto para sífilis congênita, nota-se a ausência de autocorrelações significativas, principalmente nas primeiras defasagens. As poucas e fracas autocorrelações amostrais que aparecem não estão em defasagens relevantes, tais como, sazonal, e estão dentro do que se espera em uma FAC amostral (aproximadamente 5% podem ser significantes mesmo para uma série temporal aleatória) (Chatfield, 2004).




(a) FAC (b) FACP

Figura 7 – Funções de Autocorrelação (FAC) e Função de Autocorrelação Parcial (FACP) dos resíduos de gestantes com sífilis para modelo lmsegvar + CO.

Na Figura 9 a, tem-se o gráfico dos resíduos padronizados das taxas de sífilis gestacional em relação ao tempo, nos quais observa-se uma distribuição aleatória em torno do




(a) FAC (b) FACP

Figura 8 – Funções de Autocorrelação (FAC) e Função de Autocorrelação Parcial (FACP) dos resíduos de sífilis congênita para modelo lmsegvar + CO.

eixo zero. Dessa forma, tem-se que o pressuposto de ausência de autocorrelação temporal está novamente sendo confirmado.

Para comparação, a Figura 9 b, apresenta os resíduos padronizados para as taxas de sífilis gestacional ao longo do período de estudo para o modelo linear clássico. A distribuição dos resíduos indica erros heterocedásticos, com isso a variância dos erros é não constante. Note que no teste Breusch-Pagan a homocedasticidade é verificada para o modelo que considera variância não constante (lmsegvar), mas não para o modelo linear tradicional.

Na Figura 9 c, tem-se o gráfico do desvio padrão e o respectivo intervalo de confiança de 95 % para taxas de gestantes com sífilis ao longo do período de estudo, de janeiro de 2008 a outubro de 2018, destaque para a linha vermelha que corresponde ao desvio padrão dos erros que é retornado do modelo linear clássico.

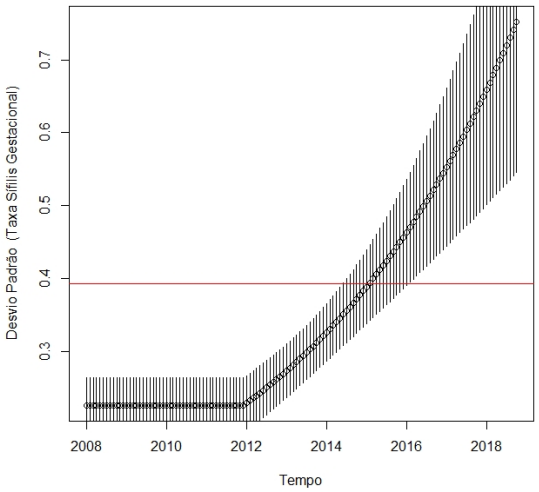
Pela Figura 10 a, tem-se o gráfico dos resíduos padronizados das taxas de sífilis congênita em relação ao tempo, na qual segue uma distribuição aleatória dos resíduos em torno do eixo zero, não sendo reconhecido nenhum padrão sistemático neste gráfico de resíduos padronizados ao logo do tempo para as crianças com sífilis congênita. Dessa forma, tem-se que o pressuposto de ausência de autocorrelação temporal está sendo confirmado.

Para comparação, a Figura 10 b, apresenta os resíduos padronizados para as taxas de sífilis congênita ao longo do período de estudo para o modelo linear clássico. A distribuição dos resíduos indica erros heterocedásticos, com isso a variância dos erros é não constante. Note que no teste Breusch-Pagan, a homocedasticidade é verificada para o modelo que considera variância não constante, mas não para o modelo linear tradicional.

Na Figura 10 c, tem-se o gráfico do desvio padrão e o respectivo intervalo de confiança

(a) Resíduos Padronizados versus tempo para modelo lmsegvar.

(b) Resíduos Padronizados versus tempo para modelo linear segmentado clássico (lmseg).



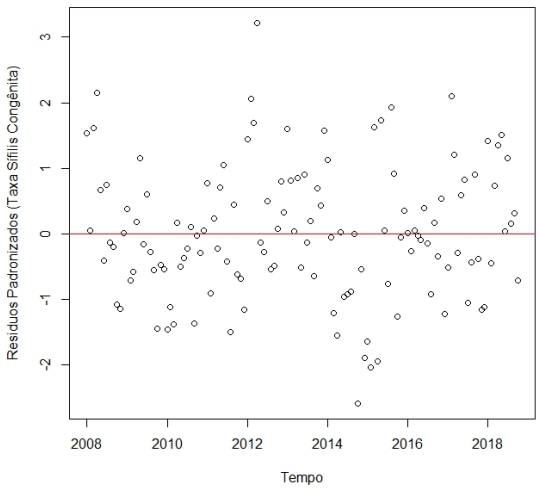

(c) Sífilis gestacional *versus* tempo para modelo lmsegvar.

Figura 9 – Desvio padrão estimado para IC 95% (preto) e modelo lmseg de sífilis gestacional (vermelho).

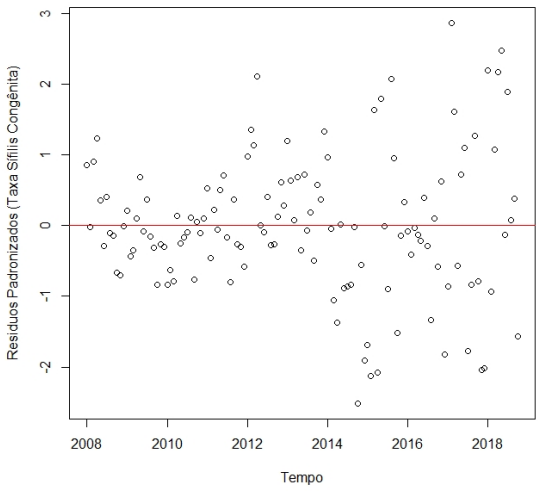
(IC) de 95 % para taxas de sífilis congênita ao longo do período de estudo, de janeiro de 2008 a outubro de 2018, destaque para a linha vermelha que corresponde ao desvio padrão que é retornado do modelo linear segmentado clássico.

Ao ajustar os dois modelos, têm-se a necessidade de verificar qual dos modelos representa melhor os dados em questão. Para esse fim, foi feito o uso de alguns critérios sendo eles AIC, BIC e Teste de Razão de Verossimilhança. Consequentemente, será adotado o modelo que melhor satisfazer esses critérios, além de atender os pressupostos necessários.

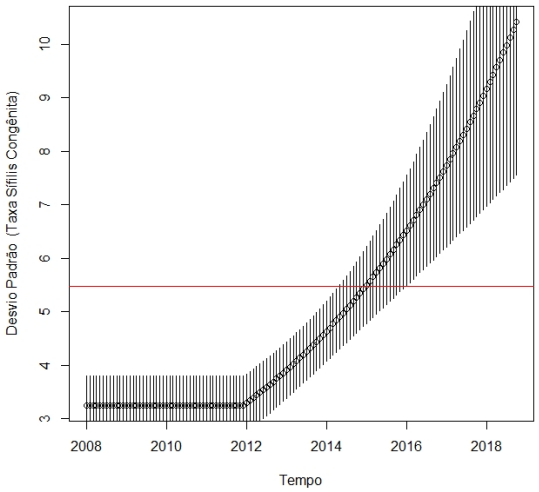
Na Tabela 6, tem-se os resultados do teste de razão de verossimilhança, AIC e BIC,




(a) Resíduos Padronizados versus tempo para modelo lmsegvar.




(b) Resíduos Padronizados versus tempo para modelo linear segmentado clássico (lmseg).




(c) Sífilis congênitas *versus* tempo para modelo lmsegvar.

Figura 10 – Desvio padrão estimado para IC 95% (preto) e modelo lmseg de sífilis congênita (vermelho).

utilizados para comparação dos quatro modelos. Dos testes de razão de verossimilhança (LR) para as séries referentes as taxas de sífilis gestacional e congênita, ambos os modelos (lmsegvar e lmsegvar+CO) obtiveram $p < 0,001$. Dessa forma os modelos oferecem uma qualidade de ajuste significativamente melhor em comparação ao modelo segmentado linear clássico (lmseg), embora o modelo lmsegvar+CO tenha se sobressaído com a maior LR ($23,71$ e $20,37$, respectivamente). Os resultados do AIC e BIC corroboram os do teste da LR, de modo que os menores valores foram obtidos com o modelo lmsegvar+CO.

Assim, optou-se pelo modelo lmsegvar + CO como o melhor ajuste para ambas as

Tabela 6 – Resultados do teste de razão de verossimilhança, AIC e BIC

| Modelo Linear | Gestantes | | | Sífilis Congênita | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | LR (valor p) | AIC | BIC | LR (valor p) | AIC | BIC |
| lmsegvar + CO | 23,71 (p<0,001) | 79,97 | 94,27 | 20,37 (p<0,001) | 769,48 | 783.78 |
| lmsegvar | 20,51 (p<0,001) | 91,65 | 105,98 | 17,98 (p<0,001) | 782,12 | 796,46 |
| Clássico (lmseg) | - | 130,68 | 142,15 | - | 816,09 | 827,56 |

séries, além de satisfazer os pressupostos necessários para os resíduos.

Na avaliação do Programa Rede Mãe Paranaense, constatou-se um crescimento nas ocorrências de gestantes com sífilis e sífilis congênita. Como a sífilis é uma epidemia mundial, o Programa evidenciou uma elevada prevalência e incidência. Da implementação e atuação do Programa, atenção e cuidados na gestação e nos primeiros anos de vida do recém nascido, o Programa conseguiu atender melhor a população. Dessa maneira, um aumento no número de casos dá-se por uma melhor captação. Também é conduta preconizada pelo ministério da saúde que, todo caso de infecção sexualmente transmissível (ISTs), atendido no serviço de saúde deve ser seguido de solicitação para teste de sífilis e HIV, pois isso auxilia em uma maior detecção de casos. Porém, é preocupante o número elevado de casos de ISTs nos últimos anos (sífilis, HIV, gonorreia). A população tem acesso à informação (internet, escolas), tem acesso ao diagnóstico e tratamento (UBS, hospitais) e mesmo assim ainda se contaminam, pois mesmo conhecendo os riscos da prática sexual sem o uso do preservativo, colocam-se em exposição para as infecções sexualmente transmissíveis.

Os resultados evidenciaram que não existiu uma redução significativa das taxas de gestantes com sífilis e congênitas após a implantação do Programa. O que corrobora não necessariamente a um crescimento nas taxas, mas que o Programa está monitorando, analisando e identificando as gestantes portadoras da bactéria, com isso, os resultados capturados aproximam-se dos valores reais.

Esse mesmo cenário está presente em outras regiões do Brasil, o estudo de Rezende e Barbosa (2015), realizado no Estado de Goiás, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, apresenta um aumento da taxa de sífilis em gestantes e sífilis congênita a partir de 2011. Isto evidencia um efetivo aumento no número de casos ou uma melhora das informações devido à redução de subnotificações (ALVES, 2016). Muitas dessas subnotificações ocorrem porque os próprios indivíduos desconhecem sua realidade, promovendo um preenchimento incorreto.

Destaca-se que as taxas para a sífilis congênitas que, após a implementação do Programa, apresentaram um grande aumento, em relação as taxas anteriores. Por ser um Programa novo, sua execução ainda é recente, sendo necessário um prazo maior para adequações, investimento em capacitação profissional e ações públicas de prevenção e tratamento.

Apesar do avanço no acesso a ações de diagnóstico e tratamento na atenção básica, as incidências de sífilis congênita e gestacional ainda estão distantes das metas preconizadas

internacionalmente. Os dados nacionais revelam que os esforços implementados até aqui têm sido insuficientes para quebrar a cadeia de transmissão, o que resulta em uma tendência crescente nas incidências de sífilis adquirida, gestacional e congênita em todas as regiões do país (FIGUEIREDO et al., 2020).

Dessa forma, os resultados desse trabalho evidenciaram um aumento para o número de casos de sífilis em gestantes e sífilis congênita, com base na implementação do Programa Rede Mãe Paranaense. Notoriamente, destacam-se a classificação clínica primária predominante, seguida da classificação clínica latente. Para o nível educacional, destacam-se as mulheres com baixo nível de escolaridade, ou seja, até oito anos de estudo e, por fim, mulheres que apresentam idade entre 20 e 39 anos. Com essa descrição, tem-se a premissa que a desinformação é um fator de risco para a proliferação dessas doenças infecto-contagiosas e sistêmicas, pois a baixo índice de escolaridade e educação sexual, atrelado ao início da prática sexual sem o uso adequado dos contraceptivos corrobora como a incidência de sífilis.

Perante a esse cenário, demonstra-se a necessidade de uma atuação mais extensiva, rigorosa para informação e prevenção sobre as doenças sexualmente transmissíveis, em especial, a sífilis. Assim, com orientação profissional, sinalizando a importância da prática sexual com segurança e os riscos que essa ação tomada de forma imprudente pode gerar. Realizada essa iniciativa e com diagnóstico precoce, tem-se o reconhecimento da situação clínica, ao passo que seu tratamento, se realizado de forma correta possui grandes chances de levar a cura, na gestação. Segundo Domingues em 2016, o tratamento adequado com penicilina é capaz de prevenir 97% dos casos de transmissão vertical, sendo os melhores resultados obtidos quando o tratamento é efetuado por volta da 24ª a 28ª semana gestacional. O autor ainda ressalta a importância do teste rápido e clínico e a atenção primária necessária para as gestantes que são acometidas de sífilis, e conciliando com a orientação de seus respectivos parceiros e comunidade.

As informações aqui abordadas poderão ser úteis para análise e verificações futuras nessas áreas, pois os registros de incidências de sífilis gestacional e sífilis congênitas ainda não representam o valor real de quem apresenta a doença devido à existência de subnotificações. Por ser uma doença sexualmente transmissível, no âmbito social, o diagnóstico desperta sentimentos de raiva, culpa, insegurança, receio de comunicar ao parceiro e medo de ruptura do relacionamento (FIGUEIREDO et al., 2020). Dessa forma, mesmo tendo capturado melhor e observando um aumento das taxas, ainda assim por serem dados secundários existe a possibilidade de estarem subnotificados, de modo que as taxas de incidências poderiam ser até maiores.

# Considerações Finais

Este estudo realizou uma análise no perfil sociodemográfico da sífilis gestacional e congênita, além de uma análise de intervenção para avaliar o impacto em tendência do Programa Rede Mãe Paranaense na ocorrência de sífilis em gestantes e recém-nascidos, no Estado do Paraná. Dadas as características das séries temporais, foi realizada uma extensão de um modelo linear segmentado para séries temporais para que fosse possível modelar também a variância não constante, ou seja, considerar devidamente a presença de heterocedasticidade.

A escolha pela classe de modelos lineares segmentados foi realizada pela facilidade de interpretação da tendência e suas mudanças após a ocorrência de intervenções, principal foco deste estudo. Embora haja uma facilidade de interpretação dos parâmetros estimados, esse modelo também requer que os erros não sejam autocorrelacionados, princípio muito importante em modelos para séries temporais. Nesse sentido, na presença de autocorrelação dos erros, foi implementada a modificação de Cochrane-Orcutt (CO) no modelo.

Para mostrar a importância da construção de um modelo que atenda adequadamente os pressupostos necessários, foi feita uma comparação com os modelos de intervenção linear segmentado clássico, utilizando o Critério de Informação de Akaike (AIC), Bayesiano (BIC) e o Teste de Razão de Verossimilhança (LR), além de comparações gráficas e de testes estatísticos para validar os pressupostos. Feita a comparação, o modelo que se apresentou melhor foi o modelo Linear segmentado com variância não constante para a série de taxa de sífilis congênita e o mesmo com a modificação de CO, para a série de taxa de sífilis em gestantes. Seus pressupostos foram atendidos. A normalidade foi satisfeita pelo teste de Jarque-Bera tanto para as gestantes com sífilis e sífilis congênita ao nível de 5% de significância. A homocedasticidade foi verificada pelo teste de Breusch-Pagan. Para verificar a existência de autocorrelação dos erros, foi realizado o teste de Durbin-Watson ao nível de 5% de significância, além da análise das funções de autocorrelação (FAC) e parcial (FACP).

Assim, a partir de um modelo adequado de intervenção para séries temporais, foi possível verificar que já havia uma tendência crescente e estatisticamente significativa desde o início do estudo, em 2008, tanto para as taxas de gestantes como para as congênitas. E, apesar da implementação do PRMP (intervenção), as tendências aumentaram mais ($p<0{,}0001$).

Para gestantes com sífilis, a tendência que era de 0,02 por mês (0,23 por ano) em 100.000 mulheres antes da intervenção foi para 0,06 por mês (0,77 por ano). Em relação à taxa se sífilis congênita, a tendência média era de 0,21 por mês (2,54 por ano) em 100 mil mulheres antes da intervenção e aumentou para 0,49 por mês (5,98 por ano) após a intervenção em 2012.

Com todo esse cenário exposto, pressão social, riscos biológicos, esse trabalho teve a intenção e objetivo de avaliar o impacto em tendência do Programa Rede Mãe Paranaense, para as ocorrências de sífilis na gestação e sífilis congênita, apresentando que mesmo com todas as ações do Programa, a incidência de sífilis na gestação e sífilis congênita se mostrou crescente, demostrando que de fato o Programa está reconhecendo as gestantes infectadas, fazendo seu acompanhamento e monitorando sua gestação.

Para confrontar essa situação são necessárias diversas ações. Segundo Figueiredo (2020), o enfrentamento da epidemia de sífilis demanda habilidades de comunicação, ações intersetoriais, ações de vigilância em saúde, postura ética e garantia de confidencialidade das informações por parte de toda a equipe profissional. Estudos posteriores são necessários para avaliar a eficácia dos Programas e seus protocolos vigentes. Além disso, o acompanhamento e atualização do modelo após a introdução de novos dados é essencial para norteamentos futuros em relação ao problema em questão.

# Referências

ABREU, D.R.O.M.; SOUZA, E. M. ; MATHIAS, T. A. F.. Estimando mudanças na tendência em séries temporais com intervenções a partir de um modelo de regressão com erros autocorrelacionados. In: I Workshop em Bioestatística, 2016, Maringá. A Interdisciplinaridade na Bioestatística, 2016.

AITKIN, M. Modelling Variance Heterogeneity in Normal Regression Using GLIM. Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics), 36(3):332–339, 1987.

ALVES, W. et al. Sífilis congênita: epidemiologia dos casos notificados em Alagoas. Revista Portal: Saúde e Sociedade, v. 1, n. 1, p. 27-41, 2016.

ARAÚJO, M.A.L. et al. Fatores associados aos desfechos desfavoráveis provocados pela Sífilis na gestação. Rev. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife, 19 (2): 421-429, 2019.

BERA, A.; JARQUE, C. Efficient test for normality, heterocedasticity and serial independence of regression residuals. Econometrics Letters, 6, 255–259, 1980.

BORGES, I. C. C.; MACHADO, C. J. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP. Coordenadoria de Controle de Doença, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Guia de bolso para o manejo de sífilis em gestante e sífilis congênita. 2ª Edição. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2019.

BOX, G. E. P.; JENKINS, G. M. Time series analysis-forecasting and control, Holden Day, 1970.

BOX, G. E. P.; JENKINS, G. M. Time series analysis. London: Holden-Day, 1976.

BOX, G. E. P.; JENKINS, G. M.; REINSEL, G. C. Time series analysis: forecasting and control,3rd Edition, Prentice Hall, Englewood Cliff, New Jersey, 1996.

BOX, G. E. P.; TIAO, G. "Intervention analysis with applications to economic and environmental problems." Journal of the American Statistical Association, 1975.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Sífilis. Brasília. DF. V.49.n.45, 2018.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. Model selection and multimodel inference: a pratical information-theoretic approach. New York: Springer, 2002.

CAVALCANTE, A.N.M.; Araújo, M.A.L.; Nobre, M.A.; Almeida, R.L.F. Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita. Rev. Saúde Publica, 2019.

CHATFIELD, C. The analysis of time series: An introduction, 6th Edition, Chapman and Hall, 2004.

COCHRANE, D.; ORCUTT, G. H. "Application of Least Squares Regression to Relationships Containing Auto-Correlated Error Terms". Journal of the American Statistical Association 44 (245): 32–61, 1949.

CORREIA, L. O. S. et al. Métodos para avaliar a completitude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil: uma revisão sistemática. Ciência & Saúde Coletiva, v.19, n. 11, p. 4467-4478, 2014.

CORRÊA, J. G. Analise da Adaptabilidade Através de Regressão Linear Segmentada, Pesq. Agropec. Bras., Brasília, v.30, n.4, p.435-448, 1995.

COSTA, C. C. et al. Sífilis congênita no Ceará: análise epidemiológica de uma década. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 47, n. 1, p. 152-159, 2013.

CRISTINA, D. M. M. F. et al. Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. Cad. Saúde Pública, 2020.

CRUZ, A. et al. Hidden bias in the DUD-E dataset leads to misleading performance of deep learning in structure-based virtual screening, 2019.

CRYER, J.D.; CHAN, K.S. Time Series Analysis: With Applications in R. Springer Science & Business Media, 2008.

DOMINGUES, R. M. S. S. M.; LEAL, M. C. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. Cadernos de Saúde Pública (Online), v. 32, p. e00082415, 2016.

DRAPER, N.; SMITH, H. Applied regression analysis. New York: Wiley, 1981.

DURBIN, J.; WATSON G, S. Testing for serial correlation in least squares regression I. Biometrika, London, v. 38, n. 1/2, p. 159-178, 1951.

EBERHART, S.A.; RUSSELL, W.A. Stability parameters for comparing varieties. Crop Sci-

ence, Madison, v.6, p.36-40, 1966.

FIGUEIREDO, D. C. M. M.; FIGUEIREDO, A. M. ; SOUZA, T. K. B. ; TAVARES, G. ; VIANNA, R. P. T. . Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA, v. 36, p. 1-12, 2020.

FINLAY, K.W.; WILKINSON, G.N. The analysis of adaptation in a plant-breeding programme. Australian Journal of Agricultural Research, Victoria, v.14, p.742-754, 1963.

FLORIANO, E. P.; MÜLLER, I.; FINGER, C. A. G.; SCHNEIDER, P. R. Ajuste e seleção de modelos tradicionais para série temporal de dados de altura de árvores. Ciência Florestal, Santa Maria RS, 2006.

HARVEY, A. C. Estimating Regression Models with Multiplicative Heteroscedasticity. Econometrica, 44(3):461–465, 1976.

HOFFMANN, R.; VIERA, S. Uma Introdução à Econometria. 2. ed. São Paulo, 1987.

HOLANDA, M. T. C. G.; BARETO, M. A.; MACHADO, K. M. M.; PEREIRA, R. C., Perfil Epidemiológico da sífilis congênita no Município de Natal, Rio Grande do Norte – 2004 a 2007. Epidemiol Serv. Saúde, 2011.

HYNDMAN, R. et al. forecast: Forecasting functions for time series and linear models. R package version 8.7, 2019.

JARQUE, C. M.; BERA, A. K. A test for normality of observations and regression residuals, International Statistical Review, v. 55, p. 163-172, 1987.

KONTOPANTELIS, E., DORAN, T., SPRINGATE, D.A., BUCHAN, I., REEVES, D.: Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. BMJ : British Medical Journal, 2015.

LÔBO, I. K. V. et al. Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária de Menores de um ano, de 2008 a 2014, no estado de São Paulo, Brasil, Ciênc. Saúde Colet.; 24(9): 3213-3226, 2019.

MARQUES, J. V. S.; ALVES, B. M. ; MARQUES, M. V. S. ; ARCANJO, F. P. N. ; PARENTE, C. C. ; VASCONCELOS, R. L. . Perfil Epidemiológico da Sífilis Gestacional: Clínica Evolução de 2012 a 2017. SANARE (Sobral) , v. 17, p. 13-20, 2018.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Boletim Epidemiológico: Sífilis, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Boletim Epidemiológico: Sífilis, 2016.

MIOT, H.A. Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais.J Vasc Bras. Apr.-Jun.; 16(2):88-91, 2017.

MORETTIN, P. A.; Toloi C. M. C. Análise de séries temporais, 2ª edição, Edgard Blucher, 2006.

NAVARRO, D. J.; MYUNG, I. J. Model evaluation and selection. Columbus, USA: Ohio State University, Department of Psychology, 2004.

NETER, J.; KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; Li, W. Applied Linear Regression Models. College McGraw-Hill, 2004.

NIJMEIJER, M.J.P.; CATOR, E. A linear model with log-linear variance for insurance claims, . Posthuma-partners, 2018.

PADOVANI, C.; ROSSETO, R. O.; Pelloso, S.M. Sífilis na gestação: associação das características maternas e perinatais em região do sul do Brasil, Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2018.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde (SESA). Linha guia rede mãe paranaense. Paraná, 2012.

PARTNERS, P. lmvar: Linear Regression with Non-Constant Variances, R package version 1.5.2, 2019.

PRAIS, S.J.; WINSTEN, C.B. Trend estimators and serial correlation. Chicago: Cowles Commission, CCDP statistics; n.383, 1954.

QUANDT, R.E. The estimation of the parameters of a linear regression system obeying two separate regimes. Journal of the american statistical association, 1958.

RAMSAY, C.R. et al. Interrupted time series designs in health technology assessment: lessons from two systematic reviews of behaviour change strategies. Int J Technol Assess Health Care, 19(4):613–623, 2003.

REZENDE, E. M. A.; BARBOSA, N. B. A sífilis congênita como indicador da assistência de pré-natal no estado de Goiás. Revista de APS, v. 18, n. 2, p. 220-232, 2015.

SALES, R.O.; Dilts, L. M.; SILVA, R.M.; Brasil, C.C.P.; Vasconcelos Filho, J.E. Development and evaluation of an application for syphilis control. Rev. Bras. Enferm., 2019.

SILVA, T.G.C.; BARRETO, J.N. Aplicação da regressão linear segmentada em estudos da interação genótipo x ambiente. Campinas: Fundação Cargill, p. 49-50, 1985.

TALJAARD, M., MCKENZIE, J.E., RAMSAY, C.R., et al. The use of segmented regression in analysing interrupted time series studies: an example in pre-hospital ambulance care. Implement Sci., 2014.

THISTLETHWAITE, D.L.; CAMPBELL, D.T. Regression-discontinuity analysis: An alternative to the ex post facto experiment. Journal of Educational psychology, 51(6):309, 1960.

VALSAMIS, E.M., HUSBAND, H., CHAN, G.K.W. Segmented Linear Regression Modelling of Time-Series of Binary Variables in Healthcare. Comput Math Methods Med. 2019, 2019.

VALSAMIS, E.M., RICKETTS, D., HUSBAND, H., ROGERS, B.A. Segmented Linear Regression Models for Assessing Change in Retrospective Studies in Healthcare. Comput Math Methods Med 2019, 2019.

VERBYLA, A. P. Modelling Variance Heterogeneity: Residual Maximum Likelihood and Diagnostics. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 55(2):493–508, 1993.

WAIBEL, L. Princípios da Colonização Européia no Sul do Brasil. Revista Brasileira de Geografia, Rio de Janeiro, Ano XI, n. 2, p. 159-217, 1949.

World Health Organization. Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). Geneva: WHO, 2016.