



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARCOS DAVI GOMES DE SOUSA

**INCIDÊNCIA DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE SÍFILIS E SEUS FATORES
ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO
ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2017**

Rio de Janeiro
2019

MARCOS DAVI GOMES DE SOUSA

**INCIDÊNCIA DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE SÍFILIS E SEUS FATORES
ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO
ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2017**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Wagner Cardoso

Co-orientadora: Profa. Dra. Beatriz Grinsztejn

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica

MARCOS DAVI GOMES DE SOUSA

**INCIDÊNCIA DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE SÍFILIS E SEUS FATORES
ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO
ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2017**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Wagner Cardoso

Co-orientadora: Profa. Dra. Beatriz Grinsztejn

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Emilia Moreira Jalil (Presidente)

INI/Fiocruz

Profa. Dra. Brenda Regina de Siqueira Hoagland

INI/Fiocruz

Profa. Dra. Luciane Souza Velasque

UNIRIO

Profa. Dra. Fabiana Barbosa Assumpção de Souza(suplente)

UNIRIO

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão da minha existência, que me permitiu trilhar por caminhos que jamais imaginava e que, mesmo em meio ao sofrimento, sempre esteve ao meu lado.

Aos meus queridos pais, Inácio e Lara, pois se hoje cheguei até aqui não poderia tê-lo feito sem vocês. Obrigado por caminharem comigo durante essa batalha, pelas orações e pelo amor que recebo de vocês todos os dias.

À minha amada irmã, Inara, pela amizade e pelo incentivo de sempre.

À minha orientadora, Dra Sandra Wagner, por ter aceito caminhar comigo nesse tempo, sempre de bom humor e com palavras de incentivo, compartilhando seu vasto conhecimento. Sem você, este trabalho não teria sido gerado!

À Dra Beatriz Grinsztejn, pela co-orientação e pelo carinho. Já tinha grande admiração e respeito pela pesquisadora e após esse contato, passei admirar ainda mais sua pessoa. Obrigado por esta oportunidade e por acreditar em mim.

À Dra Emília Jalil, que chegou em um momento tão necessário e, com suas observações tão oportunas, contribuiu sobremaneira para a finalização deste trabalho.

À Dra Luciane Velasque, pelo auxílio com a análise estatística. Lu, pude aprender muito com você em todos esses meses. Você é incrível!

À equipe da central de dados, em especial Mario Sérgio e Sayonara, pela ajuda no acesso ao Banco de Dados. Sayonara, estou na torcida por você!

A toda equipe do LapClin DST/Aids, pela convivência maravilhosa, em especial Dra Ruth e Dra Lara, pelas sugestões no projeto.

À enfermeira Rosângela Eiras, pela amizade e por me ajudar com as substituições no ambulatório durante as aulas do mestrado e às colegas Bruna, Jordana e Mariana por cuidarem tão bem dos meus pacientes na minha ausência.

A todos os colegas de mestrado, em especial, às amigas Alessandra, Andrea, Clarissa, Daniela e Karla pelos agradáveis momentos que passamos juntos durante as aulas e por sempre torcerem por mim.

Às queridas amigas Adriana Medeiros e Raquel Maia, pelo companheirismo e amizade, que não tenho dúvidas, será para a vida inteira.

A todas as pessoas que me carregaram nos braços em suas orações. Não tenho dúvidas que foram muito importantes nesse processo.

À querida tia Maria Izabel Andrade (*in memoriam*), que infelizmente não pôde ver a concretização desse sonho, mas não tenho dúvida que estaria radiante se aqui estivesse. Mas tenho certeza que um dia nos encontraremos.

Às minhas orientadoras de iniciação científica, Dra Maria do Desterro Brandão e Dra Maria Celia Pires, por gerarem em mim o fascínio pela pesquisa.

A todos os professores da pós-graduação do INI, em especial a Profa. Dra. Raquel Vasconcelos, pela excelência com que ensina e por me ajudar na elaboração do plano de análise do projeto.

À coordenação da pós-graduação do INI pela compreensão com os prazos. Gratidão.

À secretaria da pós, em especial à Priscila, sempre sorridente e solícita a colaborar com os alunos.

Aos colegas do Hospital Azevedo Lima e do Hospital Gaffrée e Guinle, pelo boa convivência e torcida.

Aos chefes e colegas da equipe assistencial do INI, local onde aprendi muito e de onde guardo ótimas recordações.

Por fim, agradeço a todos os pacientes, razão principal pela qual este trabalho foi empreendido e por me fazerem levantar a cada dia feliz em encontrá-los.

De Sousa, M. D. G. Rio de Janeiro, 2019. **Incidência do primeiro episódio de sífilis e seus fatores associados em uma coorte de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) na cidade do Rio de Janeiro entre os anos de 2000 e 2017.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A sífilis vem reemergindo como problema de saúde pública em nível mundial, principalmente entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV).

Objetivos: Esse estudo visou estimar a incidência do primeiro episódio de sífilis de 2000 a 2017 em uma coorte de PVHIV e identificar seus fatores associados.

Métodos: Trata-se de análise retrospectiva de uma coorte de PVHIV do Rio de Janeiro, Brasil. Considerou-se sífilis prevalente se houvesse teste treponêmico positivo, VDRL $\geq 1:8$ ou história de tratamento na entrada. Para a análise da incidência, foram incluídos participantes com pelo menos um exame no seguimento. Considerou-se caso incidente se teste treponêmico reagente e/ou VDRL $\geq 1:8$, bem como registro de tratamento para sífilis. Foram calculadas as proporções de casos de sífilis prevalente e incidente. Os fatores associados a sífilis incidente foram investigados utilizando análise de regressão proporcional de Cox. As análises foram realizadas no software estatístico R, versão 3.6.1. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI.

Resultados: Dos 6.909 participantes incluídos entre 2000-2017, 5.180 possuíam exame para sífilis na entrada, dos quais 25,4% tinham sífilis prevalente, e 775 foram excluídos por não ter exame para sífilis no seguimento. Entre 3.090 participantes avaliados no seguimento, a taxa de incidência foi de 27,8 casos/1.000 pessoas-ano (IC95% 24,2-32,0). Os HSH apresentaram incidência mais de 2 vezes maior do primeiro episódio de sífilis quando comparados aos não-HSH independentemente da carga viral do HIV (HR 2,70, IC95% 1,70-4,35, $p < 0.001$ entre pacientes com CV detectável e HR 2,97, IC95% 2,21-4,00, $p < 0.001$ entre pacientes com CV indetectável). A incidência do primeiro episódio de sífilis aumentou nos períodos mais recentes, 2,4 e 7 vezes maior nos dois últimos períodos, respectivamente.

Conclusão: A incidência de sífilis na coorte foi elevada, com predomínio em HSH e aumento nos dois últimos períodos de tempo. Recomenda-se maior frequência de rastreamento entre os HSH a fim de detecção e tratamento precoces e redução da transmissão.

Palavras-chave: Sífilis, HIV, incidência, coorte

De Sousa, M. D. G. Rio de Janeiro, 2019. **Incidence of the first syphilis episode and its associated factors in a cohort of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in the city of Rio de Janeiro between 2000 and 2017.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction: Syphilis has been reemerging as a Public Health problem worldwide, especially among people living with HIV (PLHIV).

Objectives: This study aimed to estimate the incidence of the first episode of syphilis from 2000 to 2017 in a PLHIV cohort and to identify its associated factors.

Methods: This is a retrospective analysis of a PLHIV cohort from Rio de Janeiro, Brazil. Syphilis was considered prevalent if there was a positive treponemal test, VDRL $\geq 1:8$ or a history of treatment at entry. For incidence analysis, participants with at least one follow-up examination were included. Incident case was considered if reagent treponemal test and / or VDRL $\geq 1:8$, as well as treatment record for syphilis. The proportions of prevalent and incident syphilis cases were calculated. Factors associated with incident syphilis were investigated using Cox proportional regression analysis. Analyzes were performed using the R statistical software, version 3.6.1. The study was approved by the Research Ethics Committee of INI.

Results: Of the 6,909 participants enrolled between 2000-2017, 5,180 had syphilis examination at entry, of which 25.4% had prevalent syphilis, and 775 were excluded for not having syphilis examination at follow-up. Among 3,090 participants assessed at follow-up, the incidence rate was 27.8 cases / 1,000 person-years (95% CI 24.2-32.0). MSM had a more than 2-fold higher incidence of the first episode of syphilis when compared to non-MSM regardless of HIV viral load (HR 2.70, 95% CI 1.70-4.35, $p < 0.001$ among patients with detectable VC and HR 2.97, 95% CI 2.21-4.00, $p < 0.001$ among patients with undetectable VC). The incidence of the first episode of syphilis increased in the most recent periods, 2.4 and 7 times higher in the last two periods, respectively.

Conclusion: The incidence of syphilis in the cohort was high, with predominance in MSM and increase in the last two time periods. Higher screening frequency among MSM is recommended for early detection and treatment and reduction of transmission.

Key-words: Syphilis, HIV, incidence, cohort

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de inclusão no estudo, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.....	34
Figura 2 – Curva de sobrevida de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com a situação da CV, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.	39
Figura 3 – Curva de sobrevida de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com a categoria de exposição, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.	41
Figura 4 - Curva de sobrevida de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com o período de entrada na coorte, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.	42

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características das PVHIV de acordo com a prevalência de sífilis na entrada da coorte do INI, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.36
- Tabela 2** – Características na entrada das PVHIV de acordo com o primeiro episódio de sífilis na coorte do INI, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.....38
- Tabela 3** – Modelo univariado para primeiro episódio de sífilis em PVHIV da coorte do INI de acordo com a CV ao término do seguimento, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.....40
- Tabela 4** – Modelo multivariado para primeiro episódio de sífilis em PVHIV da coorte do INI de acordo com a CV ao término do seguimento, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CMIA: *Chemiluminescent Magnetic Immunoassay*

ELISA: *Enzyme-Linked Immunossorbent Assay*

Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz

FTA-ABS: *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*

HIV: *Human Immunodeficiency vírus*

HSH: Homens que fazem sexo com homens

INI: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

IST: Infecção(ões) Sexualmente Transmissível(is)

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

OMS: Organização Mundial da Saúde

PVHIV: Pessoa(s) vivendo com HIV

RDS: Respondent Driven Sampling

RPR: *Rapid Plasma Reagin*

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TARV: Terapia antirretroviral

TPHA: *Treponema pallidum Haemagglutination Test*

TPPA: *T. pallidum Particle Agglutination Assay*

TR: Teste(s) Rápido(s)

VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 HISTÓRIA NATURAL E CURSO CLÍNICO DA SÍFILIS	13
1.2 DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS	16
1.2.1 Testes treponêmicos	16
1.2.2 Testes não treponêmicos	17
1.3 TRATAMENTO DA SÍFILIS	18
1.4 EPIDEMIOLOGIA DA SÍFILIS	18
1.4.1 Epidemiologia da sífilis entre os homens que fazem sexo com homens (HSH)	20
1.5 SÍFILIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV (PVHIV)	21
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 METODOLOGIA	26
4.1 DESENHO DO ESTUDO	26
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	26
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
4.5. BANCO DE DADOS DA COORTE DO INI	27
4.6. DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO	28
4.6.1. Definição de caso prevalente de sífilis	28
4.6.2. Definição de primeiro episódio incidente de sífilis	29
4.6.3. Covariáveis do estudo	29
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	33
5 RESULTADOS	34
5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES AVALIADOS PARA A PREVALÊNCIA DE SÍFILIS NA ENTRADA DA COORTE ...	34
5.2 PREVALÊNCIA DE SÍFILIS	35

5.3 INCIDÊNCIA DE SÍFILIS NA COORTE DE PVHIV DO INI DE 2000 A 2017	37
5.4 TAXA DE INCIDÊNCIA DE SÍFILIS E FATORES ASSOCIADOS AO PRIMEIRO EPISÓDIO DE SÍFILIS INCIDENTE	39
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	52
8 RECOMENDAÇÕES	53
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	65
APENDICE A - JUSTIFICATIVA PARA DISPENSA DO USO DO TCLE	68
APENDICE B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	69

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica que permanece como um desafio para a saúde pública por sua crescente incidência e potencial de provocar complicações graves.

Essa doença se tornou conhecida na Europa no final do século XV, após a invasão de Charles VIII da França à Itália (TAMPA et al, 2014). A origem da doença, entretanto, ainda é tema de intenso debate e divide a opinião de pesquisadores em duas principais correntes: uma em que se especula que a doença é originária do continente americano e teria sido importada para a Europa pelas grandes navegações que culminaram com a descoberta das Américas (teoria colombiana) e outra, cuja hipótese é que a doença já estava estabelecida no Velho Mundo e que teria se disseminado na Europa resultante de um processo de urbanização e comportamento social (teoria pré-colombiana). Até o presente momento, no entanto, não há provas conclusivas para nenhuma das duas hipóteses, e a discussão acerca da origem da doença permanece aberta (ROTHSCHILD, 2005).

Em 1905, Schaudinn e Hoffman identificaram pela primeira vez o agente etiológico da doença no exsudato de um condiloma plano, denominando-o inicialmente *Spirochaeta pallida* e, depois, *Treponema pallidum*. Em 1906, Neisser e Wasserman desenvolveram o teste de fixação de complemento, sendo o primeiro exame sorológico para a sífilis (TAMPA et al, 2014). Durante muitos anos, o mercúrio foi utilizado para o tratamento da sífilis. Em 1910, Paul Erlich introduziu os componentes do arsênico para o tratamento da doença. Em 1927, Julius Wagner von Jauregg recebe o prêmio Nobel por descrever a ‘malarioterapia’ para o tratamento da neurosífilis. Em 1940, Mahoney prescreve pela primeira vez a penicilina para o tratamento da sífilis transformando a história do tratamento da doença (TAMPA et al, 2014).

As próximas seções revisam os diversos aspectos da sífilis à luz do conhecimento atual.

1.1 HISTÓRIA NATURAL E CURSO CLÍNICO DA SÍFILIS

A história natural da sífilis passa por um controverso episódio envolvendo a pesquisa clínica e citado sistematicamente nos cursos que tratam de ética em pesquisa conhecido como estudo de Tuskegee. Tudo começa quando anteriormente, no período de 1891 a 1910, aproximadamente 2.000 pessoas com sífilis foram admitidas no Departamento de Pele do Hospital Nacional em Oslo, Noruega. O chefe do departamento, Cæsar Boeck (1845 - 1917), acreditava que se deveria aguardar o curso natural da doença e abster-se do tratamento medicamentoso. Ele documentou o diagnóstico e o curso clínico em detalhes em todos os seus pacientes. O material de Boeck é único e forma a base para o conhecimento atual do curso e prognóstico das infecções por sífilis. Os pacientes foram examinados também por seu sucessor no departamento de pele, Edvin Bruusgaard (1869 - 1934) em 1928 e depois por Trygve Gjestland (1911 - 93). A tese de doutorado de Gjestland de 1955 se tornou o "estudo de Oslo da sífilis não tratada" (GJESTLAND, 1955)

A propósito, o estudo de Oslo é um dos primeiros exemplos de observação sistemática do curso de uma doença em condições relativamente controladas. Nos pacientes com sífilis de Cæsar Boeck, vemos um exemplo do esboço do surgimento dos métodos modernos de pesquisa médica. As pesquisas de Bruusgaard e Guest foram importantes para o estudo de Tuskegee nos Estados Unidos. O estudo de Oslo apoiou implicitamente esse projeto de pesquisa, que posteriormente foi enfaticamente condenado como eticamente inaceitável. Em 1972, um grande escândalo de pesquisa foi revelado nos Estados Unidos. As autoridades de saúde pública dos EUA haviam empreendido um extenso projeto de pesquisa sobre sífilis não tratada na cidade de Tuskegee, Alabama, onde 600 homens afro-americanos com suspeita de sífilis foram acompanhados por pesquisas de saúde que incluíam amostras de sangue e punção lombar, mas sem qualquer tratamento na época - apesar de no início de 1932 já haver uma terapia eficaz na forma de Salvarsan. A participação no estudo foi apresentada aos homens como benefícios econômicos e sociais. Nenhum dos participantes foi informado de que tinha sífilis, a condição foi referida como "sangue ruim". Quando a penicilina ficou disponível em 1947, nenhum dos pacientes de Tuskegee recebeu esse tratamento. O estudo continuou até 1972, quando as informações sobre a pesquisa chegaram à imprensa (REVERBY, 2009)

Tanto no estudo de Oslo como no estudo de Tuskegee, percebe-se a vulnerabilidade de um grupo de pacientes que está abaixo no ranking da sociedade em termos de tipo de doença – a sífilis era uma doença estigmatizada. A cooperação com os Estados Unidos não diminui a qualidade médica ou a relevância histórico-científica do estudo de Oslo. No entanto, ilustra como é importante prestar atenção extra aos aspectos éticos quando se trata de colaboração em pesquisar questões de saúde pública. Até onde podemos ir para limitar uma doença e obter conhecimento de seu curso sem prejudicar grupos populacionais vulneráveis? (REVERBY, 2009; SANDVIK; LIE, 2016)

O agente etiológico da sífilis, *Treponema pallidum*, pertence à ordem *Spirochaetales* e à família *Spirochaetaceae*. É uma bactéria espiroqueta de alta patogenicidade para os seres humanos, cujas principais formas de transmissão são pelas vias sexual e materno-infantil. O treponema apresenta morfologia de aspecto espiralar, medindo cerca 6 a 15 micrômetros de comprimento, e possui filamentos enrolados sobre o próprio eixo, possibilitando um movimento de rotação e flexão, o que facilita a penetração em diferentes tecidos (RADOLF et al, 2016).

A sífilis é uma doença exclusivamente humana. A principal via de transmissão da sífilis é o contato sexual. No entanto, a sífilis também pode ser transmitida através de sangue, da mãe para o feto e por contato não sexual pela existência de lesões sífilíticas em pele ou mucosa. O principal risco de transmissão ocorre quando lesões mucocutâneas estão presentes, o que geralmente ocorre no primeiro ano de infecção (RADOLF et al, 2016). No estágio latente tardio, não é comum ocorrer transmissão sexual da sífilis (JANIER et al, 2014). A transmissão para o feto pode ocorrer pela transmissão placentária (mais frequentemente) e durante a passagem no canal do parto (mais raramente). A transmissão através da transfusão de hemoderivados é mais rara nos dias de hoje devido à triagem nos bancos de sangue (KAUR G., KAUR P., 2015).

Na transmissão sexual, a espiroqueta rapidamente penetra a mucosa genital e migra para as camadas subepiteliais, onde começa o processo de replicação. Ainda nos primeiros instantes da infecção, há disseminação para outras partes do corpo por via hematogênica e linfática e praticamente todos os órgãos podem ser invadidos pela bactéria. O período de incubação dura em torno de 3 a 4 semanas e a lesão inicial

típica é o cancro sífilítico, relacionado à vasculite local, acompanhado da presença de adenomegalia principalmente em região inguinal, caracterizando a sífilis primária.

Pessoas diagnosticadas com sífilis devem ser avaliadas para o HIV, assim como pessoas vivendo com HIV (PVHIV) devem ser rastreadas para sífilis. Os contatos sexuais de pessoas com sífilis também devem ser testados. (JANIER et al, 2014; CDC, 2015).

A transmissão vertical do *T. pallidum* tem implicações importantes na Saúde Pública, particularmente nos países em desenvolvimento. A probabilidade de transmissão materno-fetal da sífilis depende do intervalo de tempo entre a aquisição da infecção pela mãe e a gestação, variando de 30 (sífilis tardia) a 80% (sífilis recente) (RADOLF et al, 2016; SCHULZ et al, 1987). Com base nos achados de espiroquetas na placenta e no cordão umbilical, a infecção transplacentária é provavelmente a principal via de infecção fetal (QURESHI et al, 1993; SHEFFIELD et al, 2002).

Se não for tratada, a sífilis pode durar muitos anos. A história natural da doença é dividida em etapas (recente e tardia) e caracterizada em fases (primária, secundária, latente e terciária). Classifica-se a sífilis como recente caso tenha duração inferior a um ano. Usualmente, a sífilis recente engloba a sífilis primária, a secundária e a latente recente. A sífilis tardia se classifica como aquela com duração superior a um ano e normalmente engloba a sífilis latente tardia e a terciária (BRASIL, 2019).

A sífilis primária apresenta-se classicamente como uma úlcera indolor no local da inoculação, geralmente na vagina, pênis ou ânus, mas que pode ser extra-genital, chamado de cancro duro. A lesão normalmente surge após um período médio de incubação de 21 dias (variando de 9 a 90 dias) e desaparece espontaneamente dentro de 3 a 10 semanas, com ou sem tratamento. Por ser indolor, poder se localizar em áreas onde a identificação visual nem sempre é óbvia, e ter resolução espontânea, o cancro primário pode passar despercebido pelas pessoas (BRASIL, 2019).

Se não tratada, a sífilis progride para a fase secundária, que normalmente surge após quatro a oito semanas do aparecimento da lesão primária. A sífilis secundária é caracterizada por lesões mucocutâneas que afetam a pele e membranas mucosas. A erupção cutânea da sífilis secundária pode variar, mimetizando amplamente outros quadros infecciosos ou não infecciosos, mas caracteristicamente

afeta palmas e plantas. A erupção cutânea é frequentemente simétrica e não pruriginosa, mas pode ter várias manifestações e ser mínima o suficiente para passar despercebida. Após a fase secundária, a pessoa com sífilis pode passar um período bastante variável sem qualquer sintomatologia aparente e apenas apresentar positividade nos exames sorológicos, fase chamada de latente. Muitas vezes, quando o indivíduo se encontra nessa fase, é difícil distinguir entre sífilis latente recente ou tardia. Normalmente, nesses casos de duração ignorada, considera-se como sífilis latente tardia (BRASIL, 2019).

A sífilis terciária é rara e ocorre depois de um longo período de latência em aproximadamente um terço das infecções não tratadas. Essa fase se apresenta sob a forma de inflamação e destruição tecidual nos órgãos afetados, particularmente sistema nervoso e cardiovascular.

1.2 DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS

À exceção da sífilis primária, o diagnóstico de sífilis é comumente realizado por testes imunológicos. Estes testes se caracterizam pela realização de pesquisa de anticorpos em amostras de sangue total, soro ou plasma. São subdivididos em duas classes, os treponêmicos e os não treponêmicos (BRASIL, 2019).

1.2.1 Testes treponêmicos

São testes que detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum*. Tornam-se reagentes primeiramente, podendo ser utilizados como primeiro teste ou teste complementar. Em 85% dos casos, permanecem reagentes por toda vida, mesmo após o tratamento e, por isso, não são indicados para o monitoramento da resposta ao tratamento (BRASIL, 2019).

Existem vários tipos de testes treponêmicos. Os testes rápidos (TR) utilizam principalmente a metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral ou de plataforma de duplo percurso (DPP). São distribuídos pelo Ministério da Saúde para estados e

Distrito Federal, sendo os mais indicados como primeiro teste no rastreamento e diagnóstico da sífilis por serem baratos e de fácil realização. Além disso, existem os testes treponêmicos que utilizam a técnica de aglutinação, quais sejam: Testes de hemaglutinação (TPHA, do inglês *T. Pallidum Haemagglutination Test*), de aglutinação de partículas (TPPA, do inglês *T. Pallidum Particle Agglutination Assay*), e os ensaios de micro-hemaglutinação (MHA-TP, do inglês *Micro-Haemagglutination Assay*). Além disso, são testes treponêmicos o teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs, do inglês *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*) e ensaios imunoenzimáticos (como os testes ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e suas variações, como os ensaios de quimiluminescência (CMIA). A vantagem desses ensaios é sua elevada sensibilidade e capacidade de automação.

1.2.2 Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do *T. pallidum*. Permitem a análise qualitativa e quantitativa. Sempre que um teste não treponêmico é realizado, é imprescindível analisar a amostra pura e diluída, em virtude do fenômeno prozona que ocorre quando a quantidade de anticorpos presentes na amostra de soro puro é desproporcional em relação à quantidade de antígeno do teste, gerando resultados falso-negativos no exame. Uma vez observada reatividade no teste, a amostra deve ser diluída em um fator dois, até a última diluição em que não haja mais reatividade no teste. O resultado final dos testes reagentes, portanto, deve ser expresso em títulos (1:2, 1:4, 1:8, etc.). (NAYAK S.; ACHARJYA, 2012).

Os testes não treponêmicos são utilizados para o diagnóstico (como primeiro teste ou teste complementar) e também para o monitoramento da resposta ao tratamento e controle de cura. A queda adequada dos títulos é o indicativo de sucesso do tratamento. Os testes não treponêmicos mais comumente utilizados no Brasil são o VDRL (do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*) e o RPR (do inglês *Rapid Plasma Reagin*). Resultados falso-reagentes podem ocorrer, particularmente em algumas situações, como gestação e doenças autoimunes, pelo fato de anticorpos anticardiolipina estarem presentes em outras situações (BRASIL, 2019; NAYAK;

ACHARJYA, 2012). Por isso, é sempre importante realizar testes treponêmicos e não treponêmicos para a definição laboratorial do diagnóstico.

Os testes não treponêmicos tornam-se reagentes cerca de uma a três semanas após o aparecimento do cancro duro. Se a infecção for detectada nas fases tardias da doença, são esperados títulos baixos nesses testes, podendo persistir títulos baixos (<1:4) por meses ou anos. Pessoas com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem registro de tratamento e sem data de infecção conhecida, são consideradas como portadoras de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas (BRASIL, 2019).

1.3 TRATAMENTO DA SÍFILIS

A penicilina tem sido o medicamento de escolha para o tratamento de sífilis desde o início do século XX (DOUGLAS, 2009). O esquema de tratamento depende da fase da doença. A penicilina G benzatina é efetiva para o tratamento da sífilis em todas as suas fases e para a prevenção das sequelas tardias. Entretanto, quando da ocorrência de neurosífilis (que é o acometimento do sistema nervoso central pela sífilis, presente em 10-40% dos casos não tratados), deve-se utilizar a penicilina cristalina de modo que haja penetração do medicamento nos tecidos nervosos acometidos (BRASIL, 2019).

Apesar da disponibilidade de tratamento seguro e eficaz e da resolução dos sinais e sintomas após o tratamento, o monitoramento sorológico pós-tratamento com teste não treponêmico é recomendado em todos os casos para determinar se ocorreu resposta imunológica adequada (SEÑA et al., 2017).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DA SÍFILIS

A sífilis é uma doença de distribuição universal, sendo mais comum em países em desenvolvimento. Apesar do declínio promissor de infecções por sífilis nos últimos anos da década de 90 em muitos países desenvolvidos, a sífilis reemergeu nos anos 2000 e continua a ser um desafio para a Saúde Pública. Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 10,6 milhões de casos novos de sífilis

em todo o mundo em 2008 (OMS, 2012). Ainda de acordo com dados da OMS, 950 mil novos casos de sífilis em gestante ocorreram em 2012, resultando em 150 mil casos de aborto, 50 mil nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer, 60 mil mortes neonatais e 110 mil crianças com infecção congênita (OMS, 2013). Dados dos EUA mostram um aumento constante da incidência de sífilis (CDC, 2017).

No Brasil, casos de sífilis congênita e em gestantes têm notificação compulsória, respectivamente, desde 1986 e 2005 (BRASIL, 2019). Segundo os dados do Ministério da Saúde do Brasil, mais de 21 mil casos de sífilis em gestantes foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em todo o país em 2013, representando uma taxa de 7,4 por 1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2015). No mesmo ano, foram notificadas, no Rio de Janeiro, mais de 3 mil gestantes com sífilis, correspondendo a uma taxa de 14,5 por 1.000 nascidos vivos (Brasil, 2015). Desde que se tornou um agravo de notificação obrigatória, observa-se um aumento no número de casos notificados de sífilis em gestantes no Brasil, passando de 0,6 para 7,4 por 1.000 nascidos vivos entre 2005 e 2013 (BRASIL, 2019). Da mesma forma, verificou-se um aumento dos casos no Rio de Janeiro de 0,4 para 14,5 por 1.000 nascidos vivos entre 2005 e 2013 (BRASIL, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2012), cerca de 5,6 milhões de casos novos de sífilis ocorreram entre adolescentes e adultos entre 15 e 49 anos ao redor do mundo em 2012, com uma taxa de incidência global de 1,5 casos por 1.000 mulheres e 1,5 casos por 1.000 homens. Os 18 milhões de casos prevalentes de sífilis em 2012 refletem uma prevalência global de 0,5% entre mulheres e 0,5% entre homens, de 15 a 49 anos (NEWMAN et al, 2015).

A sífilis adquirida passou a ser notificada compulsoriamente no Brasil no ano de 2010. De acordo com o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2018 (BRASIL, 2019), houve um aumento muito expressivo na taxa de detecção de sífilis de 2,0 casos por 100 mil habitantes em 2010 para 58,1 casos por 100 mil habitantes em 2017. De fato, observa-se aumento da incidência de sífilis congênita e em gestantes no Brasil, além da sífilis adquirida globalmente. Contudo, esse aumento da sífilis adquirida pode decorrer do fato de a doença ter se tornado de notificação compulsória em 2010. De todo modo, houve aumento também na taxa de incidência de sífilis congênita, que aumentou 3,6 vezes, passando de 2,4 para 8,6 casos por 1.000 nascidos vivos, e na

taxa de detecção de sífilis em gestantes, que aumentou 4,9 vezes, passando de 3,5 para 17,2 casos por 1.000 nascidos vivos. Em comparação ao ano de 2016, observou-se 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.

1.4.1 Epidemiologia da Sífilis entre os Homens que Fazem Sexo Com Homens (HSH)

Populações mais vulneráveis para o HIV, como os homens que fazem sexo com homens (HSH), apresentam maiores taxas de sífilis. As taxas de sífilis são as mais altas entre HSH, representando 82% dos casos de sífilis masculina (CDC, 2017b). Nos Estados Unidos da América, aproximadamente metade dos casos de sífilis reportados em HSH estava também infectada pelo HIV (CDC, 2017b).

Soares et al (2014), estudando a prevalência de HIV e outras IST em amostras de soro de 558 HSH recrutados através de *Respondent Driven Sampling* (RDS), em Campinas, São Paulo, encontraram prevalência de sífilis de 10%.

Em um estudo que avaliou 1.097 pessoas do sexo masculino privadas de liberdade em Pernambuco, De Albuquerque et al (2014) identificaram que as prevalências para o HIV e sífilis foram, respectivamente, 1,19% e 3,92%. Neste estudo, os fatores associados à maior prevalência da co-infecção sífilis-HIV foram ser HSH e o uso inconsistente de preservativos.

Ahn et al (2016) estudaram, prospectivamente, pacientes do sexo masculino, no intuito de comparar a incidência e a tendência temporal de sífilis entre HSH e homens heterossexuais infectados pelo HIV em países da Ásia (estudo *TREAT Asia HIV Observational Database Cohort*). A incidência de soroconversão de sífilis foi de 5,38 por 100 pessoas-ano (PA). A incidência foi mais alta em HSH do que nos homens heterossexuais (7,64 por 100 pessoas-ano vs. 2,44 por 100 pessoas-ano). Neste estudo, ser HSH, ter episódio prévio de sífilis e ser mais jovem foram significativamente associados à caso incidente de sífilis.

Fatores biológicos, comportamentais e sociais compõem um imbricado de fatores e contribuem para o aumento da vulnerabilidade dos HSH às IST, inclusive à

sífilis e ao HIV. Do ponto de vista biológico, a relação anal, comum entre os HSH, tem uma probabilidade significativamente maior de transmitir sífilis (e outras ISTs) quando comparada ao sexo vaginal (NELSON; WILLIAMS, 2014). Além disso, o reto é altamente vascularizado, o que facilita o acesso à corrente sanguínea (NORKIN et al, 2010). Comportamentos soroadaptativos, como a escolha do parceiro e da prática sexual a depender do status sorológico do parceiro, se associam à percepção de que o sexo anal sem preservativo pode ser mais seguro e, com isso, aumentar a transmissão da sífilis (HART; ELFORD, 2010; WARD, 2014). Metanálise recente identificou que o hábito de realizar ducha retal pode colocar os HSH em risco aumentado de infecção pelo HIV e outras IST (LI et al, 2019). Por fim, os HSH parecem mais propensos a se envolver em redes sexuais densamente conectadas, ainda mais com o advento recente dos aplicativos de relacionamento que criaram um cenário virtual de redes mais complexas que potencialmente aumentam o comportamento sexual de risco (LI et al, 2019). Em estudo conduzido em São Francisco, EUA, observou-se que HSH que usavam a internet para encontrar parceiros sexuais tinham maior chance de ter sífilis quando comparado aos que não tinham esse hábito (WONG et al, 2005).

1.5 SÍFILIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV (PVHIV)

A relação entre sífilis e infecção pelo HIV foi reconhecida precocemente na epidemia de AIDS (SELATTI et al, 2000). Ao longo dos últimos 30 anos, diversos estudos em diferentes partes do mundo evidenciaram o ressurgimento de vários casos de sífilis concomitantemente à epidemia de AIDS. Ao recordar a evolução natural da doença não tratada, em que aproximadamente dois terços dos pacientes infectados com sífilis evoluem para cura espontânea e observando-se o efeito comprometedor da AIDS sobre o sistema imunológico, uma possível explicação dada para o aumento dos casos de sífilis nesta população foi o novo caminho seguido pela infecção: em vez de cura espontânea, os pacientes imunossuprimidos com sífilis evoluíam mais para doença clínica ((TRAMONT, 2010).

Estudos realizados nos primeiros anos da epidemia do HIV demonstraram a sua influência na sífilis. Entre 1985 e 1992, um estudo retrospectivo encontrou 3.827

casos documentados de sífilis na cidade de São Francisco, EUA, uma das localidades onde foram descritos os primeiros casos de Aids do mundo (FLOOD et al, 1998). Em 1990, dos 29 pacientes diagnosticados com sífilis no Departamento Geral de Dermatologia de Barcelona, 10 (34,5%) tinham co-infecção com o HIV (SAVALL; VALLS; CABRÉ, 1991). Em 1998, um estudo de coorte realizado em New Orleans analisou registros médicos coletados entre 1990 e 1997, encontrando 5.825 PVHIV, dentre os quais 623 (10,6%) tinham sífilis (INUGU; MORSE; GORDON, 1998).

Vários estudos corroboraram o efeito negativo da sífilis na infecção pelo HIV. Durante a vigência da sífilis, a carga viral do HIV aumenta e a contagem de células CD4 diminui transitoriamente (KOFOED et al, 2006; JARZEBOWSKI et al, 2012). Além disso, a sífilis se associa a um aumento no risco de transmissão e aquisição do HIV. O risco de transmissão do HIV aumenta em cinco vezes se um dos parceiros tiver outra IST, particularmente se houver úlcera, como é o caso da sífilis (NELSON; WILLIAMS, 2014).

Da mesma forma, o HIV tem um impacto no curso clínico da infecção pela sífilis. Um estudo prospectivo multicêntrico identificou que o HIV tem apenas um pequeno impacto nas manifestações clínicas da sífilis primária e secundária (ROLFS et al, 1997; ROMPALO et al, 2001). PVHIV com sífilis primária tendiam a apresentar mais úlceras genitais, e as úlceras genitais eram mais frequentemente presentes em PVHIV com sífilis secundária em comparação aos participantes não infectados pelo HIV (ROMPALO et al, 2001). Da mesma forma, outro estudo constatou que a co-infecção pelo HIV teve impacto apenas na resposta sorológica em participantes com sífilis primária e contagem de células CD4 inferior a 500 células/ μ L (KNAUTE et al, 2012). Como consequência das taxas aumentadas de sífilis entre PVHIV, recomenda-se uma triagem anual ou mesmo com maior periodicidade a depender do subgrupo de pacientes. Em estudo conduzido na coorte de pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Cunha et al (2015) estudaram 292 HSH, dos quais 211 eram infectados pelo HIV e 81 não infectados pelo HIV. Estes autores identificaram uma elevada prevalência global de IST, especialmente entre participantes infectados pelo HIV e mais jovens.

Após um período de diminuição na incidência de sífilis, mais recentemente, foi visto um aumento progressivo nos casos da doença em PVHIV, particularmente entre

os HSH. Entre 2000 e 2001, dos 181 casos de sífilis registrados em Dublin, 25 eram PVHIV (HOPKINS et al., 2001). Em um estudo americano de 2002, Chesson et al (2005) encontraram uma prevalência de sífilis primária e secundária de 2,4 casos por 100.000 pessoas na população geral em comparação com 186,0 casos por 100.000 pessoas em PVHIV. Em Barcelona, entre 2002 e 2003, foram documentados 106 casos de sífilis, sendo 34% de HSH infectados pelo HIV em um serviço de saúde especializado no atendimento de IST (VALL MAYANS et al., 2006).

As razões que justificam tal fenômeno são complexas. Um primeiro fator é que a sífilis e o HIV compartilham modos de transmissão (CDC, 2017b). Os avanços na terapia antirretroviral (TARV) e na prevenção ao HIV nos últimos anos permitiu o controle eficaz do vírus em PHVHIV, aumentando a qualidade de vida e a sobrevivência, além de potencialmente ter alterado a percepção de suscetibilidade e gravidade associada à infecção pelo HIV (STERNE et al, 2005; LOHSE et al, 2007, LI et al, 2019). Com isso, emergiu a preocupação de potencial “compensação de risco”, que poderia aumentar as práticas sexuais não seguras, especialmente entre os mais jovens (KOSS et al., 2009; NELSON; WILLIAMS, 2014).

Outro aspecto que também pode ter contribuído para o aumento da frequência do comportamento de risco é o aumento do uso de drogas ilícitas (ZETOLA e KLAUSNER, 2007). Um estudo realizado na Dinamarca constatou que a frequência de sexo sem preservativo estava aumentando entre os HSH infectados pelo HIV e que, apesar disso, o número de novas infecções pelo HIV não estava crescendo, indicando que o uso de TARV possa ter diminuído o risco de transmissão do HIV ao passo que aumentou a prática de sexo sem proteção (COWAN et al, 2012). GRASSLY et al (2005) propuseram uma explicação alternativa para o aumento das taxas de sífilis ao sugerir que esse aumento se devia à oscilação endógena na incidência da doença, prevista pela dinâmica natural da infecção. Contudo, tal teoria sobre imunidade de rebanho é questionável (BREBAN et al, 2008).

Por fim, o advento de aplicativos virtuais para conhecer parceiros sexuais, o aumento do uso recreacional de drogas lícitas e ilícitas e a errônea ideia de que sexo oral é menos associado à transmissão de IST são outras razões que devem ter suas implicações consideradas (ZETOLA; KLAUSNER, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar de ter um tratamento disponível e eficaz, realizado eminentemente com a penicilina, mas também com outros antibióticos, tem sido observado um aumento progressivo da sífilis no Brasil nos últimos anos. Tal fato, aliado a um aumento dos casos novos de infecção pelo HIV, particularmente em jovens HSH, reforça a importância de estudar a sífilis, que permanece um desafio de Saúde Pública, mesmo após séculos de sua descoberta.

A sífilis adquirida tornou-se uma doença de notificação compulsória apenas recentemente no Brasil, no ano de 2010. Sendo assim, os dados oriundos da vigilância epidemiológica não remontam aos primórdios da epidemia de HIV no país. Além disso, a interpretação dos dados de notificação está sujeita a potenciais vieses, como a subnotificação, mudança na obrigatoriedade de notificação e ausência de dados epidemiológicos relevantes.

O INI-Fiocruz possui uma grande coorte de PVHIV, estabelecida em 1996, com coleta sistemática de dados a partir do banco de dados eletrônicos do instituto. Os dados dessa coorte remontam então um período anterior à vigilância sistemática de sífilis no país em uma das principais cidades brasileiras.

A presente análise contribuirá significativamente para a compreensão da epidemia da sífilis e do HIV no Brasil e poderá embasar políticas de saúde voltadas para as pessoas acometidas por essas afecções.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a incidência do primeiro episódio de sífilis para o período de 2000 a 2017 na coorte de pacientes infectados pelo HIV (PVHIV) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência de sífilis na entrada coorte acima.
- Identificar os fatores associados (sócio-demográficos e clínico-laboratoriais) à ocorrência do primeiro evento de sífilis ao longo do acompanhamento dos indivíduos.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de estudo de coorte que utilizou dados coletados na Coorte de Pessoas Infectadas pelo HIV do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz (INI - Fiocruz), para estimar a incidência do primeiro episódio de sífilis e seus fatores de risco entre 01/01/2000 e 31/12/2017. O INI, um dos maiores centros de pesquisa de doenças infecciosas do Brasil, tem oferecido atendimento a PVH desde o início da epidemia de AIDS no Brasil e mantém desde 1986 um estudo de coorte em PVH atendidas no serviço. São coletadas informações demográficas, clínicas e categoria de exposição a partir dos registros médicos dos pacientes por profissionais adequadamente treinados.

4.2 População do Estudo

O INI é um centro de referência nacional para o tratamento de doenças infecciosas e, desde 1986, é um centro de referência para o tratamento de PVHIV. No estado do Rio de Janeiro, o serviço do INI voltado à assistência a PVHIV é um dos maiores a oferecer atenção primária, secundária e terciária a essas pessoas. A estrutura assistencial do INI é composta por um serviço ambulatorial multidisciplinar (incluindo infectologia, cardiologia, endocrinologia, psiquiatria, hematologia, oftalmologia, gastroenterologia, psicologia, nutrição, dentre outros), um serviço de pronto-atendimento para os pacientes cadastrados, um hospital dia para administração de quimioterapia e medicações parenterais intermitentes, e um serviço de internação hospitalar especializado em doenças infecciosas.

A coorte do INI é constituída por pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV com idade igual ou superior a 18 anos no momento da entrada na coorte. Atualmente, a coorte já inclui mais de 7.000 pacientes. Desde 1998, uma base de dados longitudinal dos pacientes em acompanhamento é mantida e periodicamente atualizada com informações extraídas dos prontuários médicos por equipe treinada.

Concisamente, a base de dados conta com: informações sócio-demográficas; exames laboratoriais (incluindo histórico de exames de CD4 e carga viral, sorologia para sífilis, hepatites virais, dentre outros); informações sobre ART (data de início e término de cada esquema terapêutico utilizado); informações sobre comorbidades, incluindo doenças oportunistas e doenças crônicas (hipertensão arterial, diabetes, dentre outras); informações sobre hospitalizações (datas de admissão, alta hospitalar, tipo de alta hospitalar), dentre outros. Auditorias interna e externa dos dados coletados são realizadas periodicamente.

A população deste estudo foi composta por PVHIV participantes da coorte do INI, cuja entrada na coorte do INI tenha ocorrido entre 01/01/2000 e 31/12/2017 e que tenham realizado uma testagem para sífilis na entrada na coorte do INI.

4.3 Critérios de Inclusão

- Possuir pelo menos um teste não treponêmico (VDRL) ou treponêmico (TPHA ou teste rápido para sífilis) na entrada da coorte.

Para a análise de incidência, foi critério adicional de inclusão:

- Não possuir sífilis prevalente na entrada da coorte.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram critérios de exclusão para a análise de incidência:

- Não possuir ao menos um teste treponêmico ou não-treponêmico no seguimento.

4.5. Banco de dados da Coorte do INI

Todos os dados do presente estudo foram obtidos a partir do banco de dados da Coorte do INI. Atualmente a entrada e a crítica desses dados são realizadas por meio do CPro (Census and Survey Processing System) versão 7.1 (U.S. Census Bureau).

4.6. Definições utilizadas no estudo

O desfecho primário da análise foi a incidência do primeiro episódio de sífilis após a entrada na coorte. Outro desfecho avaliado foi a prevalência de sífilis na entrada da coorte. Para definição de caso de sífilis foram utilizados como parâmetros os critérios diagnósticos do CDC (2018). Baseado nesses critérios, foi elaborado um fluxograma para o diagnóstico de sífilis utilizando ambos os testes (treponêmico e não-treponêmico) ou apenas um, quando um dos dois não estava disponível. As próximas seções descrevem os critérios aplicados para casos prevalente e incidente de sífilis.

4.6.1. Definição de caso prevalente de sífilis

Para a identificação de caso de sífilis na entrada da coorte, foram considerados os exames treponêmicos e/ou não-treponêmicos realizados em até 180 dias depois da entrada na coorte. Essa janela de 180 dias após a entrada da coorte foi considerada pelo fato de frequentemente a coleta de exames ser realizada algum tempo após solicitação dos médicos. Todos os participantes que possuíam teste treponêmico (TPHA) reagente em até 180 dias após a entrada da coorte foram considerados como casos prevalentes, tendo em vista que tal teste permanece reagente por toda a vida da pessoa após o diagnóstico de sífilis em praticamente 100% dos casos. Quando apenas o teste não-treponêmico estava disponível em até 180 dias após a entrada na coorte, considerou-se como caso de sífilis prevalente os participantes que possuíam o VDRL reagente com titulação igual ou superior a 1:8. Quando ambos os testes estavam disponíveis, quem apresentava ao menos uma das duas situações descritas anteriormente foi considerado como caso prevalente de sífilis.

Também foram considerados como casos prevalentes de sífilis participantes que não possuíam resultados laboratoriais disponíveis na janela definida, mas possuíam um registro de tratamento realizado em até 180 dias depois da entrada na coorte. A utilização deste critério se justifica porque nem sempre o tratamento é realizado simultaneamente à liberação do exame diagnóstico, vindo o participante na maioria das vezes fazer o tratamento quando do retorno à consulta com o médico

assistente. O intervalo utilizado de 180 dias foi estipulado baseado no tempo máximo que levaria para realizar o exame, aguardar o resultado, agendar e comparecer a uma consulta e realizar o tratamento, considerando ainda possíveis perdas e atrasos.

4.6.2. Definição de primeiro episódio incidente de sífilis

Para a identificação de primeiro episódio incidente de sífilis na coorte, foram utilizados os exames treponêmicos e/ou não-treponêmicos realizados no seguimento. Para fins da análise de incidência, foram excluídos os pacientes identificados como casos de sífilis prevalente. Sendo assim, os pacientes incluídos na análise de incidência se enquadraram em algum dos seguintes cenários, quando da entrada na coorte:

- TPHA negativo e VDRL não realizado
- TPHA negativo e VDRL não reagente
- TPHA não realizado e VDRL não reagente
- TPHA não realizado e VDRL <1:8

Todos os pacientes que apresentaram um TPHA e/ou um VDRL maior ou igual a 1:8 durante seu seguimento foram considerados como tendo desfecho, ou seja, episódio de sífilis incidente. Participantes com registro de tratamento para sífilis no seguimento da coorte também foram considerados como caso de sífilis incidente.

4.6.3. Covariáveis do estudo

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo:

Idade: A idade foi calculada como variável contínua em anos a partir da data de nascimento do participante e a data do desfecho/censura. Posteriormente, foi convertida em variável categórica, considerando as faixas etárias de mais afetadas pelo HIV e utilizadas nos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019).

Raça/cor: É usualmente coletada como informação autorreportada com as categorias: branco, negro, pardo, amarelo e indígena. Para a presente análise, as categorias amarela e indígena foram incluídas na categoria parda.

Escolaridade: Foi coletada como variável numérica discreta em número de anos completos de escolaridade. A partir dessa variável original, foi transformada em variável categórica usando categorias baseadas na classificação em Ensino Primário, Ginásio e Médio anteriormente utilizado no país. Assim, foram utilizadas as categorias: 0 a 4, 5 a 8 e 9+ anos completos de escolaridade.

Uso de cocaína na vida: Essa informação, constante no banco de dados do INI como uso em qualquer momento da vida, foi utilizada como variável dicotômica (sim/não).

Categoria de exposição: A partir dos dados encontrados no prontuário médico dos participantes, são inseridas no banco de dados da coorte todas as informações referentes à exposição ao HIV, quais sejam: (1) transmissão vertical, (2) acidente de trabalho, (3) uso de drogas injetáveis (UDI), (4) homossexual, (5) bissexual, (6) transfusão de sangue ou derivados (hemotransfusão), (7) hemofílico, (8) heterossexual, (9) outros e (99) ignorado (nenhuma categoria de exposição pode ser definida). A definição de qual dos itens anteriores se aplica a um/a participante é realizada automaticamente pelo programa CsPro de maneira hierarquizada considerando os valores descritos para cada um deles (1-99). Seguindo esse critério, o sistema assume o menor valor entre os modos de exposição informados. Para fins da presente análise, foram utilizadas as seguintes categorias: mulheres heterossexuais, homens heterossexuais, HSH, outros, desconhecida. Participantes registrados no banco com sexo ao nascimento feminino e item “8” ou “99” da variável original foram consideradas como “mulheres heterossexuais”. Participantes registrados no banco com sexo ao nascimento masculino e item “8” da variável original foram considerados como “homens heterossexuais”. Participantes classificados como itens “4” ou “5” na variável original foram considerados como “HSH”. A categoria “outros” agregou os itens “1”, “2”, “3”, “6”, “7” e “9”. Participantes do sexo masculino que possuíam o valor “99” na variável original foram classificados como categoria de exposição “desconhecida”. Para as análises univariadas e multivariadas da incidência

do primeiro episódio de sífilis, a variável categoria de exposição foi recategorizada em HSH e não-HSH (agregando as categorias “mulheres heterossexuais”, “homens heterossexuais”, “outros” e “desconhecida”).

Período de entrada: Primeiramente, foi criada uma variável numérica discreta a partir do ano da entrada na coorte. A partir dessa variável, gerou-se uma variável categórica dividindo todo o período da análise em três outros períodos, quais sejam 2000-2005, 2006-2010 e 2011-2017.

Carga Viral (CV) na entrada e no desfecho/censura: Foram recuperados todos os registros de CV identificados em no máximo 180 dias antes ou depois da data da entrada na coorte e da data no desfecho/censura. Participantes sem resultados de CV naquela janela de tempo tiveram a CV considerada como ausente. Os valores mais próximos da data da entrada na coorte e da data do desfecho/censura foram considerados como CV na entrada e no desfecho/censura, respectivamente. Como o estudo abrangeu um longo período, adotou-se como CV indetectável o valor abaixo de 400 cópias/mm³. A partir desses dados, foram criadas variáveis categóricas CV na entrada e no desfecho/censura com as categorias detectável e indetectável.

Terapia antirretroviral (ART) na entrada e no desfecho: Foram recuperados todos os esquemas de ART e suas respectivas datas de início e término. Os esquemas com data de início mais próximos à data da entrada na coorte e à data do desfecho/censura, que não possuíam data de término, foram considerados como ART na entrada e no desfecho/censura, respectivamente. A partir desses dados, foram criadas variáveis dicotômicas ART na entrada e no desfecho/censura com as categorias (sim/não).

Contagem de linfócitos TCD4 no desfecho/censura: Foram recuperados todos os registros de CD4 identificados em no máximo 360 dias antes ou depois da data no desfecho/censura. Participantes sem resultados de CD4 naquela janela de tempo ficaram com CD4 no desfecho/censura ausente. Os valores mais próximos da data do desfecho/censura foram considerados como CD4 no desfecho/censura. A partir desses dados, foi criada uma variável categórica CD4 no desfecho/censura com as categorias: <200, 200-349, 350+ células/mm³.

4.7. Análise estatística

O início do seguimento foi definido como a data de entrada na coorte. O final do seguimento foi definido como a data do desfecho para os participantes que tiveram desfecho. Os participantes que não tiveram desfecho, foram a óbito ou abandonaram o seguimento foram censurados no último exame para sífilis.

Inicialmente, foi realizada análise exploratória de dados por meio de descrição de frequências das variáveis categóricas (como sexo, categoria de exposição, raça/cor, faixa etária, escolaridade, período de entrada, CD4 e CV) e medidas-resumo das variáveis quantitativas (mediana e intervalo interquartil [IIQ]). A normalidade das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A taxa de incidência do primeiro episódio de sífilis foi calculada como o número de eventos divididos pelo total de pessoas-tempo de acompanhamento e expressa por 100 pessoas-ano. O método de Kaplan-Meier (KM) foi utilizado para estimar a função de sobrevivência até o primeiro episódio de sífilis. O tempo foi obtido pelo cálculo em dias da data de realização do exame para sífilis na entrada da coorte (não-reagente) até a ocorrência do desfecho (ou seja, VDRL \geq 1:8 e/ou FTA-Abs). Casos censurados tiveram seu tempo calculado pela diferença, em dias, da data do exame negativo da entrada da coorte até a data do último exame para sífilis. O tempo foi avaliado na forma de processo de contagem a fim de estimar a incidência e considerar variáveis tempo-dependentes, ou seja, com medidas repetidas no tempo.

Foram utilizados modelos semi-paramétricos de Cox para estimar o efeito das covariáveis na incidência do primeiro episódio de sífilis. Esses modelos seguem o pressuposto de proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo de observação e estimam a razão de taxas de incidência, também chamada de razão de risco instantâneo (*hazard ratio* - HR) no tempo t. Esse pressuposto assume que diferentes indivíduos têm funções de riscos proporcionais entre si, e que a razão entre essas funções de risco não varia no tempo (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; LATORRE, 2002). Dessa forma, foram realizados modelos de regressão de Cox univariados para cálculo dos HR brutos e intervalos de confiança a 95% (IC95%) para a incidência de sífilis.

Foram incluídas no modelo múltiplo todas as variáveis selecionadas por relevância clínica e/ou cuja significância estatística no modelo univariado tenha sido menor ou igual a 20% (p -valor $\leq 0,20$). O modelo multivariado foi interpretado pelos efeitos ajustados (HR ajustadas [HRa]). Nos modelos multivariados, as variáveis não significativas ($p > 0,05$) foram retiradas uma a uma, utilizando como critério de escolha a variável com maior p -valor e/ou menor efeito de HR. No modelo multivariado final foram mantidas as variáveis com um efeito considerado importante (RH > 50% de risco ou proteção) e variáveis significativas ao nível de 5% ($p \leq 0,05$).

A verificação do pressuposto de proporcionalidade do modelo de Cox foi obtida pela análise dos resíduos de Schoenfeld, Deviance e Escore (CARVALHO et al, 2005). No caso de p -valores menores que 0,05, considerou-se a rejeição da suposição de risco proporcional (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Caso alguma variável não preenchesse o pressuposto de proporcionalidade, as análises seriam estratificadas para essa variável (CARVALHO et al, 2005).

Todas as análises desse estudo foram realizadas no software estatístico R, versão 3.6.1 (www.r-project.org).

4.8. Aspectos éticos

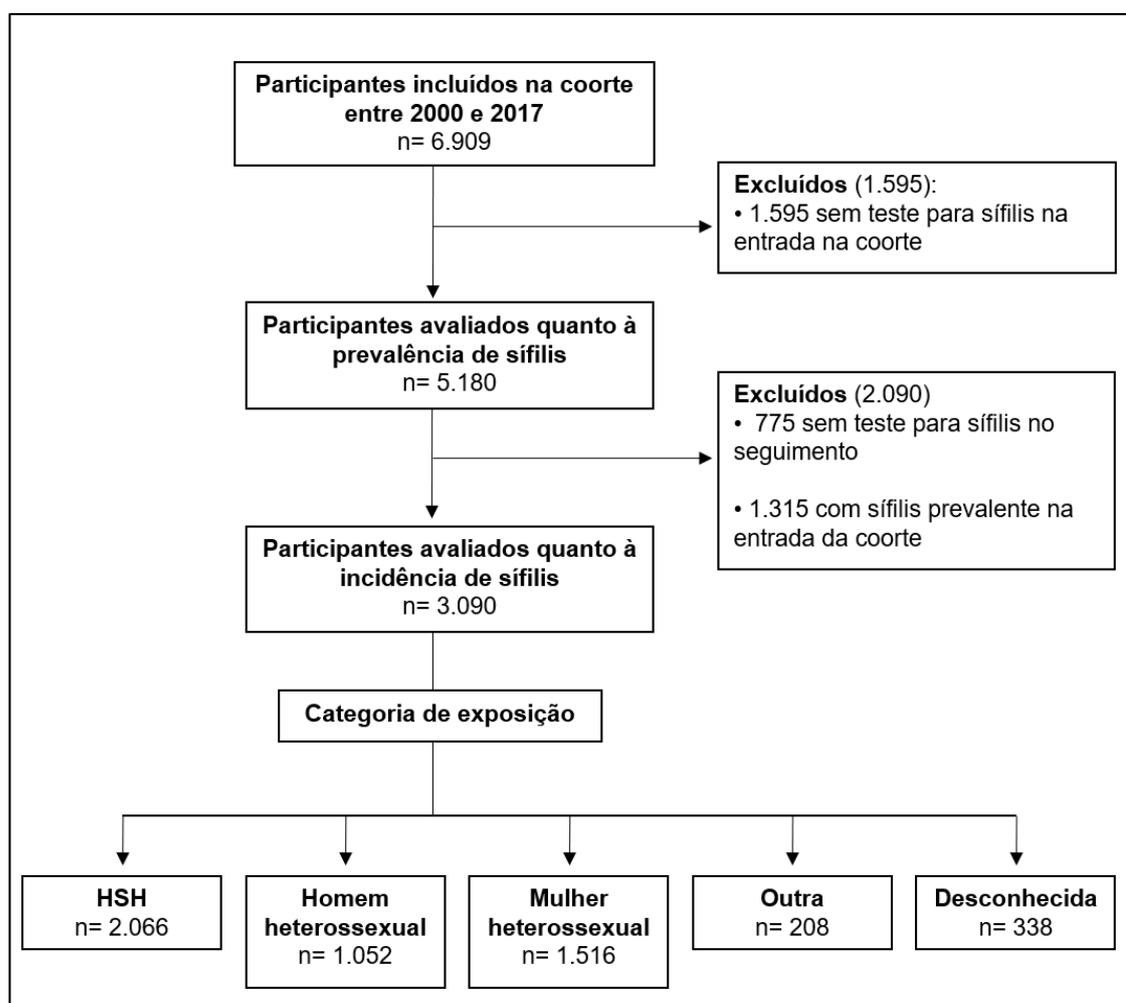
Trata-se de estudo retrospectivo, baseado em informações coletadas para o “Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no INI-FIOCRUZ”, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI-Fiocruz (CAAE 0032.0.009.000-10). Foi solicitado ao CEP dispensa da aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o presente estudo (APÊNDICE A), tendo em vista que todos os participantes passam por consentimento informado e assinam um TCLE quando da sua entrada na coorte. Nenhum procedimento adicional aos previstos no projeto original foi realizado. A presente análise foi submetida e aprovada pelo CEP do INI-Fiocruz (CAAE 81789317.5.0000.5262) (ANEXO 1). Os pesquisadores assinaram um Termo de Compromisso e Responsabilidade (APÊNDICE B), garantindo que todos os dados seriam analisados e apresentados em grupos, sem qualquer identificação dos participantes, respeitando o sigilo e a confidencialidade dos mesmos.

5 RESULTADOS

5.1 Características sócio-demográficas dos participantes avaliados para a prevalência de sífilis na entrada da coorte

A Figura 1 mostra o fluxograma de composição da população do estudo. Dos 6.909 participantes incluídos na coorte entre 2000 e 2012, 5.180 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise de prevalência do estudo.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão no estudo, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.



* Inclui as categorias: transmissão vertical, usuário de drogas injetáveis, acidente de trabalho, hemotransusão e hemofílico.

5.2 Prevalência de Sífilis

A Tabela 1 apresenta as características principais dos participantes avaliados para a prevalência de sífilis.

Aproximadamente 68% (n=3.536) e 32% (n=1.644) eram, respectivamente, do sexo masculino e feminino. Em relação à raça/cor, 2.443 (47,2%) eram brancos, 1.752 (33,1%) eram pardos, e 974 (18,8%) eram negros. A proporção de não brancos (51,9%, n=2.686) sobrepujou a de brancos (47,0%). Sobre a escolaridade, 1.408 (27,2%) possuíam de 0 a 4 anos de estudo, 1.101 (21,3%) possuíam de 5 a 8 anos, e 1.925 (37,2%) possuíam 9 a 12 anos de estudo. Em relação à categoria de exposição, 2.066 (39,9%) eram HSH, 1.299 (25,1%) eram mulheres, 1.052 (20,3%) eram homens heterossexuais, e 208 (4,0%) faziam parte de outras categorias. Aproximadamente 16% dos pacientes (n=823) haviam feito uso de cocaína alguma vez na vida.

A Tabela 1 demonstra ainda as diferenças das características entre os pacientes com e sem sífilis prevalente.

A prevalência de sífilis na entrada da coorte entre 2000 e 2017 foi de 25,4% (1.315/5.180).

A mediana de idade dos pacientes com e sem sífilis prevalente foi de, respectivamente, 36,4 (intervalo interquartil, IIQ 25,5-43,8) e 36,0 (IIQ 28,8-44,0) anos (p=0,923).

Pacientes do sexo feminino tiveram prevalência de sífilis menor do que do sexo masculino (respectivamente, 213/1.644 [13%] vs. 1.102/3.536 [31,2%], p<0,01). A prevalência de sífilis foi significativamente diferente entre as categorias de raça/cor autorreportadas. A prevalência de sífilis foi maior em pacientes que possuíam entre 9 e 12 anos de escolaridade (502/1.925, 26,1%) e entre os que não tinham informação sobre a escolaridade em relação às outras categorias (219/746, 29,4%) (p=0,014). A prevalência de sífilis foi maior entre pessoas que reportaram uso de cocaína em algum momento (257/823, 31,2%) quando comparados às pessoas que negaram o uso dessa substância (1.058/4.357, 24,3%) (p<0,01).

Em relação à categoria de exposição, os HSH tiveram maior prevalência de sífilis (828/2.066, 40,1%) quando comparados às outras categorias (p<0,01). A distribuição dos casos de sífilis prevalente foi significativamente diferente entre os períodos dos anos avaliados, a saber, de 25,1% de 2000-2005, 24,9% de 2006-2010 e 27,1% de 2011-2017 (p<0,001).

Tabela 1 – Características das PVHIV de acordo com a prevalência de sífilis na entrada da coorte do INI, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.

Características	Sem sífilis prevalente N (%)	Com sífilis prevalente N (%)	p-valor¹
Total	3.865 (74,6)	1.315 (25,4)	
Idade (anos)			0,364
<25	378 (74,9)	127 (25,1)	
25-30	736 (72,9)	274 (27,1)	
>30	2.751 (75,1)	914 (24,9)	
Sexo ao nascimento			<0,01
Masculino	2.434 (68,8)	1.102 (31,2)	
Feminino	1.431 (87,0)	213 (13,0)	
Raça/cor			0,036
Branco	1.866 (76,4)	577 (23,6)	
Pardo	1.261 (73,7)	451 (26,3)	
Negro	701 (72,0)	273 (28,0)	
Desconhecida	37 (72,5)	14 (27,5)	
Escolaridade (anos)			0,014
0-4	1.074 (76,3)	334 (23,7)	
5-8	841 (76,4)	260 (23,6)	
9-12	1.423 (73,9)	502 (26,1)	
Desconhecida	527 (70,6)	219 (29,4)	
Uso de cocaína na vida			<0,01
Não	3.299 (75,7)	1.058 (24,3)	
Sim	566 (68,8)	257 (31,2)	
Categoria de exposição			<0,01
Mulher	1.317 (86,9)	199 (13,1)	
Homem heterossexual	878 (83,5)	174 (16,5)	
HSH	1.238 (59,9)	828 (40,1)	
Outra	189 (90,9)	19 (9,1)	
Desconhecida	243 (71,9)	95 (28,2)	
Período de entrada			
2000-2005	378 (74,9)	127 (25,1)	<0,001
2006-2010	2.751 (75,1)	914 (24,9)	
2011-2017	736 (72,9)	274 (27,1)	

Notas: PVHIV: Pessoas vivendo com HIV; HSH: Homens que fazem sexo com homens;

1. Teste de qui-quadrado.

5.3 Incidência de sífilis na coorte de PVHIV do INI de 2000 a 2017

Conforme mostrado na figura 1, dentre os 5.180 pacientes da coorte avaliados para sífilis na entrada da coorte, 1.315 (25,4%) tinham sífilis prevalente e foram excluídos da análise de incidência. Além disso, 775 (15,0%) pacientes não fizeram seguimento na coorte ou não tinham uma segunda testagem para sífilis, sendo excluídos da análise de incidência. Sendo assim, foram incluídos 3.090 pacientes na análise de incidência do primeiro episódio de sífilis, contribuindo com 19.335,04 pessoas-ano.

Entre 2000 e 2017, a incidência do primeiro episódio de sífilis foi de 27,8 casos por 1.000 pessoas-ano (IC95% 24,2-32,0). O tempo médio até o primeiro episódio de sífilis foi diminuindo na coorte ao longo dos períodos estudados. Entre 2000 e 2005, o tempo médio até o diagnóstico do primeiro episódio de sífilis foi de 10,0 anos (+- 4,8), ao passo que nos períodos de 2006 a 2010 e 2011 a 2017, levou-se em média, respectivamente 6,2 (+- 2,6) e 2,7 (+-1,4) anos. A taxa média de testagem variou de 1,20 a 2,16 testes/ano/indivíduo, respectivamente, em 2002 e 2016, com discreta tendência a crescimento no decorrer do período do estudo.

As características dos pacientes avaliados de acordo com sífilis incidente estão descritas na Tabela 2. As medianas de idade dos pacientes com e sem sífilis incidente foram, respectivamente, 34,7 (IIQ 28,2-42,2) e 36,1 (IIQ 29,4-43,9) anos ($p=0,009$). A incidência de sífilis foi maior entre os pacientes na faixa etária de 25 a 30 anos (20,8%) quando comparada às faixas etárias menores que 25 anos e maiores que 30 anos, que obtiveram incidências semelhantes (respectivamente, 16,8% e 16,6%). A incidência de sífilis foi maior entre o sexo masculino (22,9%, $n=420/1831$) que entre mulheres (9,5%, $n=119/1259$) ($p<0,001$). A incidência de sífilis foi maior entre brancos (18,6%, $n=285/1529$) seguida pelas incidências em negros (17,6%, $n=98/553$) e pardos (15,8%, $n=155/977$) ($p=0,101$). A incidência de sífilis foi significativamente maior entre os que possuíam mais anos de estudo (20,3%) e com escolaridade desconhecida (25,6%) quando comparado às pessoas com 0 a 4 anos (13,9%) e com 5 a 8 anos de estudo (12,1%) ($p<0,01$). Em relação ao uso de cocaína na vida, a incidência de sífilis foi maior entre as pessoas que reportaram uso em algum momento da vida (18,5%, 87/471) do que entre os que nunca usaram (17,3%, 452/2619) ($p=0,523$). Quanto à categoria de exposição, a incidência de sífilis foi maior entre HSH

(31,5%, 304/964), seguido de pessoas com categoria de exposição desconhecida (19,2%, 23/120), homens heterossexuais (12,4%, 86/694) e mulheres (10,0%, 116/1160) ($p < 0,01$). A proporção dos casos incidentes se manteve nos períodos avaliados, sendo 17,9% de 2000 a 2005, 18,1% de 2006 a 2010 e 16,3% de 2010 a 2017 ($p = 0,509$).

Tabela 2 – Características na entrada das PVHIV de acordo com o primeiro episódio de sífilis na coorte do INI, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.

Característica	Sem sífilis incidente N (%)	Com sífilis incidente N (%)	p-valor ¹
Total	2551 (82,6)	539 (17,4)	
Idade (anos)			0,057
<25	242 (83,2)	49 (16,8)	
25-30	477 (79,2)	125 (20,8)	
>30	1832 (83,4)	365 (16,6)	
Sexo ao nascimento			<0,001
Masculino	1.411 (77,1)	420 (22,9)	
Feminino	1.140 (90,5)	119 (9,5)	
Raça/cor			0,101
Branca	1.244 (81,4)	285 (18,6)	
Parda	824 (84,2)	155 (15,8)	
Negra	460 (82,4)	98 (17,6)	
Desconhecida	23 (95,8)	1 (4,2)	
Escolaridade (anos)			<0,001
0-4	712 (86,1)	115 (13,9)	
5-8	616 (87,9)	85 (12,1)	
9-12	920 (79,7)	235 (20,3)	
Desconhecida	303 (74,4)	104 (25,6)	
Uso de cocaína na vida			0,523
Não	2167 (82,7)	452 (17,3)	
Sim	384 (81,5)	87 (18,5)	
Categoria de exposição			<0,001
HSH	660 (68,5)	304 (31,5)	
Homens heterossexuais	608 (87,6)	86 (12,4)	
Mulheres	1.044 (90,0)	116 (10,0)	
Desconhecida	97 (80,8)	23 (19,2)	
Outro	141 (95,9)	6 (4,1)	
Período de entrada			0,509
2000-2005	759 (82,1)	165 (17,9)	
2006-2010	989 (81,9)	218 (18,1)	
2011-2017	803 (83,7)	156 (16,3)	

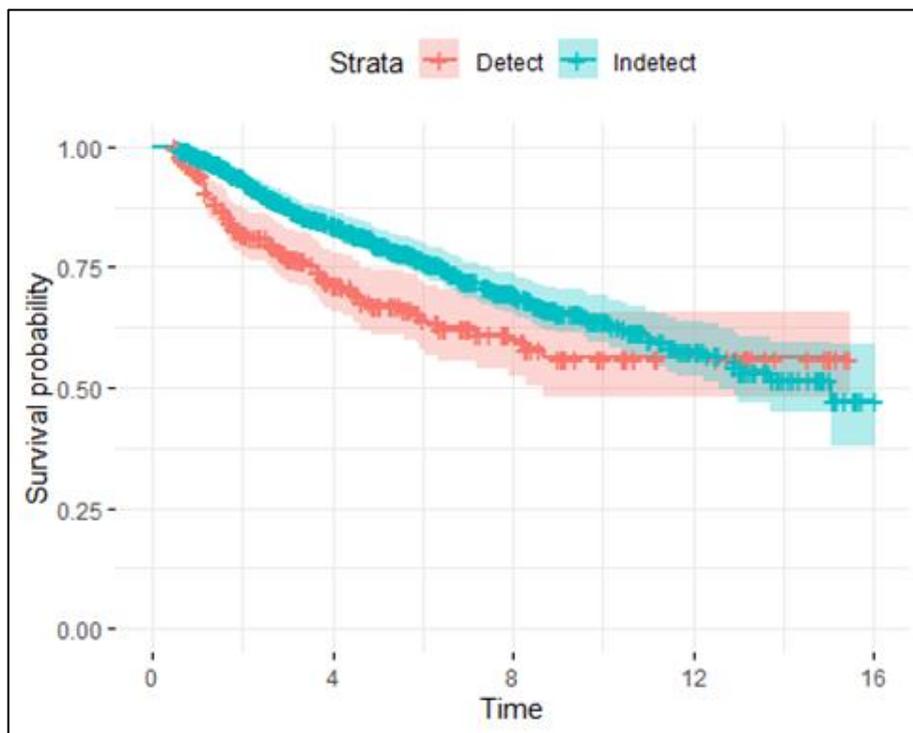
PVHIV: Pessoas vivendo com HIV; HSH: Homens que fazem sexo com homens;

1. Teste de qui-quadrado.

5.4 Taxa de incidência de sífilis e fatores associados ao primeiro episódio de sífilis incidente

A carga viral não seguiu o pressuposto da proporcionalidade, conforme mostrado na Figura 2, e modificou a incidência do primeiro episódio de sífilis. Por isso, foram realizadas análises univariadas e multivariadas desagregadas para a situação da CV (detectável e indetectável).

Figura 2 – Curva de sobrevida de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com a situação da CV, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.



Na análise univariada (Tabela 3), pessoas com escolaridade entre 9 e 12 anos apresentaram uma incidência significativamente maior do primeiro episódio de sífilis quando comparadas às pessoas com 0 a 4 anos de estudo tanto para pacientes com CV detectável, quanto indetectável (HR 1,87, IC95% 1,06-3,34, $p=0,032$ para pessoas com CV detectável e HR 1,50, IC95% 1,03-2,19, $p=0,034$ para pessoas com CV indetectável).

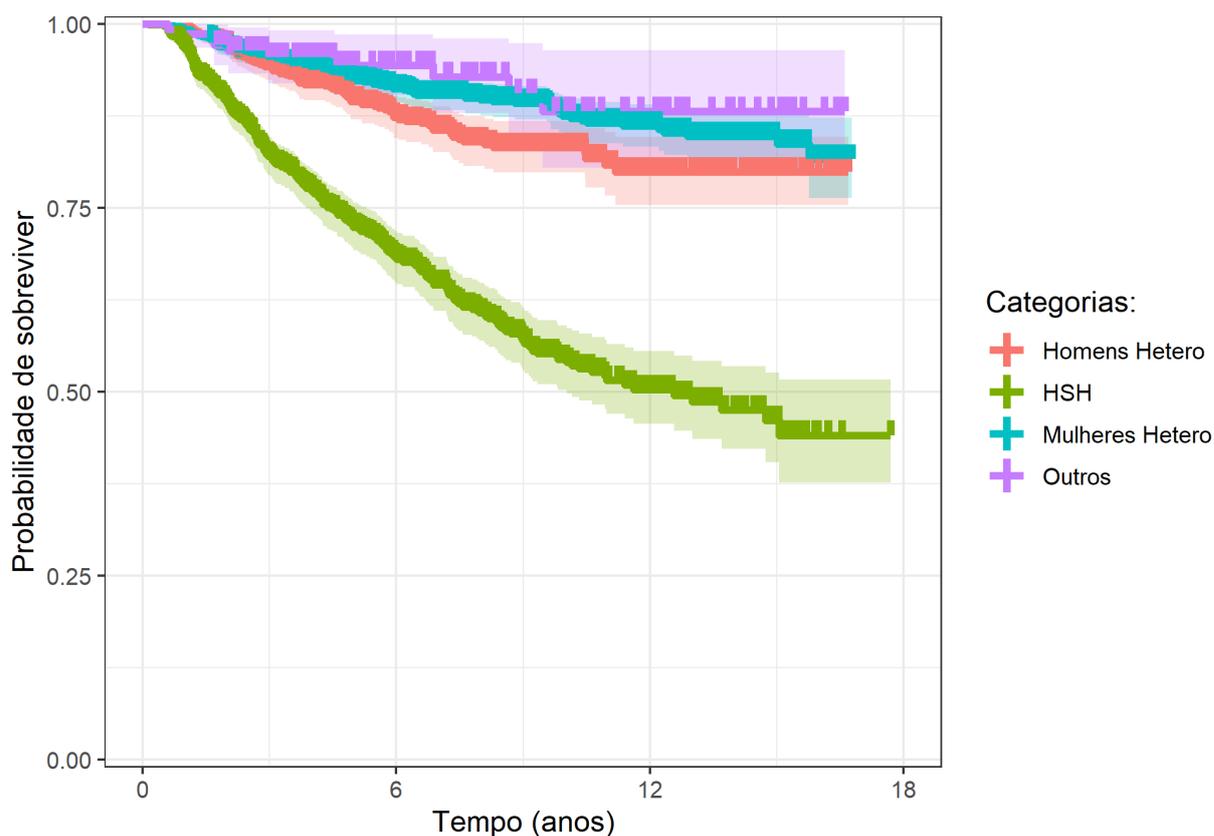
Tabela 3 – Modelo univariado para primeiro episódio de sífilis em PVHIV da coorte do INI de acordo com a CV ao término do seguimento, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.

Característica	CV detectável		CV indetectável	
	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
Idade (anos)				
< 25	1		1	
25-30	0,86 (0,21 – 0,53)	< 0,001	2,75 (0,36 – 20,6)	0,323
> 30	0,34 (0,52 – 1,43)	0,570	1,22 (0,17 – 8,74)	0,843
Raça/cor				
Não branco	1		1	
Branco	0,97 (0,82 - 1,15)	0,761	0,95 (0,72 – 1,27)	0,766
Escolaridade (anos)				
0-4	1		1	
5-8	0,71 (0,34 – 1,47)	0,361	1,26 (0,80 - 1,98)	0,308
9-12	1,87 (1,06 – 3,34)	0,032	1,50 (1,03 – 2,19)	0,034
Uso de cocaína na vida				
Não	1		1	
Sim	1,16 (0,92 - 1,46)	0,186	1,15 (0,80 – 1,65)	0,433
Categoria de exposição				
Não-HSH	1		1	
HSH	2,81 (1,79 – 4,40)	<0,001	2,95 (2,22 – 3,91)	<0,001
Período				
2000-2005	1		1	
2006-2010	0,90 (0,53 - 1,53)	0,718	1,99 (1,38 -2,86)	<0,001
2011-2017	1,87 (1,00 - 3,49)	0,049	5,24 (3,25 – 8,47)	<0,001
CV na entrada	0,99 (0,79 - 1,25)	0,969	1,16 (0,82 – 1,65)	0,392
ART na entrada	0,96 (0,50 - 1,87)	0,927	1,05 (0,39 – 2,83)	0,920
ART no desfecho	0,85 (0,49 – 1,49)	0,589	1,75 (0,24 – 12,53)	0,576
CD4 no desfecho				
< 200	1		1	
200-349	1,43 (0,73 – 2,82)	0,294	0,97 (0,47 – 1,98)	0,939
>350	1,49 (0,86 – 2,58)	0,147	0,72 (0,39 – 1,34)	0,309

PVHIV: Pessoas vivendo com HIV; CV: Carga viral; HR: *Hazard ratio*; IC95%: Intervalo de confiança 95%; HSH: Homens que fazem sexo com homens; ART: Terapia antirretroviral.

Além disso, os HSH apresentaram incidência significativamente maior que todas as outras categorias de exposição conforme mostrado na Figura 3. Os HSH apresentaram incidência cerca de 3 vezes maior do primeiro episódio de sífilis quando comparados aos não-HSH independentemente da CV (HR 2,81, IC95% 1,79-4,40, $p < 0.001$ entre pacientes com CV detectável e HR 2,95, IC95% 2,22-3,91, $p < 0.001$ entre pacientes com CV indetectável).

Figura 3 – Curva de sobrevivência de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com a categoria de exposição, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.

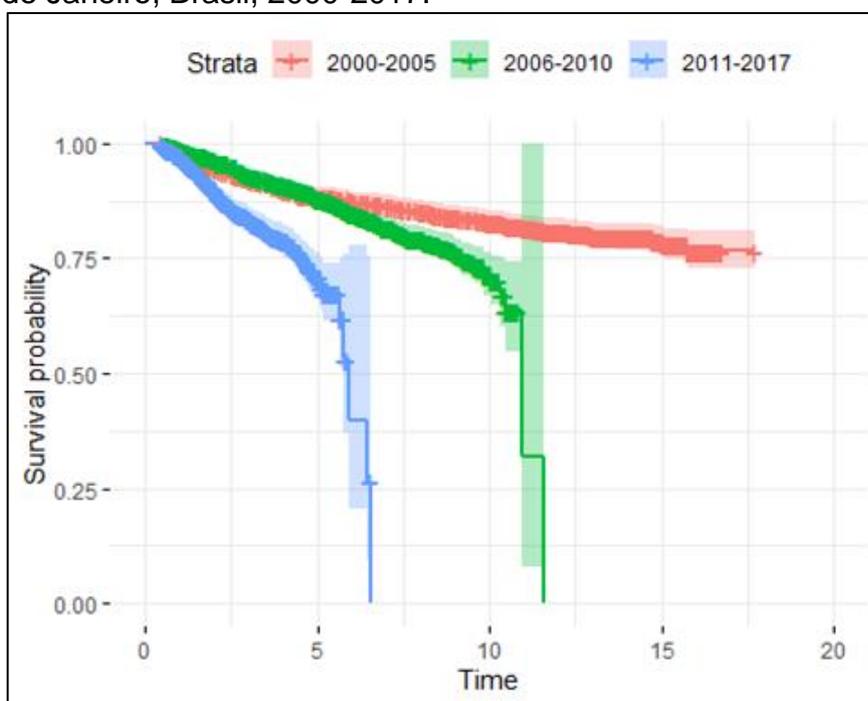


Em pacientes com CV detectável, além da escolaridade e categoria de exposição, o período de entrada na coorte e a idade se associaram significativamente à incidência do primeiro episódio de sífilis. O período entre 2011 e 2017 apresentou incidência do primeiro episódio de sífilis significativamente maior quando comparado ao período entre 2000 e 2005 (HR 1,87, IC95% 1,00-3,49, $p = 0,0485$). Ademais, os pacientes com idade entre 25 e 30 anos apresentaram incidência significativamente

menor quando comparados àqueles com menos de 25 anos (HR 0,86, IC95% 0,21-0,53, $p < 0,001$).

Entre os pacientes com CV indetectável, o período de entrada na coorte, além da escolaridade e categoria de exposição, se associou significativamente à incidência de sífilis. Pacientes cuja entrada na coorte ocorreu tanto no período entre 2006-2010 quanto entre 2011-2017 tiveram incidência do primeiro episódio de sífilis significativamente maior (respectivamente, HR 1,99, IC95% 1,38-2,86, $p < 0,001$ para 2006-2010 e HR 5,24, IC95% 3,25-8,47, $p < 0,001$ para 2011-2017).

Figura 4 - Curva de sobrevivência de incidência do primeiro episódio de sífilis entre pacientes da coorte de PVHIV do INI-Fiocruz de acordo com o período de entrada na coorte, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.



Na análise multivariada (Tabela 4), os fatores que permaneceram no modelo final independentemente da CV foram período de entrada na coorte e categoria de exposição. A incidência do primeiro episódio de sífilis aumentou nos períodos mais recentes. Em pessoas com CV indetectável, a incidência foi aproximadamente 2,4 vezes maior entre 2006-2010, subindo para quase 7 vezes maior entre 2011-2017 (respectivamente, HR 2,39, IC95% 1,63-3,52, $p < 0,001$ entre 2006-2010 e HR 6,70, IC95% 4,07-11,32, $p < 0,001$ entre 2011-2017). Em pessoas com CV detectável, a incidência também aumentou nos períodos mais recentes, porém em menor

magnitude e significância limítrofe (respectivamente, HR 0,98, IC95% 0,58-1,66, $p=0,954$ no período de 2006-2010 e HR 1,85, IC95% 0,99-3,47, $p=0,052$ no período de 2011-2017).

Outro fator que permaneceu no modelo final foi categoria de exposição. Os HSH apresentaram incidência mais que duas vezes maior que os não-HSH independentemente da CV (HR 2,70, IC95% 1,70-4,35, $p<0,001$ no modelo do CV detectável e HR 2,97, IC95% 2,21-4,00, $p<0,001$ no modelo de CV indetectável).

Tabela 4 – Modelo multivariado para primeiro episódio de sífilis em PVHIV da coorte do INI de acordo com a CV ao término do seguimento, Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2017.

Característica	CV detectável		CV indetectável	
	aHR (IC95%)	p-valor	aHR (IC95%)	p-valor
Período				
2000-2005	1		1	
2006-2010	0,98 (0,58 – 1,66)	0,954	2,39 (1,63 – 3,52)	<0,001
2011-2017	1,85 (0,99 – 3,47)	0,052	6,70 (4,07 – 11,32)	<0,001
Categoria de exposição				
Não-HSH	1		1	
HSH	2,70 (1,70 – 4,35)	<0,001	2,97 (2,21 – 4,00)	<0,001

PVHIV: Pessoas vivendo com HIV; CV: Carga viral; aHR: Hazard ratio ajustado; IC95%: Intervalo de confiança 95%; HSH: Homens que fazem sexo com homens.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo identificou altas taxas de sífilis na entrada e no seguimento de uma coorte no Rio de Janeiro, Brasil, envolvendo aproximadamente seis mil PVHIV em quase 20 anos de acompanhamento (2000-2017). Trata-se de um dos poucos estudos longitudinais avaliando sífilis em uma população de PVHIV na América Latina.

A epidemia de HIV apresentou mudanças significativas desde o surgimento dos primeiros casos na região inclusive em relação à epidemiologia do vírus (LUZ, VELOSO, GRINZTEJN, 2019). O HIV e a sífilis estão relacionados em termos de susceptibilidade das populações e aspectos comportamentais e biológicos. As PVHIV têm oito vezes mais chances de se infectarem com sífilis do que a população em geral (KARP et al., 2009).

A sífilis continua sendo uma grande preocupação de saúde pública em todo o mundo, com um número estimado de 12 milhões de novas infecções anualmente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012). No entanto, ao contrário do HIV, a sífilis tem sido cronicamente pouco estudada, inclusive entre pessoas que possuem alguma IST, como é o caso das PVHIV.

A prevalência global de sífilis de acordo com a OMS entre 2009 e 2016 foi de 0,5%, variando de 0,1% a 1,6% conforme a região (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013). Entretanto, entre populações vulneráveis, incluindo HSH, pessoas trans, profissionais do sexo e pessoas privadas de liberdade, essas taxas são bem mais elevadas, apesar da existência de terapia antimicrobiana eficaz e de baixo custo (ADJEI et al., 2018; FERNANDES et al., 2014; GOTTLIEB et al., 2014; PARVEZ et al., 2013).

Os resultados da análise atual observaram uma prevalência global de sífilis bastante elevada (25,4%), sendo ainda mais pronunciada entre os HSH (40%). Essa taxa é comparável à encontrada na entrada da coorte PICASSO no Peru entre 2013 e 2014 (KOJIMA et al., 2016), mas bem acima da estimativa para os HSH pelo CDC em 2016 (7,4%) (CDC, 2017) e da prevalência identificada entre 2010 e 2012 em estudo seccional na mesma coorte (10,4%) (CUNHA et al., 2015). As estimativas do CDC mostram que 42% dos HSH com diagnóstico de sífilis primária ou secundária são HIV-positivos versus 8% dos homens que fazem sexo com mulheres e 4% entre as mulheres (CDC, 2017), ressaltando a vulnerabilidade dos HSH vivendo com HIV. Estudo recente realizado em Barcelona, Espanha, identificou que 36% dos

participantes com sífilis eram HIV-positivos e 42,8% dos pacientes tinham um histórico prévio de sífilis. Tal fato pode resultar mais de fatores comportamentais que de aspectos biológicos. Neste mesmo estudo, HSH vivendo com HIV reportaram mais frequentemente comportamentos sexuais associados à sífilis do que aqueles sem HIV (ARANDO et al., 2019).

As taxas de prevalência foram mais elevadas no período mais recente do calendário (2011-2017), uma tendência que vem sendo descrita em diferentes coortes (HAZRA et al., 2019). Essa observação pode decorrer de um aumento real de casos ou ainda de uma maior eficiência no rastreamento da sífilis. Cabe destacar que 23% das PVHIV acompanhadas em nossa coorte foram excluídas da análise de estimativa de prevalência por não terem teste sorológico para sífilis no baseline. Além disso, os testes rápidos treponêmicos somente se tornaram disponíveis a partir de agosto de 2016. Neste ano, o Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis incluiu o teste rápido no fluxograma diagnóstico dessa doença (BRASIL, 2016). A partir de então, uma das recomendações passou a ser iniciar o processo de investigação de sífilis por meio do teste treponêmico, inclusive o teste rápido seguido do teste não-treponêmico caso o primeiro seja reagente, denominado algoritmo reverso. (BRASIL, 2016). A introdução do teste rápido facilitou o rastreamento para sífilis nos diversos serviços de saúde, diminuindo custos e tempo até o resultado.

A prevalência de sífilis foi significativamente maior entre indivíduos pardos e negros e entre aqueles que reportaram uso de cocaína na vida. Disparidades raciais e comportamentais nas taxas de ISTs têm sido descritas desde o início da epidemia de HIV, particularmente entre HSH. Tais diferenças decorrem de interações complexas entre diversos determinantes em saúde, inclusive sociais e estruturais, que compõem o que se denominou de sindemia (STALL et al., 2003). Maiores taxas de sífilis em pessoas negras e pardas foram descritas por outros autores (HAZRA et al., 2019, NEWMAN, BERMAN et al., 2008). Nos EUA, cerca de um terço dos casos novos de sífilis primária e secundária em 2016 ocorreram em pessoas negras (CDC, 2017). O Brasil tem a maior população de afrodescendentes fora da África (TORRES, 2002). No entanto, a variável raça/cor foi incluída nos sistemas de informação em saúde mais importantes do Brasil posteriormente à implementação deles, como em 1996 no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e somente em 2000 no Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN). Embora seja um tópico muito importante, há uma escassez

de estudos científicos sobre o impacto das desigualdades raciais na saúde (CHOR, 2013). Além da associação com doenças não transmissíveis, como hipertensão (FAERSTEIN et al., 2014), indivíduos negros apresentaram piores resultados do tratamento da tuberculose e maior chance de abandono do tratamento (BASTA et al., 2013). Além disso, pessoas não-brancas tiveram maior prevalência de diagnóstico de HIV em um estudo recentemente publicado envolvendo HSH no Rio de Janeiro (CASTRO et al., 2016).

O uso de drogas está associado a maior risco de exposição sexual desprotegida (GONZÁLEZ-BAEZA et al., 2018, LUO et al., 2018) e, entre os HSH, a uma chance até 2 vezes maior de ter um diagnóstico de IST (ACHERBERGH et al., 2019). O uso de estimulantes foi previamente associado à infecção pelo HIV e incidência de IST entre HSH (DRÜCKLER et al., 2017). Comparado à população heterossexual, os HSH têm maior probabilidade de usar drogas recreativas e se envolver em atividade sexual associada ao alto risco de adquirir IST (DRÜCKLER et al., 2017; MERCER et al., 2016). Os HSH que fazem sexo sob a influência de drogas mais frequentemente se engajam em comportamento sexual de risco e possuem maior risco de adquirir uma IST e o HIV (BOURNE et al., 2015; LIM et al., 2015; VOSBURGH et al., 2012). Um inquérito online envolvendo HSH na Espanha identificou que aqueles que se engajaram em uso de drogas relacionado ao sexo tiveram maior probabilidade de ter comportamentos sexuais de alto risco e um diagnóstico de IST do que aqueles que não relataram aquela prática (GONZÁLEZ-BAEZA et al., 2018). Em estudo realizado em Amsterdam, o uso de múltiplas drogas por HSH se associou a maior número de parceiros sexuais e maior prevalência de IST (ACHERBERGHA et al., 2019).

A taxa de incidência do primeiro episódio de sífilis identificada nessa análise é comparável à encontrada na coorte suíça de PVHIV (*Swiss HIV Cohort Study – SHCS*) (24 casos por 1.000 pessoas-ano), a qual também identificou maiores taxas entre os HSH (SHILAIH et al., 2017), assim como o presente trabalho. Em estudo realizado comparando pessoas infectadas e não infectadas pelo HIV na Califórnia, a taxa de incidência foi superior à identificada na presente análise. Entretanto, o percentual de HSH entre as PVHIV desse estudo dos EUA era bastante superior ao do nosso estudo (81% vs. 31%, respectivamente) (PHIPPS et al., 2005).

Na presente análise, um dos dois fatores associados na análise multivariada à maior incidência de sífilis foi ser HSH, independentemente da CV do HIV. Os HSH

apresentaram mais de duas vezes a taxa de incidência dos não-HSH. Estudos realizados apenas com HSH no Canadá e nos Países Baixos reportam taxas de incidência bastante elevadas (respectivamente, 42 e 46 casos por 1.000 pessoas-ano) (BURCHELL et al., 2015; BRANGER et al., 2009). Estudo realizado na Ásia identificou taxa de incidência significativamente maior entre os HSH quando comparados aos não-HSH (7,64 por 100 pessoas-ano vs. 2,44 por 100 pessoas-ano) (AHN et al., 2016). Uma coorte argentina estimou taxa de incidência extremamente elevada entre HSH (14,9 por 100 pessoas-ano) (BISSIO et al., 2017). Pessoas que já apresentaram um episódio de sífilis possuem um risco 3 vezes maior de reinfecção (BURCHELL et al., 2015), o que pode representar exposições sucessivas, maior vulnerabilidade ou tendências de comportamentos de risco entre certas populações (SHILAIH et al., 2017). Outro fator que pode contribuir para esse cenário é uma maior frequência de testagem entre indivíduos com mais exposições de risco, o que poderia superestimar o número de infecções em alguns grupos. No nosso estudo, a escassez de testes realizados no seguimento, especialmente nos anos iniciais do calendário (médias de 1,20 e 2,16 testes/ano/indivíduo em 2002 e 2016, respectivamente) pode ter contribuído para taxas de incidência subestimadas. A testagem mais frequente seguindo as recomendações dos CDC (CDC, 2015) poderia contribuir para diagnóstico e tratamento mais precoces e evitar taxas subestimadas em pessoas com fatores de risco.

Nossos resultados mostraram um aumento significativo da incidência do primeiro episódio de sífilis nos períodos mais recentes, com taxas quase duas e sete vezes maiores entre 2011-2017 nas PVHIV com CV detectável e indetectável, respectivamente. Tal fato condiz com o observado na literatura. O dramático declínio da sífilis na década de 1980, após a epidemia de Aids, estava relacionado ao rompimento das redes sexuais como resultado de reduções no número de parceiros, aumento do uso de preservativos e mortes de indivíduos (por AIDS) (CHESSON, DEE, ARAL, 2003; PETERMAN et al., 2015). A chegada da terapia antirretroviral eficaz a partir de 1996 levou ao otimismo do tratamento que, juntamente com outros fatores, como o aumento do uso de aplicativos on-line, resultaram em aumentos nas taxas de troca de parceiros e na redução do uso de preservativos (CREPAZ, HART, MARKS, 2004; PETERMAN et al., 2015). Por sua vez, isso resultou em aumento da conectividade das redes e conseqüentemente no recrudescimento da sífilis em níveis pré-AIDS (PETERMAN et al., 2015). Segundo os dados dos CDC (CDC, 2017), as

taxas de sífilis têm crescido nos últimos anos. Dados do Brasil identificaram que, entre 2017 e 2018, houve um crescimento nas taxas de detecção de sífilis adquirida, agravado de notificação compulsória desde 2010, em todo o país e suas regiões (BRASIL, 2019). A sífilis adquirida teve sua taxa de detecção aumentada de 59,1 casos por 100.000 habitantes, em 2017, para 75,8 casos por 100.000 habitantes, em 2018 (BRASIL, 2019).

Recentemente, identificou-se que a supressão da replicação viral do HIV por meio do uso da ART resulta em risco mínimo de transmissão sexual do vírus (EISINGER, DIENFFECNBACH, FAUCI, 2018). Conforme observado por Kouyos et al. (2015) em um estudo de coorte entre PVHIV na Suíça, houve um rápido incremento na frequência de sexo sem preservativo desde o reconhecimento do tratamento do HIV como prevenção. Acredita-se que as razões para o aumento do comportamento de risco, particularmente o sexo sem preservativo, sejam multifatoriais e que, por sua vez, podem estar causando um aumento nas IST. Já em HSH HIV-negativos avaliados em clínicas de IST em Amsterdã, a proporção de participantes relatando sexo sem preservativo com parceiro casual, assim como a incidência de várias ISTs bacterianas (com significância limítrofe para sífilis), aumentaram no decorrer do tempo (WILSEN et al., 2019).

No presente estudo, pessoas entre 25 e 30 anos apresentaram prevalência e incidência de sífilis discretamente maiores quando comparadas às outras faixas etárias, sem atingir o valor de significância estatística para essas diferenças. Bissio et al. (2017) analisando retrospectivamente a incidência de sífilis entre HSH de uma coorte de Buenos Aires entre março/2015 e fevereiro/2016, encontraram uma média de idade de 41,4 anos entre os pacientes estudados, sem diferença na média de idade entre aqueles com e sem sífilis incidente. Já Foggia et al. (2014) observaram média de idade de 40,9 anos em pacientes com sífilis entre 2002 e 2011 na Itália. Na coorte de homens infectados pelo HIV em Singapura, Ang et al. (2019) observaram que, entre 2006 e 2017, a média de idade foi de 38 anos e maior risco de sífilis incidente entre os mais jovens. Shilaih et al. (2017) notaram diminuição na incidência de sífilis com o aumento da idade, na coorte Suíça. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que, no período de 2010 a 2018, houve um incremento na taxa de detecção para todas as faixas etárias, com uma tendência mais acentuada de aumento na faixa etária mais jovem (20 a 29 anos), que em 2018 contabilizou 163,3 casos por 100.000 habitantes. No referido ano, a maior parte das notificações de sífilis adquirida no Brasil ocorreu

em indivíduos entre 20 e 29 anos (35,1%), seguidos por aqueles na faixa entre 30 e 39 anos de idade (21,5%) (BRASIL, 2019), aproximando-se mais dos dados do nosso estudo em comparação com a literatura citada.

Não existe uma explicação definitiva para a maior frequência de casos de sífilis em PVHIV em relação aos seus pares HIV-negativos. Algumas hipóteses são aventadas sobre o motivo de PVHIV serem mais suscetíveis à sífilis. Primeiramente, poderia haver influência do prejuízo imunológico da infecção pelo HIV. Os linfócitos T CD4+ nas PVHIV diminuem a capacidade do hospedeiro de se defender contra patógenos (PAVIA et al., 1978). Em segundo lugar, a infecção pelo HIV talvez seja um indicador de comportamentos que possam promover a transmissão da sífilis. Tem sido proposto que a disponibilidade de ART pode ter indiretamente aumentado a incidência de sífilis seguido de um aumento do comportamento sexual de risco, também conhecido como “compensação de risco”, particularmente entre os HSH. A ART pode ter diminuído o medo da transmissão do HIV em HSH HIV-positivos e -negativos, resultando em atividade sexual mais frequente, maior número de parceiros sexuais e menor uso de preservativo (TUDDENHAM, SHAH, GHANEM, 2017). Essa hipótese pode ser apoiada pelo aumento das IST na era pós-ART. Além disso, HSH HIV-positivos também podem recorrer a comportamentos denominados de “serosorting”, quando se procura parceiros sexuais com mesmo status sorológico para o HIV. Também foi sugerido que a ART possa alterar respostas imunes inatas e adquiridas, aumentando a suscetibilidade à infecção por sífilis (REKART et al., 2017).

O controle da sífilis em PVHIV é essencial porque o HIV e o *T. pallidum* influenciam a história natural um do outro quando ambos estão presentes no mesmo hospedeiro. A sífilis, semelhante a outras IST, atua sinergicamente com o HIV, aumentando a suscetibilidade à infecção e levando a piores resultados para a saúde (COPE et al., 2014; PALACIOS et al., 2007; PHIPPS et al., 2009). Quando assintomática ou não diagnosticada, a sífilis afeta negativamente o prognóstico do HIV, reduzindo a contagem de CD4 e aumentando a CV, tornando importante a detecção precoce daquela comorbidade ao prestar assistência a PVHIV (COPE et al., 2014; KOFOED et al., 2006; PALACIOS et al., 2007; SADIQ et al., 2005)

A sífilis em PVHIV pode se apresentar de formas atípicas ou graves, como lesões cutâneas ulcerativas, lesões persistentes, doenças gengivais, doenças oculares e neurosífilis (COLLIS, CELUM, 2001; LYNN, LIGHTMAN, 2004; MARRA et al., 2016; ROLFS et al., 1997; ROMPALO et al., 2001).

PVHIV podem apresentar múltiplas alterações decorrentes da sífilis e têm maior probabilidade de sofrer reações de Jarisch-Herxheimer (ROLFS et al.,1997). As úlceras genitais concomitantes podem ser mais comuns em pessoas com sífilis secundária e HIV (ROMPALO et al.,2001). Por outro lado, as IST, particularmente as ulcerativas, como a sífilis, podem aumentar o risco de aquisição do HIV por meio da interrupção das barreiras mucosas e aumento do derramamento viral (COHEN et al., 1997; GRAY et al, 2001). As IST também podem aumentar a probabilidade de aquisição do HIV, interrompendo barreiras da mucosa, aumentando o acesso e a concentração das células receptoras do HIV e, nas mulheres, alterando a microflora vaginal para favorecer a infecção pelo HIV (REYNOLDS et al, 2003; WALD, LINK, 2002). Devido às taxas aumentadas de sífilis e à maior probabilidade de apresentação atípica e grave, tem sido recomendada a triagem periódica de rotina mais frequente em PVHIV (LYNN, LIGHTMAN, 2004; BRANGER et al, 2009; ZETOLA, KLAUSNER, 2007)

O presente estudo possui algumas limitações. O teste treponêmico nem sempre esteve disponível para todos os participantes tanto na entrada quanto no seguimento da coorte. Por isso, foi considerado como definição de sífilis a presença de, pelo menos um teste reagente, seja treponêmico seja não-treponêmico (maior ou igual a 1:8). A definição de caso de sífilis é bastante heterogênea na literatura, podendo inclusive restringir-se ao uso de apenas um dos testes. A definição utilizada no presente estudo poderia superestimar as taxas obtidas e parcialmente explicar as diferenças observadas com outros estudos. Entretanto, de acordo com os CDC (2018), a definição de caso de sífilis para fins de vigilância não se destina ao uso no contexto clínico, podendo divergir, portanto, das recomendações diagnósticas empregadas na assistência.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, alguns dados importantes podem estar subnotificados, como história anterior de sífilis, tratamento para sífilis (informação esta que também foi incluída na definição de caso), comportamento e práticas sexuais (número de parcerias sexuais, consistência do uso de preservativo, sexo anal insertivo/receptivo, sexo oral).

Além disso, no decorrer do tempo analisado, não houve uniformidade na regularidade na frequência de testagem para sífilis para fins de rastreamento.

Também não obtivemos informações consistentes quanto ao estágio da sífilis (primária, secundária, terciária, etc). Um percentual de pessoas possuía categoria de

exposição desconhecida na entrada (aproximadamente 6%), sendo que esta categoria representou a segunda maior proporção de casos de sífilis incidente. Isso pode ter decorrido do fato de pessoas não quererem abordar sua orientação sexual quando iniciavam seu acompanhamento no serviço.

Pelo fato de o INI ser um serviço de referência ao atendimento de PVHIV em um grande centro urbano brasileiro, a população atendida pode não representar a totalidade das PVHIV no Brasil. Dessa forma, nossos dados não são generalizáveis para todas as PVHIV nos diferentes contextos do país. Entretanto, o INI tem oferecido assistência a PVHIV desde o início da epidemia, e sua coorte possui um grande número de pessoas incluídas e acompanhadas por longo tempo.

Sendo assim, nossos dados se aproximam de tendências e direções da epidemia de HIV e sífilis no país, principalmente na cidade do Rio de Janeiro. Apesar de não ser um dos objetivos dessa análise, é de suma relevância avaliar as reinfecções no seguimento da coorte do INI. Tais dados poderiam contribuir ainda mais para entender a epidemiologia de sífilis entre as PVHIV.

Esse estudo identificou um aumento na incidência de sífilis nos últimos anos nas PVHIV, particularmente entre os HSH. Tal aumento é preocupante e enfatiza a importância de novas estratégias que incluam a prevenção das IST de maneira complementar às intervenções biomédicas altamente eficazes para a prevenção do HIV. Por ter se tornado uma doença gerenciável e crônica, o HIV não é visto da mesma forma que nos primórdios da epidemia, o que pode resultar na mudança dos comportamentos sexuais, com diminuição do uso do preservativo. A adoção de estratégias biomédicas de prevenção ao HIV e a ampla divulgação da informação I=I (Indetectável = Intransmissível) pode contribuir ainda mais para uma possível compensação de riscos e, em última instância, aumento nas IST. Dessa forma, a adaptação das estratégias de tratamento e prevenção atuais pode ser necessária para atingir especificamente HSH mais jovens a fim de mudar essas tendências.

Estudos futuros devem se concentrar no efeito das novas tecnologias de prevenção (incluindo Tratamento como Prevenção) no comportamento sexual e sua influência na incidência das IST, particularmente da sífilis. Dada a interação entre tais mudanças, o comportamento sexual de risco e a incidência de HIV/IST, os presentes resultados sobre a tendência da sífilis em PVHIV podem embasar futuras estratégias visando o controle da sífilis no país e prover evidências adicionais para a elaboração de políticas públicas voltadas para as PVHIV.

7 CONCLUSÕES

1 O estudo identificou elevadas prevalência (25,4%) e incidência (27,8 casos por 1.000pessoas-ano) de sífilis no período entre 2000 e 2017 na coorte de PVHIV do INI.

2. A incidência do primeiro episódio de sífilis foi significativamente mais elevada entre os HSH e nos períodos mais recentes (entre 2006-2010 e 2011-2017)

8 RECOMENDAÇÕES

8.1 Recomenda-se o fortalecimento da adequada realização de testes na entrada na coorte, bem como a instituição de uma periodicidade mínima de realização dos exames, a saber, semestral para as PVHIV em geral e mesmo trimestral para HSH, tendo em vista que a média histórica atinge, na maioria dos anos do período estudado, menos de dois exames por paciente por ano.

8.2 Além disso, recomenda-se avaliações sistemáticas de exposição com realização da testagem no mesmo dia da consulta, estabelecendo a vigilância dos casos positivos para busca ativa para efetivação do tratamento, no intuito de quebrar a cadeia epidemiológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHTERBERGH R. C. A. et al. Sex, drugs, and sexually transmitted infections: A latent class analysis among men who have sex with men in Amsterdam and surrounding urban regions, the Netherlands. **Drug Alcohol Depend.**, v. 8. 2019.

ADJEI A. A. et al. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: a national multicenter study. **BMC Infect Dis.**, v. 8, p. 33, 2008.

AHN J. Y. et al. Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. **J Int AIDS Soc.**, v.19, n. 20965, 2016.

ARANDO M et al. Early syphilis: risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients. **BMC Infect Dis.**, v.19, n.1., 2019.

BASTA P. C. Social inequalities and tuberculosis: an analysis by race/color in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev Saude Publica.** v. 47, n. 5, 2013.

BOURNE A. et al. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. **Sex Transm Infect.**, v. 91, n.8, pp. 564-8, 2015.

BRANGER J. et al. High Incidence of Asymptomatic Syphilis in HIV-Infected MSM Justifies Routine Screening. **Sex Transm Dis**, n. 36, pp. 84–5, 2009.

BRANGER J. et al. High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. **Sex Transm Dis.**, v. 36, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis** – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 52 p. ISBN 978-85-334-2445-6

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt->

br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-
pessoas-com-infeccoes>. Acesso em: 01/07/2019.

BRASIL. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil. **Boletim epidemiológico – Sífilis**. Ano V, Nº 1, Brasília, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>. Acesso em 13/11/2019. ISSN 2358-9450

BREBAN R. et al. Is there any evidence that syphilis epidemics cycle? **Lancet Infect Dis**. v. S8, n. 9, pp. 577-81, 2008.

BURCHELL A. N. et al. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. **BMC Infect Dis.**, v. 15, 2015.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevida - Survival analysis techniques. **Cad. Saúde Pública**, v.18, n.3, mai-jun, pp. 579-594. 2002.

CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T. **Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. 2005.

CASTRO R. et al. The men who have sex with men HIV care cascade in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. **MMWR Recomm Rep**, v. 64. pp. 1-138, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Syphilis – 2016 STD Surveillance Report. Atlanta. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats16/Syphilis.htm>. Acesso em 29.nov.2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Division of STD Prevention (DSTD). **CDC Call to Action: let's work together to stem the tide of rising syphilis in the United States**. 2017b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/syphiliscalltoactionapril2017.pdf>.>. Acesso em 29.nov.2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Sexually Transmitted Disease Surveillance**, 2018. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats18/default.htm> Acesso em 10/09/2019.

CHESSON H. W., DEE T.S., ARAL S. O. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. **Sex Transm Dis**, v. 30, n. 5, 2003.

CHOR D. Health inequalities in Brazil: race matters. **Cad Saude Publica**, v. 29, n. 7, 2013.

COHEN MS et al. AIDSCAP Malawi Research Group. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. **Lancet**, v. 28, n. 349, 1997.

COLLIS T.K.; CELUM C. L. The clinical manifestations and treatment of sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus positive men. **Clin Infect Dis.**, n.32, pp. 611-22, 2001.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevida aplicada**. São Paulo: Edgard Blücher. 2006.

COPE A. B. et al. Incident sexually transmitted infection as a biomarker for high risk sexual behaviour following diagnosis with acute HIV. **Sex Transm Dis**, v. 41, n. 7, 2014.

CORREA M. E. et al. High Prevalence of *Treponema pallidum* Infection in Brazilian Prisoners. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 97, n. 4, pp. 1078–1084, 2017. DOI:10.4269/ajtmh.17-0098.

COWAN S.A. et al. Stable incidence of HIV diagnoses among Danish MSM despite increased engagement in unsafe sex. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 61, n. 1, pp. 106-11, 2012.

CREPAZ N., HART T.A., MARKS G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior. **JAMA** 2004; 292:224–236

CUNHA C. B. et al. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and syphilis among men who have sex with men in Brazil. **BMC Public Health.**, v. 15, n. 686, 2015.

DE ALBUQUERQUE A. C. et al. Seroprevalence and factors associated with human immunodeficiency virus (HIV) and syphilis in inmates in the state of Pernambuco, Brazil. **Cien Saude Colet.**, v. 19, n. 7, pp. 2125-32, 2014.

DOMINGUES R. M. S. M. et al. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Rev Saúde Pública.** v. 47, n. 1, pp. 147-57, 2013.

DOUGLAS J. M. Penicillin Treatment of Syphilis. **JAMA**, v. 301, n. 7, pp. 769–771, 2009.

DRÜCKLER S et al. Chemsex Among Men Who Have Sex With Men. Sexually Transmitted Diseases, v. 45, n. 5, 2017.

EISINGER R. W., DIEFFENBACH C. W., FAUCI A. S. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. **JAMA**, v. 321, n. 5, 2019.

FAERSTEIN E et al. Race and perceived racism, education, and hypertension among Brazilian civil servants: the Pró-Saúde Study. **Rev Bras Epidemiol.** 2014;17 Suppl 2:81-7

FERNANDES F. R. et al. Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-sectional study. **Sex Transm Infect.**, v. 91, pp. 142-149, 2015.

FIUMARA J. N. Serological response to treatment of 128 patients with late latent syphilis. **Sex Transm Dis.**, n. 6, pp. 243–6, 1979.

FLEMING D.T., WASSERHEIT J.N. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. **Sex Transm Infect**, n.75, pp. 3-17, 1999.

GJESTLAND T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. **Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)**; v. 35, suppl 34, pp. 3-368, 1955.

GONZÁLEZ-BAEZA A. Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. **AIDS Patient Care STDS.**, v. 32, n. 3, 2018.

GOTTLIEB S. L.; LOW N.; NEWMAN L. M. Toward global prevention of sexually transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines. **Vaccine**, v. 32, pp. 1527–1535, 2014.

GOUVEA et al. Sífilis na gravidez. Relato de (des)caso. **Rev Flu Med.**, v. 36-77, n. (1-2), pp. 36-39, 2012.

GRASSLY N. C. et al. Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. **Nature**, v. 433, n. 7024, pp. 417-21, 2005.

GRAY RH et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. **Lancet**, v. 357, 2001.

HART G. J.; ELFORD J. Sexual risk behaviour of men who have sex with men: emerging patterns and new challenges. **Curr Opin Infect Dis.**, n. 23, pp. 39-44, 2010.

HAZRA A. et al. Increasing Syphilis Detection Among Patients Assigned Male at Birth Screened at a Boston Community Health Center Specializing in Sexual and Gender Minority Health, 2005-2015. **Sex Transm Dis**, v. 6, n. 6, 2019.

HOPKINS S. et al. The great pretender returns to Dublin, Ireland. **Sex Transm Infect.**, v. 77, n. 5, pp. 316-8, 2001.

INUNGU J.; MORSE A.; GORDON C. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, New Orleans, 1990-1997. **J Infect Dis.**, v. 178, n.4, p. 1229, 1998.

JANIER M. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 28, n. 12, pp. 1581-93, 2014. DOI: 10.1111/jdv.12734.

JARZEBOWSKI W. et al. Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. **Arch Intern Med.**, v. 172, n. 16, pp. 1237-43, 2012.

KARP G. et al. Syphilis and HIV co-infection. **Eur J Intern Med**, n.20, pp. 9-13, 2009.

KAUR G.; KAUR P. Syphilis testing in blood donors: an update. **Blood Transfus.**, v.13, n. 2, pp. 197-204, 2015. DOI: 10.2450/2014.0146-14.

KNAUTE D. F. et al. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. **Clin Infect Dis.**, v. 55, n. 12, pp.1615-22, 2012.

KOFOED K. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. **Sex Transm Dis.** v. 33, n. 3, pp. 143-8, 2006.

KOJIMA N. et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. **AIDS.**, v.30, n.14, pp. 2251-2, 2016.

KOSS C. A. et al. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. Sex Transm Dis., v.36, n. 7, pp. 401-5, 2009.

KOUYOS R. D. et al. Increases in condomless sex in the swiss HIV cohort study. **Open Forum Infect Dis**, n. 2, v. 77, 2015.

LI P. et al. Association between rectal douching and HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. **Sex Transm Infect.**, v. 95, n.6, pp.428-436, 2019. DOI: 10.1136/sextrans-2019-053964.

LIM et al. A Qualitative Study of HIV "Test-and-Treat" Experience Among Men Who Have Sex With Men in Malaysia. **AIDS Educ Prev.**, v. 31, n. 3, pp. 193-205, 2019.

LOHSE N. et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. **Ann Intern Med.** v. 146, n. 2, pp. 87- 95, 2007.

LUO W et al. Synthetic drug use and HIV infection among men who have sex with men in China: A sixteen-city, cross-sectional survey. **PLoS One.**, v. 13, n. 7, 2018.

LUZ P.M., VELOSO V.G., GRINSZTEJN B. The HIV epidemic in Latin America: accomplishments and challenges on treatment and prevention. **Curr Opin HIV AIDS**, v 14, n. 5, pp. 366-373, 2019.

LYNN W. A.; LIGHTMAN S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. **Lancet Infect Dis.**, n. 4, p. 456–66, 2004.

MARRA C. M., TANTALO L.C., SAHI S.K. et al. Reduced *Treponema pallidum* Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients With Syphilis. **J Infect Dis**, n. 213, pp. 1348–54, 2016.

MCCOY S.I.; ERON J.J.; KURUC J.D. et al. Sexually Transmitted Infections among Patients with Acute HIV in North Carolina. **Sex Transm Dis**, n. 36, pp. 372-4, 2009.

MERCER, C.H. et al. The health and well-being of men who have sex with men (MSM) in Britain: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). **BMC Public Health**, v. 16, 2016.

MERRITT H. H.; MOORE M. Acute syphilitic meningitis. **Medicine**, n.14, pp. 119-183, 1935.

NAYAK S.; ACHARJYA B. VDRL Test and its interpretation. **Indian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 1, pp. 3-8, 2012.

NELSON K.; WILLIAMS C. **Infectious Disease Epidemiology**. 3rd ed. Burlington, VT: Jones & Bartlett Learning; 2014.

NEWMAN L. et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. **PLoS One**, v. 10, n. 12, 2015.

NEWMAN L. M., BERMAN S. M. Epidemiology of STD disparities in African American communities. **Sex Transm Dis.**, v. 35. (12 Suppl), pp. S4-12, 2008.

NORKIN L. **Virology Molecular Biology and Parthenogenesis**. Amherst, Massachus. ASM Press, 2010.

NORRIS S.J.; COX D.L.; WEINSTOCK G.M. Biology of *Treponema pallidum*: correlation of functional activities with genome sequence data. **J Mol Microbiol Biotechnol.**, v. 3, pp. 37-62, 2001.

NOVAK R. M. et al. Risk Factors and Incidence of Syphilis in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Infected Persons: The HIV Outpatient Study, 1999 – 2015. **Clin Infect Dis**, v. 67, n. 11, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012**. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf?ua=1 (Acesso em 28/07/2018). ISBN: 978 92 4 150589 5.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Report on global sexually transmitted infection surveillance 2013**. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112922/1/9789241507400_eng.pdf?ua=1. Acesso em 28/07/2018. ISBN 978 92 4 150740 0.

PALACIOS R. et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, n. 44, v. 3, 2007.

PAO D. et al. Management issues in Syphilis. **Drugs**, v. 62, n. 10, pp. 1447-1461, 2002.

PARVEZ F. et al. Female sex workers incarcerated in New York city jails: prevalence of sexually transmitted infections and associated risk behaviors. **Sex Transm Infect.** v. 89, pp. 280–284, 2013.

PAVIA C., FOLDS J., BASEMAN J. Cell-mediated immunity during syphilis. A review. **Br. J. Vener. Dis.**, v. 54, 1978.

PETERMAN T. A. et al. Syphilis in the United States: on the rise? **Expert Rev Anti Infect Ther.**, v. 13, pp. 161–168, 2015.

PHIPPS W et al. Risk factors for repeat syphilis in men who have sex with men, San Francisco. **Sex Trans Dis.** v. 36, n. 9, 2009.

PHIPPS W. et al. Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. **AIDS Patient Care STDS.**, v. 19, n. 8, 2005.

QURESHI F.; JACQUES S. M.; REYES M. P. Placental histopathology in syphilis. **Hum Pathol.**, v. 24, n. 7, pp. 779-84, 1993.

RADOLF J. D. et al. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. **Nat Rev Microbiol.**, v. 14, n. 12, pp. 744–759. 2016.
DOI:10.1038/nrmicro.2016.141.

REKART M. L. et al. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? **Sex Transm Infect**, n. 0, pp. 1–5, 2017.

REVERBY S. M. **Examining Tuskegee: the infamous syphilis study and its legacy.** Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2009. ISBN: 978-0-8078-9867-3

REYNOLDS S.J., et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. **The Journal of Inf Dis.** v. 187, n. 10, 2003.

ROLFS R. T. et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. **N Engl J Med.**, v. 337, n. 5, pp. 307-14, 1997.

ROLFS R. T., JOESOEUF M. R., HENDERSHOT E. F., et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. **N Engl J Med**, n.337, pp.307–14, 1997.

ROMPALO A. M. et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. **Sex Transm Dis**, v. 28, n. 3, pp. 158-65, 2001.

RONN M. et al. Developing a conceptual framework of seroadaptive behaviors in HIV-diagnosed men who have sex with men. **J Infect Dis.**, n. 210, pp. S586-S593, 2014.

ROTHSCHILD B.M. History of Syphilis. **Clin Inf Dis.**, v. 40, pp.1454–63, 2005.
SADIQ S.T. et al. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. **Sex Transm Infect**, v.81, 2005.

SANDVIK A.; LIE A. K. Untreated syphilis - from Oslo to Tuskegee. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v. 136, n.23-24, pp. 2010-2016, 2016.

SAVALL R.; VALLS F.; CABRE M. Syphilis and HIV infection. **Genitourin Med.**, Ago. v. 67, n. 4, p. 353, 1991.

SCHULZ K. F. et al. Pregnancy loss, infant death, and suffering: legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa. **Genitourin Med.** v. 63, n. 5, pp. 320-5, 1987.

SELLATI T. J. et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. **J Infect Dis.**, v. 181, n. 1, pp. 283-93, 2000.

SEÑA A.C. et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 3, pp. 420-422, 2013.

SHEFFIELD J. S. et al. Placental histopathology of congenital syphilis. **Obstet Gynecol.**, v. 100, n. 1, pp. 126-33, 2002.

SOARES C. C. et al. HIV-1, HBV, HCV, HTLV, HPV-16/18, and *Treponema pallidum* infections in a sample of Brazilian men who have sex with men. **PLoS One.**, v.9, n 8, 2014.

STALL R et al. Association of co-occurring psychosocial health problems and increased vulnerability to HIV/AIDS among urban men who have sex with men. **Am J Public Health**, v. 93, n. 6, 2003.

STERNE J. A. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. **Lancet**, v.30; n. 366, pp. 378-84, 2005.

TAMPA M. et al. Brief History of Syphilis. **J Med Life.**, v. 7, n. 1, pp. 4–10, 2001.

TORRES C. Descendientes de africanos en la Region de las Américas y equidad em materia de salud. **Rev Panam Salud Publica**, v. 11, 2002.

TRAMONT E. C.; BOYAJIAN S. S. Learning from history: What the public health response to syphilis teaches us about HIV/AIDS. **J Contemp Health Law Policy.**, v. 26, n. 2, pp. 253-99, 2010.

TUDDENHAM S., SHAH M., GHANEM K. G. Syphilis and HIV: Is HAART at the heart of this epidemic? **Sex Transm Infec.**, v. 93, n. 5, 2017.

VOSBURGH et al. A review of the literature on event-level substance use and sexual risk behavior among men who have sex with men. **AIDS Behav.**, v.16, n. 6, pp. 1394-410, 2012.

WALD A., LINK K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2- seropositive persons: a meta-analysis. **The Journal of infectious diseases.** v.185, n. 1, pp. 45–52, 2002.

WARNER L. et al. Missed opportunities for congenital syphilis prevention in an urban southeastern hospital. **Sex Transm Dis.**, v. 28, n. 2, pp. 92-8, 2001.

WASSERHEIT J.N. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. **Sex Transm Dis.**, v. 29, pp. 61-77, 1992.

WILSEN W. P. H. et al. Diverging trends in incidence of HIV versus other sexually transmitted infections in HIV negative men who have sex with men (MSM) in Amsterdam. **AIDS.** 2019.

WONG W. et al. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. **Sex Transm Dis.**, v. 32, pp. 458-463, 2005.

ZETOLA N. M.; KLAUSNER J.D. Syphilis and HIV infection: an update. **Clin Infect Dis.** v.44, n. 9, pp. 1222-8, 2007.

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DE SÍFILIS E FATORES ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2016

Pesquisador: Beatriz Grinsztejn

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81789317.5.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.645.627

Apresentação do Projeto:

A sífilis, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é responsável por uma doença multissistêmica, transmitida sexualmente por meio do contato direto com lesões altamente infectantes. Continua a ser um desafio para a saúde pública pela sua crescente incidência em diversas partes do mundo e pela sua potencialidade de provocar doenças graves, principalmente quando transmitida de mãe para filho. Nas duas últimas décadas, a

sífilis reemergiu como um problema de saúde pública global. Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve, em 2012, 6 milhões de casos de sífilis em todo o mundo. Diversos estudos têm demonstrado um aumento no número de casos de sífilis nos últimos anos, em especial em populações específicas mais vulneráveis. O objetivo do presente estudo é identificar e analisar, de forma retrospectiva, a incidência e os

fatores associados à aquisição, de um ou mais episódios de sífilis entre indivíduos portadores do HIV, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia (INI-Fiocruz), município do Rio de Janeiro, entre 2000 e 2016. O método utilizado será o descritivo com componente analítico (análises uni e multivariada), a partir de informações coletadas em banco de dados já existente e complementadas com informações dos prontuários dos pacientes. Os métodos diagnósticos utilizados no INI são o teste não treponêmico Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) baseado na técnica de microaglutinação e o teste treponêmico *Treponema*

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 21.040-360

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.645.627

pallidum haemagglutination assay (TPHA), que mede a produção de anticorpos contra proteínas de superfície específicas do *T. pallidum*. Será determinada a incidência por sexo, faixa etária, escolaridade, orientação sexual, número de parceiros, uso de preservativo, outra infecção sexualmente transmissível (IST) prévia que não HIV e sífilis, e analisado o número de reinfecções pela sífilis, mediante valores negativos anteriores de VDRL e/ou elevações nos títulos com história de reexposição. Será analisada nos registros, a presença de sinal ou sintoma de IST no momento do diagnóstico de sífilis. Para a análise dos dados será utilizado o software estatístico livre R. A partir do presente estudo, espera-se determinar a frequência de sífilis na coorte, no período estudado, bem como possíveis fatores associados à soroconversão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar a incidência de sífilis para o período de 2000 a 2016 na coorte de pacientes infectados pelo HIV do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz).

Objetivo Secundário: Comparar a incidência de sífilis segundo variáveis do perfil do indivíduo e variáveis clínicas e do tratamento por ano de diagnóstico e Identificar os fatores de risco sócio-demográficos à ocorrência do primeiro evento de sífilis ao longo do acompanhamento dos indivíduos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador, não há riscos relacionados a execução do projeto, mas há risco de quebra de confidencialidade dos dados de prontuário dos pacientes. Este projeto tem como benefício o melhor conhecimento do perfil dos pacientes acompanhados no serviço, resultando em qualidade do atendimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante de base epidemiológica sobre casos de sífilis em populações portadoras do HIV.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão completos. As pendências apontadas no parecer 2.504.448 de 21/02/2018 foram atendidas, conforme documentos abaixo:

- justificativa_dispenza_tcle.pdf
- dissertacao_mestrado_marcos_davi_INI_mar18.doc

Recomendações:

Apesar das correções terem sido realizadas no projeto original, recomenda-se corrigir também junto à Plataforma Brasil, o cronograma e os riscos do projeto.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 2.645.627

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1045601.pdf	16/03/2018 10:54:03		Aceito
Outros	justificativa_dispensa_tcle.pdf	16/03/2018 10:53:45	Tânia Krstic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	dissertacao_mestrado_marcos_davi_INI_mar18.doc	15/03/2018 09:41:37	Tânia Krstic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	dissertacao_mestrado_marcos_davi_INI.doc	28/12/2017 13:45:45	Tânia Krstic	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinada.pdf	28/12/2017 13:44:55	Tânia Krstic	Aceito
Outros	termo_compromisso_responsabilidade.pdf	13/12/2017 14:20:12	Tânia Krstic	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PROJETO_INCIDENCIA_SIFILIS_HIV.pdf	01/12/2017 16:51:19	Beatriz Grinsztejn	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_INCIDENCIA_SIFILIS.pdf	01/12/2017 16:48:59	Beatriz Grinsztejn	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Maio de 2018

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br



APÊNDICE A - JUSTIFICATIVA PARA DISPENSA DO USO DO TCLE

Vimos por meio deste, solicitar à V. Sa. à dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao projeto de pesquisa “INCIDÊNCIA DE SÍFILIS E FATORES ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2016”, tendo em vista que este é um estudo observacional realizado com a coorte de pacientes infectados pelo HIV do INI/Fiocruz, constituindo-se um subestudo do projeto maior “Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no INI-FIOCRUZ”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (CAAE 0032.0.009.000-10). Neste, todos os pacientes participantes da coorte HIV já assinam Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quando da entrada no estudo.

Considerando que todos os dados que serão utilizados neste projeto já estão incluídos no banco do projeto maior, e não será realizada qualquer intervenção, sendo os pacientes cujas informações estão contidas no banco identificados por códigos numéricos e não pelo nome, espera-se que estas características dificultem eventual violação do sigilo dos mesmos. Haveria, contudo, potencial risco de quebra de sigilo dos dados em se tratando dos pacientes da amostra utilizada para validação, constituída por 10% do total de pacientes da casuística do estudo e a que o pesquisador necessitará ter acesso aos respectivos prontuários para fins de revisão.

Em todo caso, os pesquisadores que terão acesso aos bancos de dados assinarão termo de compromisso e responsabilidade visando a máxima proteção do sigilo dos dados dos pacientes.

Rio de Janeiro, 07 de março de 2018.

Marcos Davi Gomes de Sousa
Mestrando em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (INI/Fiocruz)

Sandra Wagner Cardoso
Orientadora



APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Marcos Davi Gomes de Sousa, pesquisador do projeto de pesquisa intitulado “Incidência de Sífilis e fatores associados em uma coorte de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na cidade do rio de janeiro entre os anos de 2000 e 2016”, comprometo manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, 28 de novembro de 2017.

Dr. Marcos Davi Gomes de Sousa
Mestrando em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.