

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
NÍVEL: MESTRADO



**ALEX MAURICIO GARCIA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE SÍFILIS LATENTE E FATORES ASSOCIADOS  
EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS EM UM  
HOSPITAL TERCIÁRIO EM RECIFE**

RECIFE

2017

**ALEX MAURICIO GARCIA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE SÍFILIS LATENTE E FATORES ASSOCIADOS  
EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS EM UM  
HOSPITAL TERCIÁRIO EM RECIFE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Lopes de Melo

Recife

2017

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S237p Santos, Alex Mauricio Garcia.  
Prevalência de sífilis latente e fatores associados em indivíduos vivendo com HIV/AIDS em um hospital terciário em Recife / Alex Mauricio Garcia Santos. – 2017.  
85 f.: il.: tab.; 30 cm.

Orientador: Paulo Sérgio Ramos de Araújo.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2017.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Sífilis. 2. AIDS. 3. Coinfecção. 4. Prevalência. I. Araújo, Paulo Sérgio Ramos de (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-322)

**ALEX MAURICIO GARCIA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE SÍFILIS LATENTE E FATORES ASSOCIADOS  
EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS EM UM  
HOSPITAL TERCIÁRIO EM RECIFE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Data de aprovação: 09/08/2017

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Bruno Severo Gomes

PPGCS-UFPE

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Emília Chagas Costa

PPGCS-UFPE

---

Prof. Dr. Kleodoaldo Oliveira de Lima

Hospital das Clínicas-UFPE

(Avaliador externo)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Dra. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Renato Guerino

CORPO DOCENTE

Prof <sup>ª</sup> . Ana Lúcia Coutinho Domingues	Prof. Hilton Justino de Oliveira
Prof <sup>ª</sup> , Ângela Luiza Branco Pinto Duarte	Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Prof. Ary Gomes Filho	Prof. José Ângelo Rizzo
Prof. Brivaldo Markman Filho	Prof <sup>ª</sup> . Lucila Maria Valente
Prof. Bruno Severo Gomes	Prof. Lucio Villar Rabelo Filho
Profa. Cláudia Diniz Lopes Marques	Prof. Marcelo Renato Guerino
Prof. Décio Medeiros Peixoto	Prof. Marcelo Tavares Viana
Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Prof. Paulo Sérgio Ramos de Araújo
Prof. Edgar Guimarães Victor	Prof <sup>ª</sup> . Patrícia Érika de Melo Marinho
Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto	Prof <sup>ª</sup> . Romualda Castro do Rêgo Barros
Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho	Prof. Sandro Gonçalves de Lima
Prof <sup>ª</sup> . Emília Chagas Costa	Prof <sup>ª</sup> . Simone Cristina Soares Brandão
Prof <sup>ª</sup> . Heloísa Ramos Lacerda de Melo	

Aos meus pais José Antônio Alves Santos e Maria Garcia da Silva pelo amor incondicional,

Ao meu amigo e orientador Paulo Sérgio pelo exemplo de humildade e presteza,

Aos meus colegas de turma pelo acolhimento e ajuda,

Aos meus amigos pela compreensão de diversas ausências.

## AGRADECIMENTOS

Difícil seria imaginar esse trabalho sem a ajuda de diversas pessoas ao meu redor.

Tudo começou com uma conversa informal enquanto esperávamos um check-in de hotel. Duas pessoas que acabavam de se conhecer. Um destino que seria mudado. Nessa ocasião conheci o orientador que me apoiaria durante toda essa jornada e que sem ele nada disso seria possível. Conversei diversas vezes com amigos da turma que relatavam as experiências com seus respectivos orientadores e, a cada conversa, um orgulho me completava, pois minha relação era, sobretudo, de amizade. Um amigo que transformou um sonho em realidade.

Aos meus pais pelo apoio incondicional. São e sempre serão meus referenciais. Hoje compreendo como é difícil educar, mas carrego a certeza que tudo valeu a pena.

Aos alunos da graduação e estudantes de iniciação científica que tanto me ajudaram nesses meses de pesquisa. Ana Emília Costa Araújo de Aquino, Maria Olivia Aureliano Ramos, Lucas Marinho Araújo e Celso Rodrigues de Lira, deixo aqui o meu muito obrigado e tenho a certeza que vocês serão vitoriosos nas suas jornadas. À doutoranda Patrícia Maria Sobral, por sua ajuda técnica no laboratório e por sempre motivar a buscar novos conhecimentos. Um exemplo de responsabilidade técnica e profissionalismo.

Ao médico coordenador do Programa de AIDS do estado de Pernambuco, Dr. François Figueiroa, que tanto me ajudou com a iniciação do trabalho.

Aos médicos assistentes do ambulatório de Infectologia, que ajudaram solicitando os exames e me acolhendo no serviço.

A Roque Almeida, exemplo de dedicação ao funcionalismo público e que me apoiou na coleta de dados na reta final do trabalho.

A todos que incentivaram e torceram pelo êxito desta etapa. O meu muito obrigado!

*Eu permito a todos serem como quiserem, e a mim como devo ser.*

(Chico Xavier).

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A sífilis é causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, tem transmissão sexual, vertical e transfusional resultando nas formas adquirida ou congênita da doença. Observou-se aumento da infecção a partir dos anos 70, particularmente entre homens que fazem sexo com homens e pessoas vivendo com HIV/AIDS. Atualmente, há cerca de 12 milhões de pessoas infectadas no mundo. Estudos sugerem que a sífilis se manifesta diferentemente em coinfectados HIV/*T. pallidum*. Contudo, os testes sorológicos e a resposta à terapia não diferem dos não infectados pelo HIV, entretanto a infecção é cofator para a transmissão deste vírus, justificando maior atenção de clínicos e investigadores. O objetivo do trabalho foi avaliar a prevalência de sífilis e fatores associados, como idade, sexo, quantificação de Carga Viral para HIV e Linfócitos T CD4+ entre pessoas vivendo com HIV/AIDS no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **MÉTODOS:** O estudo foi transversal, de caráter descritivo e analítico, com amostra não probabilística, por conveniência, selecionada de janeiro a maio de 2016 e constituída por 973 indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com HIV. O diagnóstico da sífilis foi realizado com o teste rápido treponêmico (teste qualitativo) e o VDRL (teste quantitativo) no soro. **RESULTADOS:** Dos 973 pacientes, 179 (18.4%) (95% CI, 16.1 – 20.9% ) foram reagentes para os dois testes, 84.8% dos indivíduos foram do sexo masculino, 50.9% dos pacientes tinham idade entre 36 e 50 anos, 47.8% dos indivíduos tiveram diagnóstico de HIV entre 10 e 20 anos e 40.3% usam terapia antirretroviral entre 10 e 20 anos. Poucos pacientes têm anotações para hepatites, mas ainda assim pode-se perceber que 20 pacientes tem hepatite B e 4 pacientes possuem hepatite C. Entretanto, não há associação entre titulações do VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ e Carga Viral para o HIV. **CONCLUSÕES:** O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estimou 734.000 pessoas vivendo com HIV em 2014 no Brasil, uma prevalência entre 0.4 e 0.7% da população, sendo a prevalência de sífilis entre elas de 5.3% a 8.8%. Se considerarmos que a titulação VDRL está baixa em fases muito precoces e tardias da doença, o resultado de 18.4% (Intervalo de Confiança de 95% [IC], 16.1 - 20.9%) de prevalência de sífilis em pacientes vivendo com HIV/AIDS está elevada para essa população, tornando urgente a adoção de novas medidas públicas mais eficazes e eficientes no intuito de erradicar essa patologia tão antiga e ainda muito negligenciada.

Palavras- chave: Sífilis. AIDS. Coinfecção. Prevalência.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Syphilis is caused by the spirochete *Treponema pallidum* and has sexual, transfusional and vertical transmission resulting in the acquired or congenital forms of the disease. Increased infection has been observed since the 1970s, particularly among men who have sex with men and people living with HIV/AIDS. There are currently about 12 million new infections worldwide. Studies suggest that syphilis manifests differently in co-infected HIV/T. *Pallidum*. However, serologic tests and response to therapy are no different from non-HIV infected, but infection is a co-factor for the transmission of this virus, justifying greater attention from clinicians and researchers. The objective of this study was to evaluate the prevalence of syphilis and associated factors, such as age, sex, HIV viral load and CD4 cells count among people living with HIV/AIDS at the Infectious and Parasitic Diseases Clinic of the Clinics Hospital of the Federal University of Pernambuco. **METHODS:** The research was a descriptive and analytical cross-sectional study, with a non-probabilistic sample, selected from January to May 2016 and consisted of 973 individuals older than 18 years, diagnosed with HIV. The syphilis diagnosis was performed with the rapid treponemal test (qualitative assay) and the VDRL (quantitative assay) in the serum. **RESULTS:** Of the 973 patients, 179 (18.4%) (95% CI, 16.1 – 20.9%) were reactants for the two tests, 84.8% were male, 50.9% of the patients were between 36 and 50 years old, 47.8% had a diagnosis of HIV between 10 and 20 years ago, as well as, 40.3% have been using antiretroviral therapy between 10 and 20 years. However, there is no association between VDRL titration and CD4 cells count and HIV viral load. **CONCLUSIONS:** The United Nations Joint Program on HIV/AIDS (UNAIDS) estimated 734,000 people living with HIV in 2014 in Brazil, a prevalence of between 0.4 and 0.7% of the population, with a prevalence of syphilis among them of 5.3 % - 8.8%. If we consider that VDRL is low in very early and late stages of the disease, the result of 18.4% (95% CI, 16.1 – 20.9% ) prevalence of syphilis in patients living with HIV-AIDS is high for that population, making it urgent to adopt new public measures more efficient and effective in order to eradicate this long-neglected pathology.

**Keywords:** Syphilis. AIDS. Coinfection. Prevalence

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Diagnóstico de sífilis iniciando com teste não treponêmico	24
<b>Figura 2</b> - Diagnóstico de sífilis iniciando com exame treponêmico seguido de teste não treponêmico para confirmação diagnóstica	25
<b>Figura 3</b> - Diagnóstico de sífilis iniciando com teste treponêmico (teste-rápido) seguido de teste não treponêmicos	26
<b>Quadro 1</b> - Terapia medicamentosa baseada em estágios da sífilis	28
<b>Figura 4</b> - Algoritmo do ES	32
<b>Figura 5</b> – Análise de Correspondência entre titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ recente	47
<b>Figura 6</b> – Correspondência Contagem de Linfócitos T CD4+ recente por titulações de VDRL	50
<b>Figura 7</b> – Análise de Correspondência entre títulos de VDRL e valores de PCR para HIV(Carga Viral) quantitativo inicial	51
<b>Figura 8</b> - Análise de PCR para HIV quantitativo inicial por titulações de VDRL	54
<b>Figura 9</b> – Análise de Correspondência entre titulação de VDRL e valor de PCR para HIV quantitativo recente	55
<b>Figura 10</b> – Análise de PCR quantitativo recente por titulação de VDRL	57

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Faixa etária, Sexo e Local de procedência de 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	39
<b>Tabela 2</b> – Tempo de diagnóstico de infecção por HIV, frequência de doenças oportunistas e tempo de início do tratamento dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	40
<b>Tabela 3</b> – Municípios de residência dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	40
<b>Tabela 4</b> – Ocupação profissional dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	41
<b>Tabela 5</b> – Contagem inicial e recente de linfócitos T CD4+ dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	42
<b>Tabela 6</b> – Primeiro e último resultado do PCR quantitativo para HIV dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	43
<b>Tabela 7</b> – Distribuição e agrupamento dos valores da titulação do VDRL dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	44
<b>Tabela 8</b> – Sorologia para Hepatite B e C dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	44
<b>Tabela 9</b> – Medidas descritivas para as variáveis quantitativas dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE	45
<b>Tabela 10</b> - Teste de correlação de Spearman entre contagem de linfócitos T CD4+ e titulação de VDRL	47
<b>Tabela 11</b> – Associação de contagem de linfócitos T CD4+ (recente) por titulações de VDRL por teste Qui-Quadrado de Independência	48
<b>Tabela 12</b> – Distribuição de contagem de linfócitos T CD4+ recente por titulações de VDRL	49
<b>Tabela 13</b> – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores de linfócitos T CD4+ recente por titulação de VDRL	49
<b>Tabela 14</b> – Comparação da média, DP e mediana das contagens de linfócitos T CD4+ recente entre as titulações de VDRL	50
<b>Tabela 15</b> - Teste de correlação de Spearman para os títulos de VDRL e valores de PCR HIV quantitativo	51

<b>Tabela 16</b> – Distribuição de PCR para HIV quantitativo inicial por titulação de VDRL	52
<b>Tabela 17</b> – Distribuição da titulação de VDRL por contagem de PCR quantitativo para HIV	53
<b>Tabela 18</b> – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores do PCR HIV quantitativo inicial por titulação de VDRL	53
<b>Tabela 19</b> – Comparação da média, desvio padrão e mediana dos valores do PCR para HIV quantitativo inicial entre as titulações de VDRL	54
<b>Tabela 20</b> – Distribuição de valores de PCR para HIV quantitativo recente por titulação de VDRL	55
<b>Tabela 21</b> – Distribuição das titulações de VDRL por contagem de PCR para HIV quantitativo recente	56
<b>Tabela 22</b> – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores do PCR para HIV quantitativo recente por titulação de VDRL	56
<b>Tabela 23</b> – Comparação da média, desvio padrão e mediana dos valores de PCR quantitativo para HIV recente entre as titulações de VDRL	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DPP	Dual path platform (Plataforma de Caminho Duplo)
ECDC	European Centre For Disease Preventions and Control (Centro Europeu para Controle e Prevenção de Doenças)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imunossorvente Ligado a Enzima)
FTA-BS	Fluorescent Treponal Antibody Absorption (Teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescente)
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IST	Infection Sexuellement Transmissible (Infecções transmissíveis sexualmente)
MS	Ministério da Saúde
PCP	Pneumocistose
PPJ	Pneumonia por <i>Pneumocistis jirovecii</i>
PVHA	Paciente vivendo com HIV-AIDS
RMR	Região Metropolitana do Recife
RPR	Rapid Test Reagin (Reagina Plasmática Rápida)
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
TRUST	Toluidine Red Unheated Serum Test (Prova de Toluidina Vermelha em soro não aquecido)
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USR	Unheated Serum Reagin (Reatividade de Soro em Calor)
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory (Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas)
WHO	World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b>	16
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	18
<b>2.1</b>	<b>Introdução</b>	18
<b>2.2</b>	<b>Histórico</b>	18
<b>2.3</b>	<b>Agente etiológico</b>	19
<b>2.4</b>	<b>Epidemiologia da sífilis</b>	19
<b>2.5</b>	<b>Testes sorológicos</b>	20
<b>2.5.1</b>	<b><i>Exames diretos</i></b>	20
2.5.1.1	Exame em microscopia de campo escuro	20
2.5.1.2	Pesquisa direta com material corado	21
<b>2.5.2</b>	<b><i>Testes Imunológicos</i></b>	21
2.5.2.1	Testes não treponêmicos	21
2.5.2.2	Testes treponêmicos	22
<b>2.6</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	23
<b>2.7</b>	<b>Diagnóstico</b>	24
<b>2.8</b>	<b>Tratamento</b>	27
<b>2.9</b>	<b>Justificativa</b>	28
<b>2.10</b>	<b>Objetivos</b>	29
<b>2.10.1</b>	<b><i>Objetivo Geral</i></b>	29
<b>2.10.2</b>	<b><i>Objetivos Específicos</i></b>	29
<b>2.11</b>	<b>Hipótese</b>	30
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	31
<b>3.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	31
<b>3.2</b>	<b>Local do Estudo</b>	32
<b>3.3</b>	<b>População do estudo</b>	33
<b>3.3.1</b>	<b><i>Critérios de inclusão</i></b>	33
<b>3.3.2</b>	<b><i>Critérios de exclusão</i></b>	33
<b>3.4</b>	<b>Definição do tamanho da amostra</b>	33
<b>3.5</b>	<b>Definição e categorização das variáveis</b>	33
<b>3.6</b>	<b>Análise estatística</b>	36
<b>3.7</b>	<b>Aspectos éticos</b>	38

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	39
<b>4.1</b>	<b>Características biológicas e sociodemográficas</b>	39
<b>4.2</b>	<b>Características Laboratoriais</b>	42
<b>4.3</b>	<b>Prevalência de Sífilis em pacientes com AIDS</b>	46
<b>4.4</b>	<b>Fatores Associados à titulação de VDRL e contagem de Linfócitos T CD4+</b>	46
<b>4.4.1</b>	<i>Titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ recente</i>	46
<b>4.4.2</b>	<i>Titulação de Vdrl e Pcr Hiv Quantitativo</i>	50
4.4.2.1	PCR quantitativo para HIV inicial	51
4.4.2.2	Valores de PCR para HIV quantitativo recente e titulação de VDRL	54
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	58
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	62
	<b>REFERÊNCIAS</b>	63
	<b>APENDICE A – ARTIGO ORIGINAL</b>	67
	<b>ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA</b>	79
	<b>ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS</b>	80
	<b>ANEXO C – PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	82
	<b>ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	85

## 1 APRESENTAÇÃO

É orientado pelo Ministério da Saúde do Brasil que todos os pacientes com diagnóstico laboratorial de infecção por HIV devem também ser testados para hepatite B, hepatite C e sífilis com testes rápidos fornecidos pelo próprio governo, compondo um *screening* inicial que deve ser feito antes da primeira consulta com a equipe do Serviço de Atendimento Especializado (SAE), referência de tratamento para as patologias em questão.

Seguindo essa prática, os serviços possuem um banco de dados com informações importantes a respeito do status sorológico dos pacientes e os profissionais de saúde podem intervir na promoção e praticar a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e complicações oriundas delas.

O interesse pelo tema de coinfeção HIV/Sífilis iniciou-se na prática profissional em ambulatório de infectologia, no qual se observou que pacientes atendidos em serviços de referência para HIV/AIDS estavam com frequência sendo diagnosticados com sífilis. Os pacientes com diagnósticos recentes de infecção por HIV e aqueles com infecção antiga apresentavam exames com provas laboratoriais reagentes para sífilis com uma maior frequência do que o esperado.

Após a busca de dados na literatura, foi possível observar os dados epidemiológicos de diversas regiões do globo, entretanto ainda há poucas informações em nível nacional, com lacunas maiores em nível regional.

Esse aumento de incidência e prevalência vem sendo descrito por pesquisadores em diversos países como França, Dinamarca, Irlanda, Alemanha, Reino Unido e Suécia, sobretudo em homossexuais masculinos (JAKOPANECEC et al., 2010). Após anos de declínio, muitos centros urbanos evidenciaram o ressurgimento de casos de sífilis, tanto na América do Norte, como Europa, Austrália e Ásia (BURCHELL et al., 2015).

A incidência de sífilis aumenta especialmente em pacientes com alto risco de contrair HIV (MERINS; HAHN, 2015).

Esta pesquisa visa o estudo da prevalência de sífilis latente e fatores associados em indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos em ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco em Recife, tendo como pressuposto que a prevalência de coinfeção HIV/Sífilis é estatisticamente semelhante à encontrada na literatura.

Como objetivos específicos, decidiu-se estudar características biológicas individuais em pacientes diagnosticados com sífilis latente como idade e sexo, avaliar a presença de sífilis latente através das reações de VDRL e Teste Rápido Treponêmico em soro, avaliar contagem

de Linfócitos T CD4+ e Carga Viral de HIV (PCR quantitativo) dos pacientes envolvidos no estudo e estabelecer associação entre a titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ e Carga Viral de HIV, tanto nos primeiros exames colhidos no momento do diagnóstico da infecção por HIV quanto os exames mais recentes, tempo de diagnóstico de infecção por HIV, tempo de uso de terapia antirretroviral e de marcadores sorológicos de hepatite B e C.

O plano de trabalho faz parte do projeto “Validação de técnicas moleculares para diagnóstico e subtipagem do *Treponema pallidum* no líquido cefalorraquidiano e caracterização da resposta imune no sistema nervoso central de coinfectados HIV-AIDS/Sífilis”, conduzido por Patrícia Sobral, aluna de doutorado da FIOCRUZ Pernambuco, submetido à apreciação e autorização do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães – FIOCRUZ, sobre o CAEE 37336814.3.0000.5190.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Introdução

Sífilis é uma doença infecciosa crônica, sistêmica, causada pela transmissão vertical ou sexual da bactéria *Treponema pallidum* (JIN, 2016). A doença foi denominada de lues venérea, doença gálica, francesa, italiana, espanhola, alemã e polonesa entre outras, mas atualmente é, mundialmente, conhecida como sífilis (GARCIA et al., 2009).

Em relação à via de contágio, a patologia é classificada como adquirida ou congênita. A forma adquirida, usualmente por via sexual, é dividida em precoce e latente. A forma precoce se subdivide em primária, secundária e a latente precoce. Há uma discordância entre dois grandes órgãos mundiais em relação ao conceito de sífilis precoce. O European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) define como precoce a patologia adquirida com menos de um ano. Em contrapartida, a Organização Mundial de Saúde (OMS) determina o prazo de até dois anos. A forma clínica latente se subdivide em latente tardia e terciária, seja na forma granulomatosa, cardiovascular ou neurosífilis (JANIER et al., 2014).

Apesar de ser uma doença antiga, ainda constitui um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que 12 milhões de pessoas ao redor do globo estejam infectadas, nas quais dois terços estão na África subsaariana e no sul ou sudeste da Ásia (SHIMELIS et al., 2015). A Organização Mundial de Saúde estima que ocorrem cerca de 937.000 novos casos de sífilis por ano (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SÍFILIS, 2015a).

Há uma associação significativa entre infecção por sífilis e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A primeira aumenta o risco de transmissão da segunda na razão de 2.3 a 8.6 (7-9). Uma revisão recente conduzida em vários países demonstrou uma prevalência de 9.5% de sífilis em adultos vivendo com HIV/AIDS (SEÑA et al., 2015).

Testes sorológicos são os mais importantes meios para o diagnóstico laboratorial e o monitoramento da resposta após tratamento. Em pacientes coinfectados com o HIV, respostas sorológicas atípicas já foram reportadas, apesar de não comprometerem o tratamento com as medicações usuais, como as penicilinas (KNAUTE et al., 2012).

### 2.2 Histórico

Duas teorias foram elaboradas para explicar a origem da sífilis. Na primeira, chamada de colombiana, a sífilis seria endêmica no Novo Mundo e teria sido introduzida na Europa

pelos marinheiros espanhóis que participaram da descoberta da América. Outra teoria relatava que a sífilis seria proveniente de mutações adquiridas por espécies de *Treponemas* endêmicos no continente africano (AVELLEIRA et al., 2006).

O termo sífilis originou-se de um poema escrito em 1530 pelo médico e poeta Girolamo Fracastoro em seu livro intitulado *Syphilis Sive Morbus Gallicus* (“*A sífilis ou mal gálico*”). Ele conta a história de Syphilus, um pastor que amaldiçoou o deus Apolo e foi punido com a doença sífilis. Em 1546, o próprio Fracastoro levantou a hipótese de que a doença fosse transmitida na relação sexual por pequenas sementes que chamou de “*seminaria contagionum*” (BRASIL, 2010).

O agente etiológico da sífilis, a espiroqueta *Treponema pallidum*, assim denominada devido à dificuldade de se corar com as técnicas existentes na época, foi descoberto em 1905 por Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffmann na Alemanha. Em 1907, Wassermann desenvolveu o primeiro exame sorológico efetivo para a detecção da sífilis (MAGALHÃES et al., 2011).

### 2.3 Agente etiológico

O agente etiológico da sífilis, *T. pallidum* subespécie *pallidum*, é uma bactéria patogênica que pertence à ordem *Spirochaetales* da família *Treponemataceae*, a qual inclui três gêneros que transmitem doença ao homem: *Treponema*, *Leptospira* e *Borrelia* (FERREIRA et al., 2013).

Tal como as outras espiroquetas, *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* caracteriza-se por apresentar morfologia helicoidal com o corpo celular em forma de onda ou de saca-rolhas. Devido às suas dimensões pequenas situa-se além do poder de resolução do microscópio óptico, sendo apenas observável por microscopia de fundo escuro ou por microscopia eletrônica. É um microrganismo fastidioso de cultura difícil. Até hoje não foi possível cultivar continuamente nenhuma das suas estirpes em meios de cultura artificiais, sendo, geralmente, propagado “in vivo” por inoculação em modelo animal de laboratório. (CASTRO et al., 2004).

### 2.4 Epidemiologia da sífilis

Estima-se que, mundialmente, há uma incidência de 10,6 milhões de novos casos de sífilis por ano (TUDDENHAM et al., 2015).

Após anos de controle, muitos centros urbanos estão relatando um ressurgimento da patologia, principalmente na América do Norte, Europa, Austrália e Ásia (PATHELA et al., 2015).

Estudo retrospectivo realizado em hospital português no ano de 2013 revelou que de 8.637 testes treponêmicos, 484 positivaram (LOPES et al., 2016). Países como França, Dinamarca, Irlanda, Alemanha, Reino Unido, Suécia e Holanda reforçam o aumento de casos em homens quem fazem sexo com homens, com a maior proporção na coinfeção com o HIV (JAKOPANEC et al., 2010). Comparando-se com a população masculina geral, a incidência de novos casos de sífilis foi 300 vezes maior entre os portadores do HIV (BURCHELL et al., 2015).

No momento do diagnóstico da infecção por HIV, 20.3% dos indivíduos também apresentam infecção por sífilis e a incidência de sífilis durante o acompanhamento da AIDS é de 6.7%, segundo dados de uma pesquisa alemã. (SPORNRAFT-RAGALLER et al., 2014).

Um estudo na Etiópia de coinfeção HIV e sífilis demonstrou uma prevalência de 7.3%, sendo significativamente maior nos pacientes já em uso de terapia antirretroviral (OR: 2.2) (SHIMELIS et al., 2015). Um estudo conduzido em Istambul (Turquia) revelou que 12.9% dos pacientes-vivendo com HIV/AIDS têm teste treponêmico positivo, sendo todos do sexo masculino (AYDIN et al., 2015).

## **2.5 Testes sorológicos**

Para o diagnóstico laboratorial da sífilis e monitoramento da resposta ao tratamento, os testes sorológicos se mostram muito importantes. São classificados em exames diretos e testes imunológicos.

### **2.5.1 Exames diretos**

#### **2.5.1.1 Exame em microscopia de campo escuro**

A pesquisa do *T. pallidum* por microscopia de campo escuro pode ser realizada tanto nas lesões primárias como nas lesões secundárias da sífilis, em adultos ou em crianças. A amostra utilizada é o exsudato seroso das lesões ativas. O material deve ser analisado imediatamente após a coleta da amostra, sendo levado ao microscópio com condensador de campo escuro, o que permite a visualização de *T. pallidum* vivo e apresentando mobilidade

(BRASIL, 2016). Esse exame não é útil na fase latente, pois o paciente deve apresentar lesões ativas.

#### 2.5.1.2 Pesquisa direta com material corado

Todas as técnicas de microscopia utilizando materiais corados apresentam sensibilidades inferiores à microscopia de campo escuro. A amostra para esse exame deve ser coletada da mesma maneira que a amostra para o exame direto a fresco por microscopia de campo escuro. Os métodos disponíveis são: Método de Burri, o qual utiliza tinta da China, método de Levaduti, utilizando a prata, método Fontana-Tribondeau, que faz uso de nitrato de prata e método de coloração de Giemsa, o qual cora palidamente (BRASIL, 2016).

### 2.5.2 Testes Imunológicos

Embora o tempo para o surgimento dos anticorpos antitreponêmicos possa variar de indivíduo para indivíduo, na maioria dos casos eles poderão ser detectados a partir de dez dias do aparecimento da lesão primária. (BRASIL, 2016). Existem dois tipos de testes imunológicos para sífilis: os não treponêmicos e os treponêmicos.

#### 2.5.2.1 Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardioplipina, que não são específicos para os antígenos do *T. pallidum*, podendo ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo fornece a informação sobre a presença, ou não, de anticorpos na amostra testada. Por outro lado, o teste quantitativo permite estimar a quantidade desses anticorpos presentes, mediante a diluição seriada da amostra. Essa informação quantitativa é de fundamental importância para o acompanhamento da resposta ao tratamento, visto que, quando o tratamento é bem sucedido, os títulos dos exames quantitativos deverão diminuir. Por isso, sempre que possível, é muito importante que, após teste não treponêmico qualitativo com resultado reagente, seja também realizada a testagem quantitativa na sequência.

Existem quatro tipos de testes não treponêmicos que utilizam a metodologia de floculação. O VDRL (do inglês Venereal Disease Research Laboratory) baseia-se no uso de uma suspensão antigênica composta por uma solução alcoólica contendo cardioplipina, colesterol e lecitina purificada e utiliza soro inativado como amostra. O RPR (do inglês,

Rapid Test Reagin), o USR (do inglês Unheated Serum Reagin) e o TRUST (do inglês Tolidine Red Unheated Serum Test ) são modificações do VDRL que visam aumentar a estabilidade da suspensão antigênica, possibilitar a utilização de plasma (RPR e TRUST) e permitir a leitura do resultado a olho nu (RPR e TRUST) (BRASIL, 2016).

#### 2.5.2.2 Testes treponêmicos

Os testes treponêmicos utilizam lisados completos de *T. pallidum* ou antígenos treponêmicos recombinantes e detectam anticorpos específicos contra componentes celulares (antígenos) dos treponemas. Apresentam resultados reagentes em menor espaço de tempo do que os testes não treponêmicos, sendo comum na sífilis primária resultados reagentes em um teste treponêmico e não reagentes em um não treponêmico. Também são úteis nos casos em que os testes não treponêmicos apresentam pouca sensibilidade, como, por exemplo, na sífilis latente tardia. Em aproximadamente 85% dos casos, os testes treponêmicos permanecem reagentes durante toda a vida nas pessoas que contraem sífilis , independentemente de tratamento. Dessa forma, não são úteis para o monitoramento da resposta à terapia (BRASIL, 2016).

- a) **Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção – FTA-Abs:** é o primeiro teste a apresentar resultado reagente após a infecção pelo *T. pallidum*. Esse teste requer microscópio de fluorescência, reagentes de boa qualidade e profissionais capacitados em microscopia de fluorescência. Considerado um teste com boa especificidade (BRASIL, 2016);
- b) **Ensaio imunossorvente ligado à enzima – ELISA:** os testes imunoenzimáticos utilizam suportes sensibilizados com antígenos totais ou componentes antigênicos sintéticos de *T. pallidum*. Quando anticorpos anti-*T. pallidum* estão presentes nas amostras, eles se ligarão aos antígenos . Em seguida , é adicionado um conjugado composto por IgG de cabra biotinizada anti -humana marcada com estreptavidina - peroxidase, formando um complexo antígeno - anticorpo-conjugado. Para a detecção desse complexo, é adicionado um substrato que resulta no surgimento de cor . A reação é revelada em um espectrofotômetro. A quantidade de anticorpos presentes nas amostras é diretamente proporcional à intensidade de cor na reação, ou seja, quanto mais anticorpos estiverem presentes na amostra , maior será a intensidade da cor na placa (BRASIL, 2016);

- c) **Testes rápidos treponêmicos:** são testes nos quais a execução, leitura e interpretação do resultado ocorrem em , no máximo , 30 minutos, sem a necessidade de estrutura laboratorial. Podem ser realizados com amostras de sangue total obtidas por punção digital ou punção venosa, amostras de soro ou plasma . Utilizam os princípios metodológicos de imunocromatografia de fluxo lateral ou de imunocromatograma e m plataforma de duplo percurso (DPP) (do inglês *dual path platform*). Esses testes utilizam antígenos do *T. pallidum* e um conjugado composto por antígenos recombinantes de *T. pallidum* que são ligados a um agente revelador . No dispositivo de teste existe uma região denominada de T (Teste), que corresponde à área de teste na qual estão fixados os antígenos do *T. pallidum*, e outra região denominada de C (Controle), que é a região de controle da reação. Quando anticorpos anti-*T. pallidum* estão presentes na amostra, eles se ligarão ao conjugado de proteína e migrarão cromatograficamente até a região de “Teste” , onde se ligarão . Conseqüentemente, haverá a formação do complexo antígeno-anticorpo-conjugado que será revelado pelo aparecimento de uma linha colorida na região de “Teste” . Todos os testes possuem a região de controle interno da reação, na qual também surge uma linha colorida . O surgimento dessa linha valida o teste . Desse modo, um teste é considerado reagente quando são visualizadas as linhas de “Teste” e de “Controle” da reação. A presença apenas da linha de controle indica resultado não reagente . A ausência da linha de “Controle”, mesmo se houver cor na linha de “Teste”, indica que a reação não ocorreu adequadamente e, portanto, o teste é inválido (BRASIL, 2016);
- d) ***T. pallidum* Haemagglutination test (TPHA – Teste de hemaglutinação para *T. pallidum*), Micro-Haemagglutination Assay for *T. pallidum* (MHA-TP – Microhemaglutinação para *T. pallidum*):** são testes que usam antígenos recombinantes treponêmicos e detectam tanto IgM quanto IgG (JANIER et al., 2014).

## 2.6 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são dependentes do estágio ao qual a patologia se encontra:

- a) Sífilis primária: uma úlcera (cancro), comumente com linfadenopatia regional, superficial, única e indolor (JANIER et al., 2014);
- b) Sífilis secundária: envolvimento multisistêmico devido à bacteremia. Lesões mucocutâneas estão presentes em 90% dos casos. Febre, hepatite,

esplenomegalia, artrite e glomerulonefrite podem ser encontradas (JANIER et al., 2014);

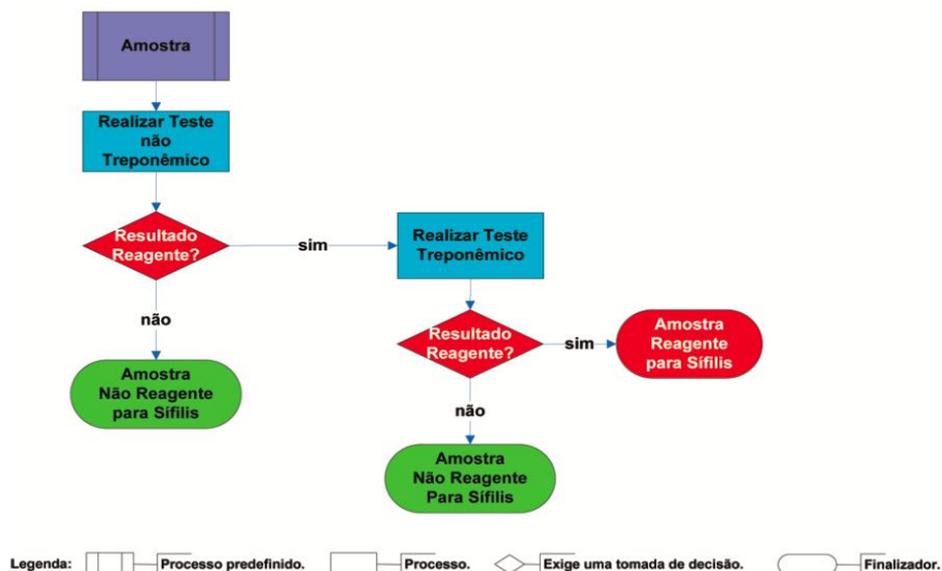
- c) Sífilis latente: pacientes sem manifestações clínicas, mas com sorologia positiva (LONGO et al., 2013);
- d) Sífilis terciária: incluem neurosífilis, sífilis cardiovascular e gomas:
- Neurosífilis: representa um *continuum*, com doença assintomática logo após a infecção potencialmente progredindo para paresia geral e *tabes dorsales*;
  - Sífilis cardiovascular: a endarterite obliterante dos vasos da *vasa vasorum* responsáveis pelo suprimento sanguíneo dos grandes vasos resulta em aortite, regurgitação aórtica, aneurismas saculares e estenose do óstio coronariano;
  - Gomas: lesões solitárias que mostram inflamação granulomatosa com necrose central. Os locais mais comuns são pele e o sistema esquelético (LONGO et al., 2013).

## 2.7 Diagnóstico

O diagnóstico de sífilis no Brasil segue recomendações do Ministério da Saúde publicadas em 2016 com base em três fluxogramas, englobando as realidades possíveis de cada local (BRASIL, 2016).

**Figura 1** - Diagnóstico de sífilis iniciando com teste não treponêmico.

**Fluxograma 1 – Teste de triagem não treponêmico confirmado por teste treponêmico**

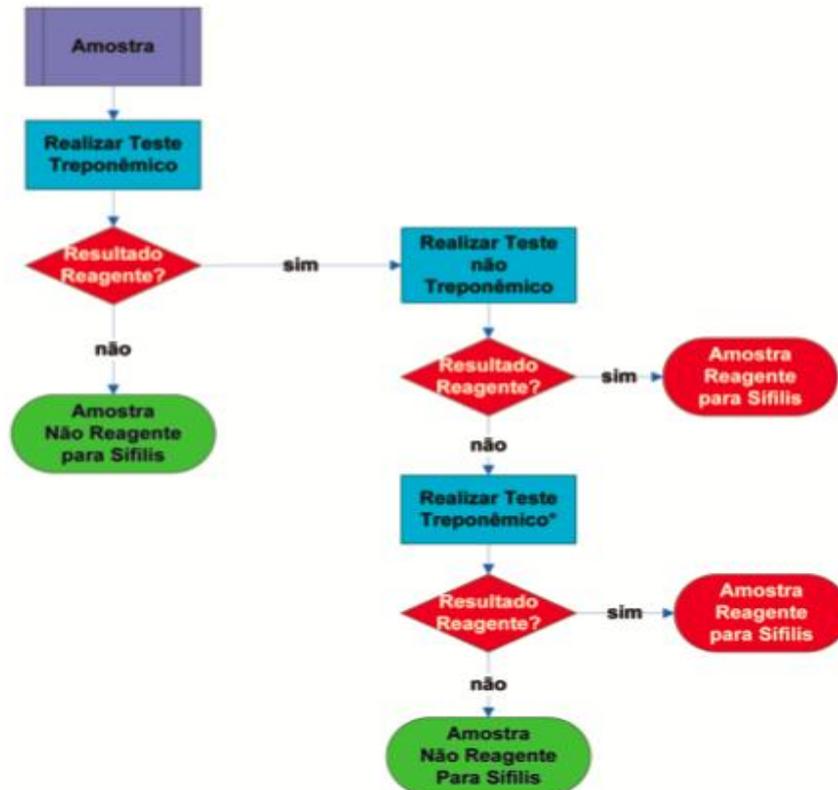


Fonte: Brasil (2016)

O fluxograma 1 é recomendado para instituições que possuam laboratório com capacidade técnica para tal execução e que consigam dar um diagnóstico rápido.

**Figura 2** - Diagnóstico de sífilis iniciando com exame treponêmico seguido de teste não treponêmico para confirmação diagnóstica.

**Fluxograma 2 – Diagnóstico laboratorial reverso de sífilis baseado em testes imunológicos automatizados**



- Teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado

Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

Fonte: Brasil (2016)

O Ministério da Saúde indica esse fluxograma para serviços que também dispõem de infraestrutura laboratorial com automação e que tenham a liberação rápida dos resultados, além de processar um grande volume de amostras diariamente.

Esse fluxograma inicia com uma abordagem inversa ao fluxograma 1, no qual se inicia o diagnóstico com um teste não-treponêmico. Além disso, caso o teste não treponêmico seja não reagente, preconiza-se a realização de um segundo teste treponêmico, com metodologia diferente do primeiro realizado. Todos os testes devem ser realizados em uma mesma amostra.

Em casos de teste não treponêmicos não reagente com os testes treponêmicos

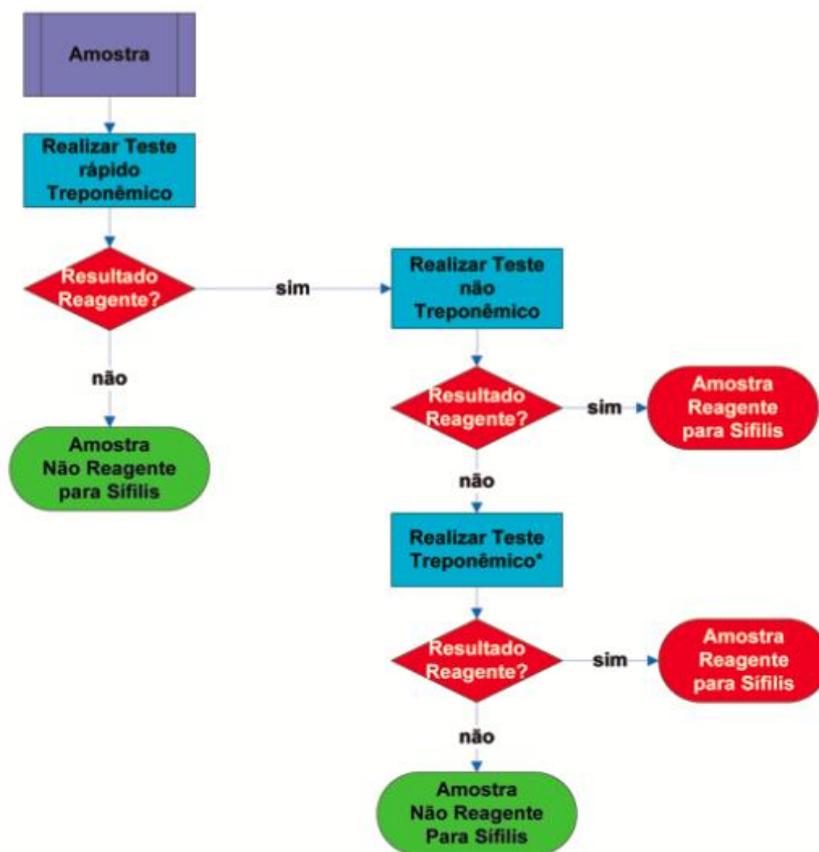
reagentes, deve-se considerar as seguintes possibilidades:

- 1) O teste não treponêmicos não foi capaz de detectar os anticorpos da amostra, ocorrendo, por exemplo, em infecção muito recente;
- 2) Trata-se de cicatriz sorológica pós-tratamento;
- 3) Efeito falso-negativo (Efeito Prozona).

Nesse caso, a testagem após 30 dias permitirá a conclusão diagnóstica.

**Figura 3-** Diagnóstico de sífilis iniciando com teste treponêmico (teste-rápido) seguido de teste não treponêmicos.

**Fluxograma 3 – Diagnóstico da sífilis com utilização de testes rápidos treponêmicos**



- Teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado

Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

Fonte: Brasil (2016)

Esse fluxograma inicia a triagem com um teste rápido treponêmico, sendo atualmente a forma mais rápida e eficaz para o diagnóstico da patologia. Há testes rápidos preconizados e

distribuídos pelos próprios órgãos governamentais, facilitando ainda mais as triagens. O Fluxograma 3 é utilizado nas seguintes situações:

- a) Localidades e serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial e /ou regiões de difícil acesso;
- b) Programa do Ministério da Saúde (MS), tais como Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório na Rua, entre outros programas;
- c) Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA);
- d) Laboratórios que realizam pequenas rotinas (rotinas de até cinco amostras diárias para o diagnóstico da sífilis);
- e) Populações flutuantes;
- f) População indígena;
- g) Pessoas atendidas em pronto-socorros;
- h) Pessoas atendidas em unidades básicas de saúde;
- i) Pessoas vivendo com HIV/AIDS;
- j) Pessoas em situação de violência sexual, como prevenção das IST/AIDS;
- k) Pessoas com diagnóstico de hepatites virais;
- l) Gestantes e parcerias sexuais em unidades básicas de saúde, principalmente no âmbito da Rede Cegonha;
- m) Gestantes no momento da internação para o parto nas maternidades;
- n) Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional;
- o) Parcerias sexuais de pessoas com diagnóstico de sífilis;
- p) Outras situações especiais a serem definidas pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais/Secretaria de Vigilância em Saúde /Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS) para ampliação do diagnóstico da sífilis.

## **2.8 Tratamento**

O tratamento da sífilis é baseado no estágio da infecção e se há evidência de acometimento do sistema nervoso central.

**Quadro 1** - Terapia medicamentosa baseada em estágios da sífilis.

Estágio da sífilis	Terapia principal	Grau de evidência	Terapia alternativa	Grau de evidência	Acompanhamento
Sífilis precoce (primária e secundária)	Penicilina benzatina 2,4 milhões de ui intramuscular, em dose única	A	Doxiciclina 100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias	B	Exame físico e testes sorológicos com 6 meses e 12 meses
			Ceftriaxona 1-2 g por dia, intra-muscular ou endovenoso, por 10-14 dias	B	
			Tetraciclina 100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias	B	
			Azitromicina, 2g, em dose única, via oral.	A	
Sífilis latente precoce	Penicilina benzatina 2,4 milhões de ui intramuscular, em dose única	A	Doxiciclina 100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 28 dias	C	Testes não treponêmicos em 6, 12 e 24 meses.
Sífilis latente tardia	Penicilina benzatina 2,4 milhões de ui intramuscular, em uma dose semanal, por três semanas	C		Tetraciclina 100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias	
Sífilis terciária (excetuando neurosífilis)	Penicilina benzatina 2,4 milhões de ui intramuscular, em uma dose semanal, por três semanas	C	Penicilina procaína 2,4 milhões de unidade por dia, intra-muscular mais probenecida 500mg, via oral, 4 vezes por dia, por 10-14 dias.	C	
Neurosífilis	Penicilina G cristalina 18-24 milhões de unidades por dia, endovenoso, a cada 4 horas ou em infusão contínua, por 14 dias	C	Ceftriaxona 2g por dia, intra-muscular ou endovenoso, por 10-14 dias.	C	Repetir coleta do LCR a cada 6 meses, até contagem de células normalizar.
Pacientes coinfectados com HIV	Seguir mesmas recomendações para pacientes não coinfectados	C			
	Penicilina benzatina 2,4 milhões de ui intramuscular, em uma dose semanal, por três semanas	C			

Fonte: Adaptado de Clement et al. (2014)

## 2.9 Justificativa

Seguindo protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde para atendimento de

pacientes convivendo com HIV/AIDS, faz-se necessária a solicitação de sorologia para sífilis no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV e no seguimento ambulatorial.

Essa população requer atenção especial, tal qual a gestante, para evitar futuras complicações, pois é uma patologia que, quando não tratada, ocasiona lesões permanentes e até mesmo o óbito.

Na prática clínica diária, observou-se o aumento de incidência de pacientes coinfectados com sífilis e HIV no primeiro atendimento, e, além disso, pacientes que já fazem tratamento para HIV e são orientados quanto ao uso de preservativo também estão revelando novos exames sorológicos positivos para sífilis.

Em pesquisa a bancos de artigos científicos é possível notar diversas publicações nos últimos cinco anos, evidenciando esse aumento de casos de sífilis. Países europeus e asiáticos são os mais frequentes nessa temática.

Partindo para uma realidade local, principalmente no nordeste brasileiro, há uma carência ainda maior de publicações da coinfeção sífilis/HIV e, infelizmente, ainda não há um controle efetivo da disseminação do HIV, demonstrado pela taxa de novos pacientes que adentram os Serviços de Atendimento Especializado (SAE) em HIV/AIDS.

A busca do conhecimento da realidade local justifica-se pela necessidade de se conhecer a prevalência dessa coinfeção e alertar gestores para a importância da prevenção e controle dessas patologias, realocando recursos e investindo na promoção à saúde.

## **2.10 Objetivos**

### ***2.10.1 Objetivo Geral***

Avaliar a prevalência de sífilis latente e fatores associados em indivíduos vivendo com HIV/AIDS em hospital terciário na cidade do Recife – Pernambuco.

### ***2.10.2 Objetivos Específicos***

- a) Estudar características biológicas como sexo e idade dos indivíduos diagnosticados com sífilis latente;
- b) Avaliar a presença de sífilis latente, por meio de teste não treponêmico (VDRL) e Teste Rápido Treponêmico em soro;
- c) Avaliar contagem de Linfócitos T CD4+ inicial e recente e Carga Viral (PCR)

- quantitativo) do HIV no momento do diagnóstico e recente dos pacientes envolvidos no estudo;
- d) Estabelecer associação entre o diagnóstico de sífilis latente e contagem de linfócitos T CD4+ e Carga Viral (PCR quantitativo) do HIV;
  - e) Determinar os municípios mais acometidos e doenças oportunistas mais frequentes;
  - f) Avaliar sorologia para hepatite B e C nos pacientes coinfectados com HIV e sífilis.

### **2.11 Hipótese**

Há uma grande ocorrência de casos de sífilis latente em pacientes vivendo com HIV/AIDS no referido hospital.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo transversal com caráter analítico para avaliar a prevalência de sífilis latente em indivíduos assintomáticos vivendo com HIV/AIDS através de teste treponêmico rápido e teste não treponêmico (VDRL) em soro. Para este estudo foi selecionada uma amostra não probabilística, temporal, de indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). As amostras de sangue para a realização das sorologias foram coletadas no ambulatório do HC/UFPE, nas quartas-feiras dos meses de janeiro a maio de 2016, concomitante a coleta da carga viral para HIV e contagens de células T CD4+ e T CD8. Os pacientes eram previamente marcados em nível ambulatorial pelos médicos assistentes.

Membros da equipe multidisciplinar formada por um médico, uma biomédica, um acadêmico de Medicina e uma acadêmica de Biomedicina receberam em dezembro de 2015 treinamento específico para a realização de teste rápido treponêmico e avaliação de resultado, autorizado pela Secretaria Estadual de Saúde, departamento de DST-AIDS, o qual doou mil testes rápidos treponêmicos para a realização do estudo. Houve a necessidade de compra de seis reagentes de VDRL, realizada por meios próprios. Materiais de laboratório foram cedidos pela Fiocruz Pernambuco.

Após a coleta do sangue, foi realizado teste de triagem treponêmico rápido no Laboratório de Doenças Transmissíveis (LDT) do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães (IAM), unidade da FIOCRUZ. A amostra era considerada negativa para sífilis nos casos em que o teste rápido treponêmico resultasse não reagente. Nos casos onde o teste rápido treponêmico resultou reagente, e portanto positivo para contato com sífilis, havia continuidade da investigação de sífilis através da realização de teste sorológico não treponêmico (VDRL).

A partir dos resultados obtidos, procedeu-se em outubro de 2016 até fevereiro de 2017 a análise de prontuários nas buscas dos resultados de carga viral (PCR quantitativo) para HIV no primeiro e último atendimento, contagem de linfócitos T CD4+ no primeiro atendimento e o último exame realizado (exame mais recente), além de características biológicas, como sexo e idade. Município de origem e doenças oportunistas relatadas em prontuário também foram analisadas, assim como sorologia para hepatite B (HbsAg) e hepatite C (Anti HCV total).

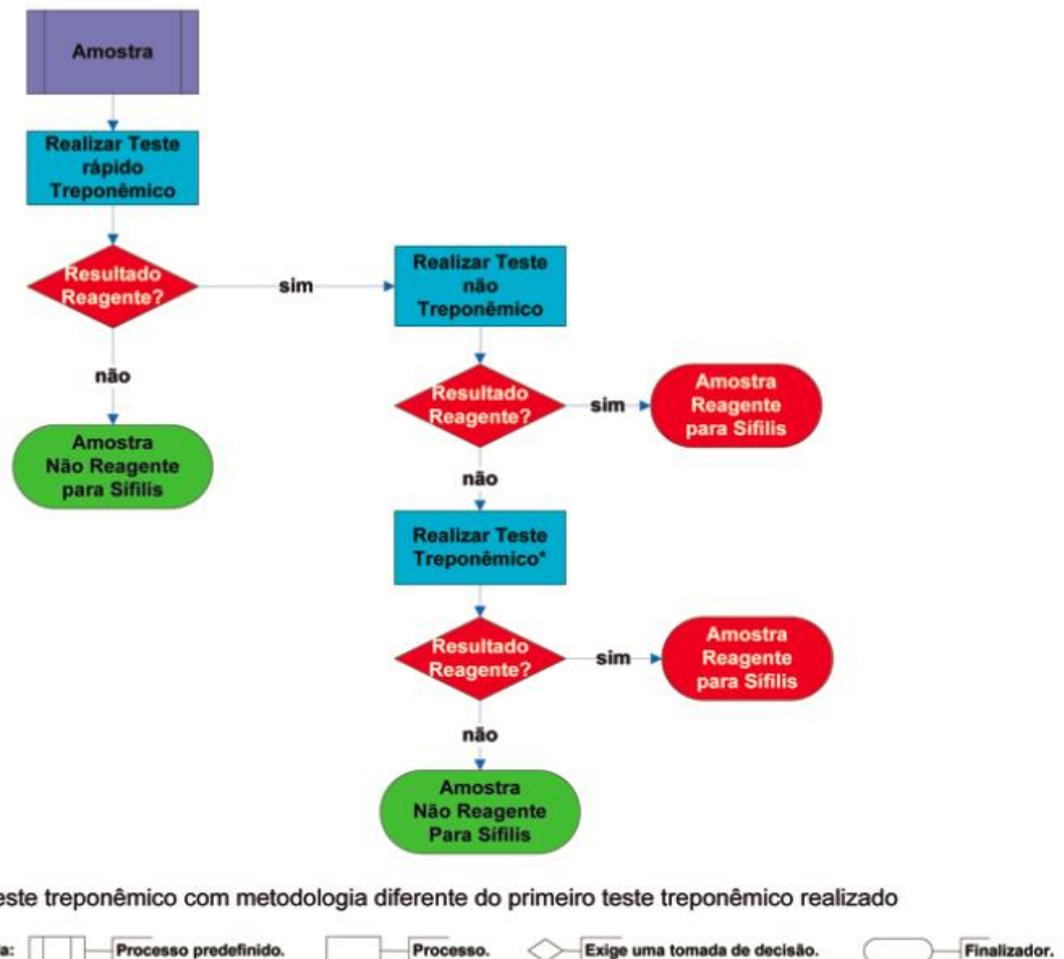
Os resultados reagentes foram anexados nos prontuários dos referidos pacientes para conhecimento dos médicos assistentes e tomada de decisão para possível tratamento, caso

necessário. Os resultados negativos foram entregues ao Serviço de Arquivo Médico. Os laudos foram emitidos na Fiocruz Pernambuco.

Conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, como a população analisada foi composta por indivíduo convivendo com HIV/AIDS, procedeu-se como investigação para diagnóstico de sífilis com o fluxograma abaixo demonstrado.

Figura 4 - Algoritmo do estudo.

Fluxograma 3 – Diagnóstico da sífilis com utilização de testes rápidos treponêmicos



Fonte: DDAHV/SVS/MS.

Brasil (2016)

### 3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), que dispõe de 15 leitos e apresenta média de atendimento ambulatorial de 400 pacientes/mês. Atualmente há

um registro de 1500 pacientes cadastrados no ambulatório de HIV/AIDS. A análise laboratorial foi realizada no Laboratório de Doenças Transmissíveis do Instituto Aggeu Magalhaes/FIOCRUZ.

### **3.3 População do estudo**

A população do estudo foi composta por indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no serviço ambulatorial de DIP do HC/UFPE.

#### ***3.3.1 Critérios de inclusão***

Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico estabelecido de infecção por HIV, teste rápido treponêmico reagente no plasma e assintomáticos para sífilis, conforme descrito no Guideline Europeu de manejo da sífilis (JANIER et al., 2014).

#### ***3.3.2 Critérios de exclusão***

Foram excluídos os indivíduos sintomáticos para sífilis e os que apresentavam cicatriz sorológica, evidenciada após dados coletados em prontuário.

### **3.4 Definição do tamanho da amostra**

A amostra foi de conveniência constituída por indivíduos vivendo com HIV/AIDS que apresentaram diagnóstico de sífilis latente no momento da coleta de exames de rotina para contagem de linfócito T CD4+ e Carga Viral para HIV. Foi estimado para o estudo o recrutamento de aproximadamente 960 indivíduos ao final do período de 6 meses, levando-se em conta que seriam coletadas 60 amostras por semana, em um período de 24 semanas, mas com perda de 8 semanas devido a feriados nacionais e locais, além de período de reforma do laboratório.

### **3.5 Definição e categorização das variáveis**

- a) Faixa etária:

- 18 a 25 anos;
  - 26 a 35 anos;
  - 36 a 50 anos;
  - 51 a 65 anos;
  - Acima de 66 anos.
- b) Município de endereço residencial:
- Região Metropolitana do Recife = Abreu e Lima, Araçoiaba, Cabo de Santo Agostinho, Camaragibe, Igarassu, Ilha de Itamaracá, Ipojuca, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda, Paulista, Recife e São Lourenço da Mata;
  - Fora da Região Metropolitana do Recife = outros municípios fora da Região Metropolitana do Recife.
- c) Tempo que recebeu o diagnóstico de HIV:
- 20 anos;
  - 10 e 20 anos;
  - 5 e 9 anos;
  - 2 e 4 anos;
  - >2 anos.
- d) Tempo que iniciou o tratamento de HIV:
- 20 anos;
  - 10 e 20 anos;
  - 5 e 9 anos;
  - 2 e 4 anos;
  - >2 anos.
- e) Sexo:
- Masculino;
  - Feminino.
- f) Primeira Carga Viral de HIV realizada: (ou PCR para HIV quantitativo):
- <40 cópias/mL;
  - 41 a 1.000 cópias/mL;
  - 10.000 cópias/mL;
  - 10.001 a 99.999 cópias/mL;
  - >100.000 cópias/mL.

- g) Carga Viral de HIV recente: (ou PCR para HIV quantitativo):
- <40 cópias/mL;
  - 41 a 1.000 cópias/mL;
  - 10.000 cópias/mL;
  - 10.001 a 99.999 cópias/mL;
  - >100.000 cópias/mL.
- h) Primeira contagem de linfócitos T CD4+ obtida:
- <200 células/mm<sup>3</sup>;
  - 201 a 300 células/ mm<sup>3</sup>;
  - 301 a 400 células/ mm<sup>3</sup>;
  - 401 a 500 células/ mm<sup>3</sup>;
  - >500 células/ mm<sup>3</sup>.
- i) Contagem de linfócitos T CD4+ recente:
- <200 células/ mm<sup>3</sup>;
  - 201 a 300 células/ mm<sup>3</sup>;
  - 301 a 400 células/ mm<sup>3</sup>;
  - 401 a 500 células/ mm<sup>3</sup>;
  - >500 células/ mm<sup>3</sup>.
- j) Histórico de doenças oportunistas:
- Candidose;
  - Citomegalovirose disseminada;
  - Citomegalovirose Mielite;
  - Citomegalovirose Ocular;
  - Criptosporidíase;
  - Isosporíase;
  - Micobacteriose (excluindo tuberculose);
  - Neurotoxoplasmose;
  - Pneumocistose.
- k) Titulação do VDRL:
- |        |          |
|--------|----------|
| - 1/1; | - 1/16;  |
| - 1/2; | - 1/32;  |
| - 1/4; | - 1/64;  |
| - 1/8; | - 1/128; |

- 1/256;
- 1/512;
- 1/1024;
- 1/2048.

l) Titulação de VDRL Agrupado

- $\leq 1/8$ ;
- $1/16 \approx 1/128$ ;
- $1/128$ .

m) Sorologia para Hepatite B

- HbsAg Reagente ou
- HbsAg não reagente;

n) Sorologia para Hepatite C

- Anti-HCV total reagente ou
- Anti-HCV total não reagente;

### 3.6 Análise estatística

Para a análise de dados utilizou-se o SPSS versão 20, onde com base numa amostra de 179 indivíduos que tiveram exame treponêmico por meio de teste-rápido reagente, traçou-se o perfil da amostra a partir do estudo das medidas descritivas das variáveis quantitativas e das frequências percentuais das variáveis qualitativas.

Para obter a estimativa pontual da prevalência de sífilis nos indivíduos vivendo com HIV/AIDS, fez-se uso da definição frequentista de probabilidade, ou seja, quantidade de casos de sífilis com HIV/AIDS dividido pelo total de indivíduos com HIV/AIDS. Além disto, obteve-se também a estimativa intervalar para esta prevalência, usando a definição de intervalo com 95% de confiança para a proporção.

Para o estudo da relação entre titulação de VDRL e contagem de Linfócitos T CD4+, fez-se uso da Análise de Correspondência Simples (ACS), Teste Qui-Quadrado de Independência, Análise de Correlação de Spearman e Teste *Kruskal-Wallis*. A Análise de Correspondência Simples é uma técnica de análise multivariada, adequada para dados categóricos, que permite analisar graficamente as relações existentes entre duas variáveis categóricas através da redução de dimensionalidade do conjunto de dados. Então, nesta etapa, utilizou-se dos resultados de titulação do VDRL e contagem de células T CD4+ (último registro em prontuário) categorizados e buscou-se entender a relação entre as categorias das duas variáveis. Esse método tem como base a decomposição do valor singular de uma matriz

retangular (tabela de contingência adaptada), criando duas dimensões que são utilizadas para representar graficamente as linhas e as colunas desta tabela como pontos em espaços vetoriais de pequena dimensão. Com os gráficos produzidos, permite-se avaliar visualmente se as variáveis de interesse se afastam do pressuposto de independência, sugerindo possíveis associações e ainda perceber como ocorre a associação. Os níveis das variáveis de linha e de coluna assumem posições nos gráficos de acordo com a associação ou similaridade entre elas (GREENACRE et al., 2007).

O Teste Qui-quadrado de Independência é um teste não paramétrico que verifica se duas variáveis categóricas são independentes. Sem fazer suposições teóricas sobre os parâmetros da distribuição, avalia a hipótese nula de que as duas variáveis são independentes contra a hipótese alternativa de que não são independentes, ou seja, de alguma forma estão associadas. A decisão deste teste se baseia no p-valor, definido no nível de 5% de significância. Assim se  $p\text{-valor} < 0.05$  conclui-se que as variáveis não são independentes. Por outro lado, se  $p\text{-valor} > 0.05$  decide-se por considerar que as variáveis são independentes, ou seja, o comportamento de uma variável independe do comportamento da outra. Desta forma, cruzamos as duas variáveis categorizadas, titulação do VDRL e contagem de células T CD4+ e a partir da tabela de contingência foi possível analisar a distribuição percentual e aplicar o teste Qui-quadrado, obtendo-se o p-valor.

Com a Análise de Correlação de Spearman é possível obter a intensidade, direção e significância de uma possível relação entre duas variáveis qualitativas ordinais. Então nesta etapa, utilizando-se também da titulação do VDRL e contagem de Linfócitos T CD4+ categorizados, obteve-se o coeficiente *rho* que varia entre -1 a 1, no qual valores próximos dos extremos indicam alta correlação e próximos de zero sugerem ausência de correlação entre estas variáveis. Além disto, o sinal do coeficiente *rho* indica a direção que ocorre esta correlação. Quando este sinal é positivo, diz-se que estas duas variáveis possuem correlação diretamente proporcional, ou seja, o aumento em uma das variáveis está associado ao aumento na outra variável. Por outro lado, quando o sinal do coeficiente *rho* é negativo, tem-se que a relação entre estas variáveis é inversamente proporcional e o aumento em uma das variáveis está associado ao decréscimo na outra. Por fim, a significância desta correlação é verificada usando o teste de correlação de Spearman, que testa a hipótese nula de que não existe correlação entre as variáveis contra a hipótese alternativa de que existe. A decisão é tomada por meio da interpretação do p-valor, definindo com nível de 5% de significância, assim um p-valor  $< 0,05$  evidencia correlação significativa entre estas variáveis.

O Teste *Kruskal-Wallis* foi usado para verificar se há diferenças significativas entre os

valores brutos de contagem de Linfócitos T CD4+ e a titulação de VDRL (categorizado). Para a escolha deste teste, foram aplicados inicialmente o teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*, que testam a hipótese nula de que os dados são normais contra a hipótese alternativa de que não são normais. Definido o nível de 5% de significância, se p-valor do teste de normalidade for menor que 0.05, conclui-se que os dados não são normalmente distribuídos e neste caso deve-se usar uma técnica não paramétrica para estudo comparativo, como o *Teste Kruskal-Wallis*. Como alternativa ao teste ANOVA (paramétrico), esse teste estuda diferenças significativas em uma variável quantitativa não normal quando se comparam mais de dois grupos. Na hipótese nula deste teste não existem diferenças significativas entre os grupos para aquela variável e na hipótese alternativa existe. A decisão por uma das hipóteses se baseia no p-valor, fixado em nível de 5% de significância, assim se p-valor do teste Kruskal-Wallis for menor que 0.05, conclui-se haver diferenças significativas entre os grupos. Por outro lado se o p-valor for maior que 0.05, conclui-se não haver diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos para a variável em questão.

Além disto, todos os testes foram igualmente aplicados para o estudo da relação entre titulação de VDRL e Carga Viral para HIV (inicial e recente). Para todos os testes estatísticos utilizou-se do nível de 5% de significância.

### 3.7 Aspectos éticos

Este trabalho faz parte do projeto “Validação de técnicas moleculares para diagnóstico e subtipagem do *Treponema pallidum* no líquido cefalorraquidiano e caracterização da resposta imune no sistema nervoso central de coinfectados HIV-AIDS/sífilis” submetido à apreciação e autorização do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães – FIOCRUZ, sobre o CAEE 37336814.3.0000.5190.

Os dados coletados são de pacientes com diagnóstico estabelecido para HIV/AIDS, acompanhados em nível ambulatorial no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Por se tratar de população convivendo com HIV/AIDS, os médicos assistentes foram os responsáveis da solicitação e marcação dos exames, evitando haver quebra do sigilo médico no diagnóstico das patologias avaliadas na pesquisa.

Com o diagnóstico estabelecido, foi assegurada a entrega dos exames, os quais foram anexados nos prontuários dos respectivos pacientes. O seguimento para tratamento e controle de cura foi realizado pela equipe médica do serviço de DIP do HC/UFPE.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características biológicas e sociodemográficas

Do total de 973 indivíduos incluídos no estudo, que representa mais da metade daqueles com matrícula ativa no serviço de DIP do HC/UFPE, 179 apresentaram exames sorológicos reagentes para sífilis (Teste rápido treponêmico e VDRL). Destes indivíduos, 61 havia registro em prontuário médico de tratamento de sífilis há mais de seis meses, mas ainda assim foram mantidos no estudo porque apresentavam titulação de VDRL maior que o título pré- tratamento, sendo considerados como re-infectados ou tratamento inadequado. A maioria dos indivíduos da amostra era do sexo masculino (84.8%), com idade entre 36-50 anos (50.9%) e de moradores da região Metropolitana do Recife, principalmente dos municípios de Recife, Olinda e Jaboatão dos Guararapes (Tabela 1).

**Tabela 1** – Faixa etária, Sexo e Local de procedência de 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Variáveis	n	%
<b>Faixa Etária (anos)</b>	<b>n = 175</b>	
18 a 25 anos	7	4.0%
26 a 35 anos	20	11.4%
<b>36 a 50 anos</b>	89	<b>50.9%</b>
51 a 65 anos	49	28.0%
Maior que 66 anos	10	5.7%
<b>Sexo</b>	<b>n = 178</b>	
Feminino	27	15.2%
<b>Masculino</b>	151	<b>84.8%</b>
<b>Local de Residência</b>	<b>n = 169</b>	
<b>RMR<sup>1</sup></b>	145	<b>85.8%</b>
Outros	24	14.2%

Fonte: O autor

Nota: <sup>1</sup>RMR = Região Metropolitana do Recife

Quase metade dos indivíduos (47.8%) haviam sido diagnosticados com infecção por HIV entre 10-20 anos antes da inclusão no estudo e apenas 1.7% a menos de dois anos. Neurotoxoplasmose, criptosporidíase e pneumocistose foram as doenças oportunistas mais frequentemente reportadas em prontuários. A grande maioria (68%) estava em uso de Terapia

Antirretroviral (TARV) há mais de 5 anos (Tabela 2).

**Tabela 2** – Tempo de diagnóstico de infecção por HIV, frequência de doenças oportunistas e tempo de início do tratamento dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Variáveis	n	%
<b>Tempo de diagnóstico de infecção por HIV (anos)</b>	<b>n = 178</b>	
> 20 anos	9	5.10%
<b>Entre 10 e 20 anos atrás</b>	<b>85</b>	<b>47.80%</b>
Entre 5 e 9 anos atrás	39	21.90%
Entre 2 e 4 anos atrás	42	23.60%
< 2 anos	3	1.70%
<b>Doenças Oportunistas</b>	<b>n = 34</b>	
Candidose	3	8.80%
CMV disseminada	2	5.90%
CMV Mielite	1	2.90%
CMV Ocular	3	8.80%
<b>Criptosporidiase</b>	<b>8</b>	<b>23.50%</b>
Isosporiase	1	2.90%
Micobacteriose	1	2.90%
<b>Neurotoxoplasmose</b>	<b>10</b>	<b>29.40%</b>
<b>Pneumocistose</b>	<b>5</b>	<b>14.70%</b>
<b>Tempo de início de TARV<sup>1</sup></b>	<b>n = 175</b>	
A mais de 20 anos	5	2.90%
<b>Entre 10 e 20 anos atrás</b>	<b>74</b>	<b>42.30%</b>
Entre 5 e 9 anos atrás	40	22.90%
Entre 2 e 4 anos atrás	51	29.10%
A menos de 2 anos	5	2.90%

Fonte: O autor

Nota: <sup>1</sup> TARV = Terapia Antirretroviral

**Tabela 3** – Municípios de residência dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Município de Residência	n= 169	%
<b>Recife</b>	<b>75</b>	<b>44.4%</b>
<b>Jaboatão</b>	<b>26</b>	<b>15.4%</b>
<b>Olinda</b>	<b>11</b>	<b>6.5%</b>
Cabo	8	4.7%
Camaragibe	8	4.7%
Abreu e Lima	7	4.1%
São Lourenço da Mata	4	2.4%
Paulista	3	1.8%

(continua)

**Tabela 3** – Municípios de residência dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

<b>Município de Residência</b>	<b>n= 169</b>	<b>%</b>
Bom Jardim	2	1.2%
Caruaru	2	1.2%
Ipojuca	2	1.2%
Macaparana	2	1.2%
Timbaúba	2	1.2%
Vitoria de Santo Antão	2	1.2%
Barreiros	1	0.6%
Escada	1	0.6%
Goiana	1	0.6%
Gravatá	1	0.6%
Igarassu	1	0.6%
João Alfredo	1	0.6%
Jupí	1	0.6%
Limoeiro	1	0.6%
Maceió	1	0.6%
Maragogi	1	0.6%
Primavera	1	0.6%
Sairé	1	0.6%
Salgueiro	1	0.6%
Santa Cruz do Capibaribe	1	0.6%
Trindade	1	0.6%

Fonte: O autor

A ocupação mais frequente foi a de pessoas que trabalham em casa (trabalhador doméstico) e estudantes (17.7%), ou seja, sem renda individual, conforme demonstrado na tabela 4.

**Tabela 4** – Ocupação profissional dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

<b>Ocupação</b>	<b>n = 107</b>	<b>%</b>
<b>No próprio domicílio</b>	10	9.3%
<b>Estudante</b>	9	8.4%
<b>Cabeleireiro</b>	6	5.6%
<b>Agricultor</b>	5	4.7%
<b>Cozinheiro</b>	5	4.7%
<b>Servente</b>	5	4.7%
<b>Aux. Serviços Gerais</b>	6	5.6%

**Tabela 4** – Ocupação profissional dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Ocupação	<i>(conclusão)</i>	
	n = 107	%
<b>Motorista</b>	4	3.7%
<b>Autônomo</b>	3	2.8%
<b>Funcionário Público</b>	3	2.8%
<b>Pedreiro</b>	3	2.8%
<b>Professor</b>	3	2.8%
Ambulante	2	1.9%
Balconista	2	1,9%
Comerciante	2	1.9%
Desempregado	2	1.9%
Entregador	2	1.9%
Operador de vendas	2	1.9%
Porteiro	2	1.9%
Vigilante	2	1.9%
Administrador	1	0.9%
Outros	28	25.2%

Fonte: O autor.

## 4.2 Características Laboratoriais

No primeiro registro (registro inicial) de contagem de linfócitos T CD4+ notificado em prontuário, 37.8% dos pacientes apresentavam valores menores que 200 células/mm<sup>3</sup>, 15.2% entre 200-300 células/mm<sup>3</sup>, 10.4% entre 300-400 células/mm<sup>3</sup>, 9.8% entre 400-500 células/mm<sup>3</sup> e 26.8% acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. No registro recente (último) de contagem de linfócitos T CD4+, 67.4% dos pacientes apresentavam valores maiores que 500 células/mm<sup>3</sup> e apenas 7.6% apresentavam-se menor que 200 células/mm<sup>3</sup> (Tabela 5).

**Tabela 5** – Contagem inicial e recente de linfócitos T CD4+ dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Variáveis	<i>(continua)</i>	
	n	%
<b>Contagem de Linfócitos T CD4+ (inicial)</b> <b>(células/mm<sup>3</sup>)</b>	n = 164	
<b>Menor que 200</b>	62	<b>37.8%</b>
201 a 300	25	15.2%
301 a 400	17	10.4%
401 a 500	16	9.8%
<b>Acima de 500</b>	44	<b>26.8%</b>

**Tabela 5** – Contagem inicial e recente de linfócitos T CD4+ dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Variáveis	n	%
<b>Contagem de Linfócitos T CD4+ (último)</b> (células/mm <sup>3</sup> )	<b>n = 172</b>	
Menor que 200	13	7.6%
201 a 300	10	5.8%
301 a 400	20	11.6%
401 a 500	13	7.6%
<b>Acima de 500</b>	<b>116</b>	<b>67.4%</b>

Fonte: O autor

No primeiro registro do PCR quantitativo para HIV, 35.8% dos indivíduos apresentavam valores maiores que 100.000 cópias/mL, 25.3% entre 10 e 100 mil cópias/mL e 8% menor que 40 cópias/mL, ou seja, indetectável ao método. Por outro lado, no último registro do PCR quantitativo para HIV, a maioria (78.2%) apresentava-se com menos que 40 cópias/mL e apenas 2.4% apresentava valores maiores que 100.000 cópias/mL (Tabela 6).

**Tabela 6** – Primeiro e último resultado do PCR quantitativo para HIV dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

Variáveis	n	%
<b>PCR quantitativo para HIV inicial (Cópias/mL)</b>		<b>n = 162</b>
< 40	13	8.0%
41 a 1.000	28	17.3%
1.001 a 10.000	22	13.6%
10.001 a 99.999	41	25.3%
<b>Maior que 100.000</b>	<b>58</b>	<b>35.8%</b>
<b>PCR quantitativo para HIV (último) (Cópias/ml)</b>		<b>n = 170</b>
< 40	133	78.2%
41 a 1.000	17	10.0%
1.001 a 10.000	6	3.5%
10.001 a 99.999	10	5.9%
Maior que 100.000	4	2.4%

Fonte: O autor

A maioria dos indivíduos (58.7%) apresentou titulação do VDRL menor ou igual a 1/8, 34.1% entre 1/16 e 1/128 e apenas 7.3% maior que 1/128, demonstrado na tabela 7.

**Tabela 7** – Distribuição e agrupamento dos valores da titulação do VDRL dos 179 indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Titulação de VDRL</b>	<b>n = 179</b>	
½	41	22.9%
1/1	27	15.1%
1/16	20	11.2%
¼	19	10.6%
1/8	18	10.1%
1/32	16	8.9%
1/64	13	7.3%
1/128	12	6.7%
1/256	8	4.5%
1/512	4	2.2%
1/1024	1	0.6%
<b>Titulação de VDRL agrupada</b>	<b>n = 179</b>	
Abaixo ou igual 1/8	105	58.7%
Entre 1/16 e 1/128	61	34.1%
Acima de 1/128	13	7.3%

Fonte: O autor

Em relação às hepatites virais, 28.6% dos pacientes que tinha registro de sorologia para hepatite B (HbsAg) foram reagentes para o vírus e apenas 6.1% dos pacientes testados com sorologia para hepatite C (Anti – HCV total) (Tabela 8).

**Tabela 8** – Sorologia para Hepatite B e C dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hepatite B (HbsAg)</b>	<b>n = 70</b>	
Negativo	50	71.4%
Reagente	20	<b>28.6%</b>
<b>Hepatite C (Anti – HCV total)</b>	<b>n = 66</b>	
Negativo	62	93.9%
Reagente	4	<b>6.1%</b>

Fonte: O autor

A tabela 9 evidencia os valores absolutos das variáveis idade, data do diagnóstico de infecção por HIV, data de início da TARV, contagem de linfócito T CD4+ (inicial e recente) e PCR para HIV quantitativo (inicial e recente) com base em suas medidas descritivas.

**Tabela 9**– Medidas descritivas para as variáveis quantitativas dos indivíduos coinfectados HIV/sífilis atendidos no ambulatório de DIP HC/UFPE.

	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>CV(%)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Idade	175	46.0	10.9	23.7%	46.0	22.0	76.0
Data do Diagnóstico de HIV	178	10.7	6.7	62.4%	10.0	1.0	27.0
Data de início do tratamento	175	9.5	6.3	66.1%	8.0	1.0	22.0
Contagem de linfócitos T CD4+ inicial	164	333.3	253.6	76.1%	281.5	10.0	1546.0
Contagem de linfócitos T CD4+ recente	172	648.3	343.7	53.0%	615.5	44.0	1796.0
Carga Viral para HIV inicial	162	167198.0	418160.0	250.1%	21136.0	39.0	4500000.0
Carga Viral para HIV recente	170	7528.3	36171.2	480.5%	39.0	39.0	357834.0

Fonte: O autor

Nota: Idade (anos), Data diagnóstico infecção HIV (anos), Data início tratamento (anos), contagem de linfócitos T CD4+ (cópias/mL), PCR para HIV quantitativo (Carga Viral) (cópias/mL).

Na amostra em questão, os indivíduos apresentaram idade média de 46 anos com desvio padrão (DP) de 10,9 anos, sendo este desvio 23.7% (CV) da média, indicando haver uma dispersão fraca, levando a acreditar que os pacientes possuem idades próximas. A mediana mostrou que 50% dos pacientes apresentaram idades abaixo de 46 anos, com uma idade mínima de 22 e máxima de 76 anos.

Em geral, os pacientes receberam o diagnóstico de infecção por HIV há aproximadamente 10 anos, porém esta média não é representativa, pois o DP foi de 62.4% da média, indicando dispersão moderada. Além disto, esta variabilidade pode ser percebida pela distância entre a data mínima (um ano) e a máxima (27 anos).

Em relação à data de início da TARV, em geral os pacientes iniciaram o tratamento há 9.5 anos atrás, sendo esta média não representativa, pois o alto valor para o DP (66.1%) indica uma dispersão moderada. Além disto, o valor da mediana (oito anos) indica que 50% dos pacientes iniciaram o tratamento há oito anos.

As medidas descritivas para contagem de linfócitos T CD4+ mostram que no momento inicial, o paciente obteve média de 333.3 células/mm<sup>3</sup> com alta variabilidade (DP = 76.1%). Além disto, 50% dos pacientes apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ inicial menor que 281.5 células/mm<sup>3</sup>. No momento atual, os dados mostram um valor de linfócitos T CD4+ médio bem maior (648,3 células/mm<sup>3</sup>) com uma variabilidade um pouco menor (53%). Além

disto, neste momento final, 50% das amostras apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ maior que 615,5 células/mm<sup>3</sup>.

Em relação ao PCR HIV quantitativo, os dados apontam que os pacientes iniciaram o acompanhamento ambulatorial com uma carga viral média de 167.198 cópias/mL, com variabilidade muito alta (DP=250.1%). Por outro lado, no momento da intervenção, estes pacientes apresentaram uma carga viral média muito menor (7.528,3 cópias/mL) com alta dispersão. Além disso, 50% dos pacientes apresentaram Carga Viral recente menor que 39 cópias/mL (mediana=39).

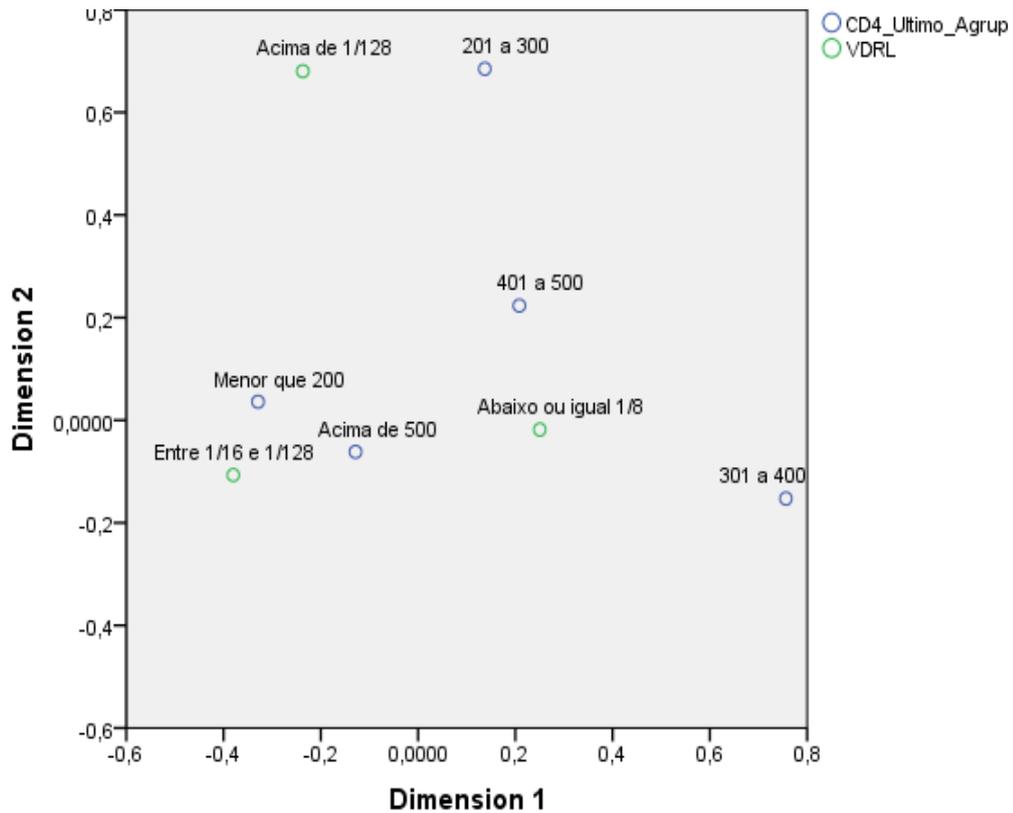
### **4.3 Prevalência de Sífilis em pacientes com AIDS**

Com base nestes resultados pode-se afirmar que para a amostra em questão, se obteve uma prevalência estimada de 18.4% de sífilis entre os PVHA, com uma margem de erro de 2.4% para mais ou para menos. Em outras palavras, de todos os PVHA a verdadeira proporção de pacientes com sífilis é algum valor entre 16.0% e 20.8% com 95% de confiança.

### **4.4 Fatores Associados à titulação de VDRL e contagem de Linfócitos T CD4+**

#### ***4.4.1 Titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ recente***

Com base nos resultados da Análise de Correspondência é possível perceber uma leve associação entre contagem de linfócitos T CD4+ recente e titulação de VDRL, pois pacientes com VDRL entre 1/16 e 1/128 tendem a ter contagem de linfócitos T CD4+ recente menor que 200 células/mm<sup>3</sup> e acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Além disto, notou-se também que pacientes com titulação de VDRL acima de 1/128 tendem a ter contagem de linfócitos T CD4+ recente entre 201 a 300 células/mm<sup>3</sup> (Figura 5).

**Figura 5** – Análise de Correspondência entre titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ recente.

Fonte: O autor

As correlações de Spearman mostraram que a titulação de VDRL tem correlação muito fraca (próximo de zero) e não significativa ( $p\text{-valor} > 0,05$ ) com contagem de linfócitos T CD4+, seja ele agrupado ou em valores brutos (Tabela 10).

**Tabela 10** - Teste de correlação de Spearman entre contagem de linfócitos T CD4+ e titulação de VDRL.

(Continua)

		Contagem de linfócitos T CD4+ Inicial Agrupado	Contagem de linfócitos T CD4+ recente Agrupado	Contagem de linfócitos T CD4+ inicial
<b>Titulação de VDRL</b>	Rho	0.074	0.038	0.106
	p-valor	0.349	0.623	0.176
	N	164	172	164
<b>Contagem de linfócitos T CD4+ Inicial Agrupado (células/mm<sup>3</sup>)</b>	Rho	1	0.455	0.96
	p-valor	.	0.000	0.000
	N	164	159	164
<b>Contagem de linfócitos T CD4+ recente Agrupado (células/mm<sup>3</sup>)</b>	Rho	0.455	1	0.467
	p-valor	0	.	0
	N	159	172	159

**Tabela 10** - Teste de correlação de Spearman entre contagem de linfócitos T CD4+ e titulação de VDRL.*(Conclusão)*

		Contagem de linfócitos T CD4+ Inicial Agrupado	Contagem de linfócitos T CD4+ recente Agrupado	Contagem de linfócitos T CD4+ inicial
Contagem de linfócitos T CD4+ inicial (células/mm <sup>3</sup> )	Rho	0.96	0.467	1
	p-valor	0	0	.
	N	164	159	164
Contagem de linfócitos T CD4+ recente (células/mm <sup>3</sup> )	Rho	0.509	0.831	0.529
	p-valor	0	0	0
	N	159	172	159

Fonte: O autor

**Tabela 11** – Associação de contagem de linfócitos T CD4+ (recente) por titulações de VDRL por teste Qui-Quadrado de Independência.

Contagem de Linfócitos T CD4+ (recente) (células/mm <sup>3</sup> )		Titulação de VDRL			Total
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128	
Menor que 200	N	7	5	1	13
	%	6.90%	8.50%	8.30%	7.60%
201 a 300	N	6	3	1	10
	%	5.90%	5.10%	8.30%	5.80%
301 a 400	N	14	5	1	20
	%	13.90%	8.50%	8.30%	11.60%
401 a 500	N	8	4	1	13
	%	7.90%	6.80%	8.30%	7.60%
Acima de 500	N	66	42	8	116
	%	65.30%	71.20%	66.70%	67.40%
<b>Total</b>	N	101	59	12	172
	%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

Fonte: O autor

Nota: \*p-valor = 0.999

Foi possível perceber que entre os pacientes com titulação de VDRL abaixo ou igual a 1/8, a maioria (65.3%) apresentou contagem de linfócitos T CD4+ recente acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. É possível observar também que nos pacientes com titulação de VDRL entre 1/16 e 1/128, 71.2% apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ recente acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. O mesmo comportamento ocorreu nos pacientes com titulação de VDRL acima de 1/128. Além disto, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, a titulação de VDRL independe da contagem de linfócitos T CD4+ (p-valor>0,05) ao nível de 5% de significância (Tabela 12).

**Tabela 12** – Distribuição de contagem de linfócitos T CD4+ recente por titulações de VDRL.

Contagem de linfócitos T CD4+ (recente) (células/mm <sup>3</sup> )		Titulação de VDRL			Total
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128	
Menor que 200	n	7	5	1	13
	%	53.80%	38.50%	7.70%	100.00%
201 a 300	n	6	3	1	10
	%	60.00%	30.00%	10.00%	100.00%
301 a 400	n	14	5	1	20
	%	70.00%	25.00%	5.00%	100.00%
401 a 500	n	8	4	1	13
	%	61.50%	30.80%	7.70%	100.00%
Acima de 500	n	66	42	8	116
	%	56.90%	36.20%	6.90%	100.00%
<b>Total</b>	n	101	59	12	172
	%	58.70%	34.30%	7.00%	100.00%

Fonte: O autor

Nota: \*p-valor = 0.999

Foi possível perceber que entre os pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mL, têm-se que 53,8% dos pacientes tiveram titulação de VDRL abaixo ou igual 1/8, 38,5% entre 1/16 e 1/128 e apenas 7,7% com titulação de VDRL acima de 1/128. Nota-se também que do total de pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mL, tem-se que 56,9% dos indivíduos tiveram titulação de VDRL abaixo ou igual 1/8, 36,2% entre 1/16 e 1/128 e apenas 6,9% com titulação de VDRL acima de 1/128. Além disto, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, o VDRL independe da contagem de linfócitos T CD4+ (p-valor>0,05) ao nível de 5% de significância.

Os testes de normalidade apontaram violações da suposição de normalidade (p-valor<0,05), justificando o uso de um teste não paramétrico para comparação de grupos de dados na variável contagem de linfócitos T CD4+ recente (Tabela 13).

**Tabela 13** – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores de linfócitos T CD4+ recente por titulação de VDRL.

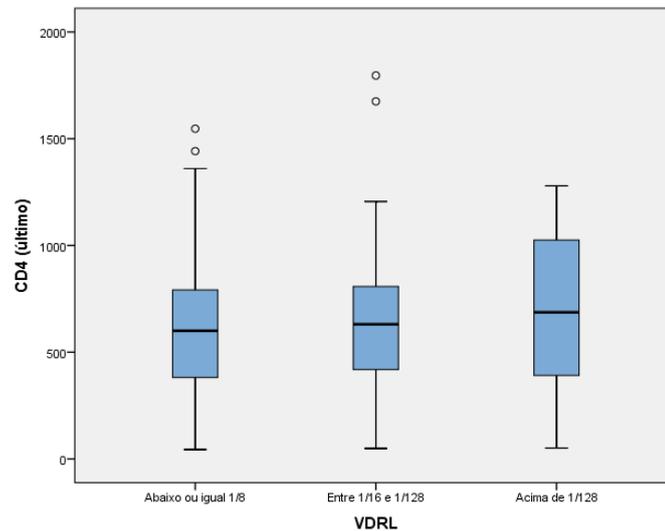
	Titulação de VDRL	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk	
		Statistic	DF	Sig.	Statistic	df
<b>Contagem de linfócitos T CD4+ recente</b>	Abaixo ou igual 1/8	0.1	101	0.014	0.961	101
	Entre 1/16 e 1/128	0.086	59	0.2	0.944	59
	Acima de 1/128	0.119	12	0.2	0.961	12

Fonte: O autor

A figura 6 mostrou semelhanças na contagem de linfócitos T CD4+ recente entre as

três titulações agrupadas de VDRL, apesar de uma maior dispersão nos grupos acima de 1/128 (Figura 6).

**Figura 6** – Correspondência Contagem de Linfócitos T CD4+ recente por titulações de VDRL.



Fonte: O autor

Com base na média, DP e mediana foi possível perceber novamente semelhanças na contagem de linfócitos T CD4+ recente entre as titulações de VDRL, e de acordo com Kruskal Wallis pode-se concluir que não há diferenças significativas nas contagens de linfócitos T CD4+ entre diferentes titulações de VDRL (p-valor>0,05) (Tabela 14).

**Tabela 14** – Comparação da média, DP e mediana das contagens de linfócitos T CD4 + recente entre as titulações de VDRL.

		Titulação de VDRL		
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128
<b>Linfócitos T CD4+ recente células/mm<sup>3</sup></b>	n	101	59	12
	Média ± SD	643.0 ± 341,3	646.4 ± 341.4	701.8 ± 400.0
	Mediana	600.0	631.0	687.0

Fonte: O autor.

Nota:\* p-valor = 0.805

#### 4.4.2 Titulação de Vdrl e Pcr Hiv Quantitativo

As correlações de Spearman mostraram que o título de VDRL tem correlação muito fraca (rho próximo de zero) e não significativa (p-valor>0,05) com o PCR para HIV quantitativo final (Tabela 15).

**Tabela 15** - Teste de correlação de Spearman para os títulos de VDRL e valores de PCR HIV quantitativo.

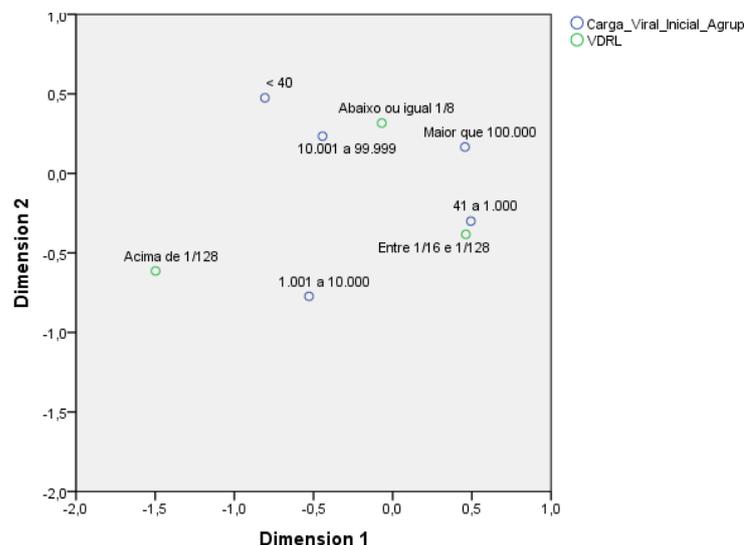
		PCR HIV Inicial Agrupada	PCR HIV recente Agrupada	PCR HIV inicial
<b>Títulos de VDRL</b>	rho	-0.058	0.065	-0.053
	p-valor	0.461	0.399	0.500
	n	162	170	162
<b>PCR HIV Inicial Agrupada</b>	rho	1	0.152	0.965
	p-valor	.	0.059	0
	n	162	156	162
<b>PCR HIV recente Agrupada</b>	rho	0.152	1	0.154
	p-valor	0.059	.	0.056
	n	156	170	156
<b>PCR HIV inicial</b>	rho	0.965	0.154	1
	p-valor	0.00	0.056	.
	n	162	156	162
<b>PCR HIV recente</b>	rho	0.156	0.999	0.159
	p-valor	0.051	0.000	0.047
	n	156	170	156

Fonte: O autor

#### 4.4.2.1 PCR quantitativo para HIV inicial

Com base nos resultados da Análise de Correspondência foi possível perceber uma leve associação entre titulação de VDRL e valores da primeira PCR quantitativa para HIV (Carga Viral inicial), pois pacientes com títulos de VDRL abaixo ou igual a 1/8 tendem a ter carga viral acima de 10.000 cópias/mL. Além disto, pacientes com títulos de VDRL entre 1/16 e 1/128 tendem a ter PCR para HIV quantitativo entre 41 e 1.000 cópias/mL (Figura 7).

**Figura 7** – Análise de Correspondência entre títulos de VDRL e valores de PCR para HIV(Carga Viral) quantitativo inicial.



Fonte: O autor

A tabela de contingência evidencia que do total de pacientes com títulos de VDRL abaixo ou igual a 1/8, 36.6% dos pacientes apresentaram Carga Viral para HIV inicial acima de 100.000 cópias/mL e 28% entre 10.001 e 99.999 cópias/mL, totalizando 64.6% acima de 10.000 cópias/mL. É possível observar também que para as titulações de VDRL entre 1/16 e 1/128, 41.1% dos pacientes apresentaram Carga Viral para HIV inicial maior que 100.000 cópias/mL e 23.2% entre 41 e 1.000 cópias/mL. Para os pacientes com títulos de VDRL acima de 1/128, a maioria (69.3%) apresentou Carga Viral para HIV inicial entre 1.001 e 99.999 cópias/mL. Entretanto, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, os títulos de VDRL independem da contagem da Carga Viral para HIV inicial (p-valor>0,05) ao nível de 5% de significância (Tabela 16).

**Tabela 16** – Distribuição de PCR para HIV quantitativo inicial por titulação de VDRL.

PCR para HIV Inicial Cópias/ mL		TITULAÇÃO DE VDRL			TOTAL
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128	
< 40	n	9	2	2	13
	%	9.70%	3.60%	15.40%	8.00%
41 a 1.000	n	14	13	1	28
	%	15.10%	<b>23.20%</b>	7.70%	17.30%
1.001 a 10.000	n	10	8	4	22
	%	10.80%	14.30%	<b>30.80%</b>	13.60%
10.001 a 99.999	n	26	10	5	41
	%	<b>28.00%</b>	17.90%	<b>38.50%</b>	25.30%
Maior que 100.000	n	34	23	1	58
	%	<b>36.60%</b>	<b>41.10%</b>	7.70%	35.80%
Total	n	93	56	13	162
	%	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	100.00%

Fonte: O autor

Nota: \* p-valor = 0.088

A tabela de contingência mostra que do total de pacientes com PCR para HIV quantitativo inicial <40 cópias/mL, cerca de 69% dos pacientes apresentaram VDRL  $\leq$  1/8 e nos pacientes com PCR para HIV quantitativo inicial >100.000 cópias/mL este percentual foi de 63.4%. Além disto, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, o título de VDRL independe da contagem de PCR para HIV quantitativo inicial (p-valor>0,05) ao nível de 5% de significância (Tabela 17).

**Tabela 17** – Distribuição da titulação de VDRL por contagem de PCR quantitativo para HIV.

PCR para HIV inicial cópias/mL		TITULAÇÃO DE VDRL			TOTAL
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128	
< 40	n	9	2	2	13
	%	<b>69.20%</b>	15.40%	15.40%	<b>100.00%</b>
41 a 1.000	n	14	13	1	28
	%	50.00%	46.40%	3.60%	<b>100.00%</b>
1.001 a 10.000	n	10	8	4	22
	%	45.50%	36.40%	18.20%	<b>100.00%</b>
10.001 a 99.999	n	26	10	5	41
	%	<b>63.40%</b>	24.40%	12.20%	<b>100.00%</b>
Maior que 100.000	n	34	23	1	58
	%	58.60%	39.70%	1.70%	<b>100.00%</b>
Total	n	93	56	13	162
	%	57.40%	34.60%	8.00%	100.00%

Fonte: O autor

Nota: \* p-valor = 0.088

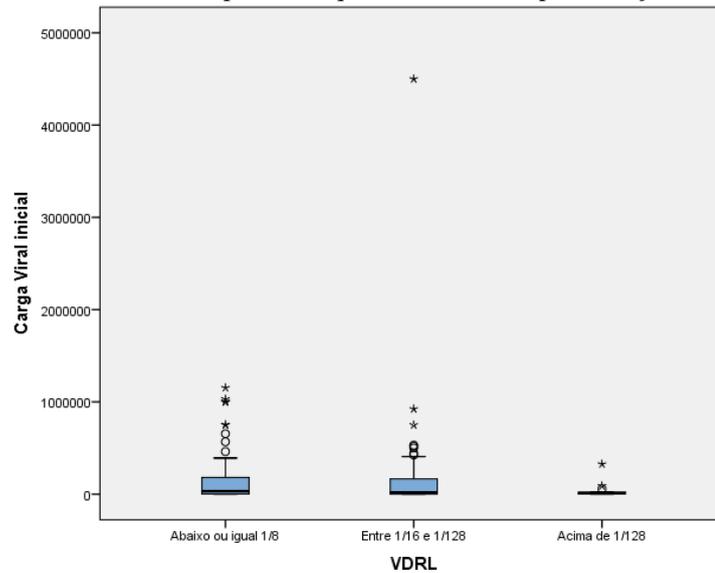
Os resultados dos testes de normalidade indicam ausência de normalidade (p-valor<0,05) nos valores do PCR HIV quantitativo para todos títulos de VDRL, o que sugere o uso de uma técnica não paramétrica para a comparação destes valores (Tabela 18).

**Tabela 18** – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores do PCR HIV quantitativo inicial por titulação de VDRL.

Titulação de VDRL		Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk	
		Statistic	DF	Sig.	Statistic	df
PCR HIV quantitativo inicial	≤ 1/8	0.279	93	0.000	0.635	93
	1/16 ≈ 1/128	0.366	56	0.000	0.329	56
	> 1/128	0.359	13	0.000	0.529	13

Fonte: O autor

A figura 8 mostrou que o valor do PCR para HIV quantitativo inicial tende a ser o mesmo quando comparamos diferentes titulações de VDRL. Isso se confirma quando comparamos os valores dos PCR para HIV quantitativos iniciais médios entre as três titulações de VDRL. Além disto, na tabela 19 foi possível concluir que não existem diferenças significativas nos valores do PCR para HIV quantitativos iniciais entre os diferentes níveis de VDRL (p-valor>0,05) e possíveis diferenças nos valores das médias são meramente do acaso.

**Figura 8** - Análise de PCR para HIV quantitativo inicial por titulações de VDRL.**Tabela 19** – Comparação da média, desvio padrão e mediana dos valores do PCR para HIV quantitativo inicial entre as titulações de VDRL.

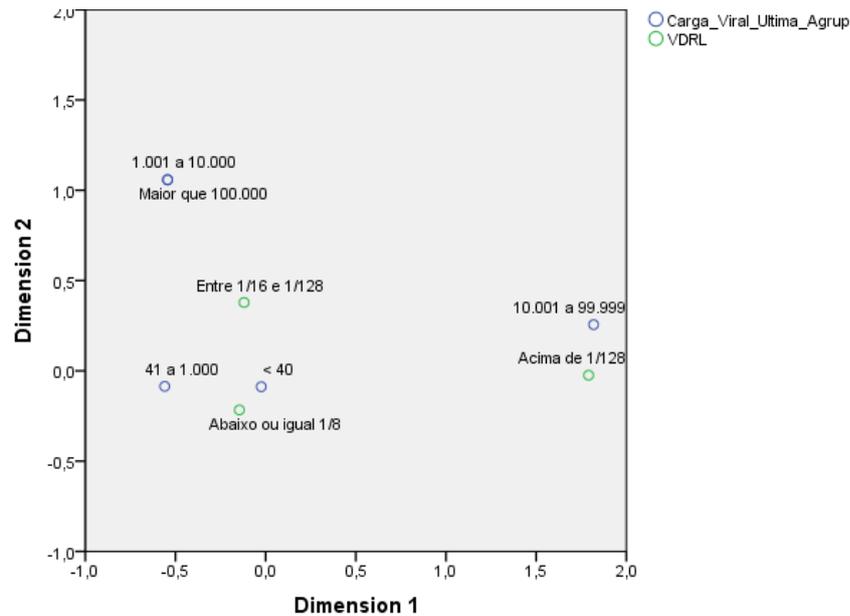
		Titulação de VDRL		
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128
<b>PCR para HIV quantitativo inicial</b> <b>Cópias/mL</b>	n	93	56	13
	Média ± SD	157773.3 ± 269140.7	211701.7 ± 18989.9	42913.2 ± 88869.2
	Mediana	32000	17000	9900

Fonte: O autor

Nota: \* p-valor = 0.417

#### 4.4.2.2 Valores de PCR para HIV quantitativo recente e titulação de VDRL

Com base nos resultados da Análise de Correspondência, foi possível perceber uma associação leve entre titulações VDRL e o contagem de PCR para HIV quantitativo recente, pois títulos de VDRL  $\leq 1/8$  tendem a ter valor de PCR para HIV quantitativo recente  $< 40$  cópias/mL ou entre 41 e 1.000 cópias/mL. Títulos de VDRL  $> 1/128$  tendem a ter valor de PCR para HIV quantitativo recente entre 10.001 e 99.999 cópias/mL (Figura 9).

**Figura 9** – Análise de Correspondência entre titulação de VDRL e valor de PCR para HIV quantitativo recente.

Fonte: O autor

A tabela de contingência mostra que do total de pacientes com títulos de VDRL  $\leq 1/8$ , 80% apresentaram PCR para HIV quantitativo recente  $< 40$  cópias/mL. Nos pacientes com titulação de VDRL entre 1/16 e 1/128 a maioria (75,9%) também foi de pacientes com PCR HIV quantitativo recente  $< 40$  cópias/mL. O mesmo comportamento ocorreu nos pacientes com titulação de VDRL  $> 1/128$ . Além disso, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, a titulação do VDRL independe dos valores de PCR para HIV quantitativo recente ( $p\text{-valor} > 0,05$ ) ao nível de 5% de significância (Tabela 20).

**Tabela 20** – Distribuição de valores de PCR para HIV quantitativo recente por titulação de VDRL.

PCR para HIV quantitativo recente Cópias/mL		Titulação de VDRL			Total
		$\leq 1/8$	Entre 1/16 e 1/128	$> 1/128$	
$< 40$	n	80	44	9	133
	%	<b>80.00%</b>	<b>75.90%</b>	<b>75.00%</b>	78.20%
41 a 1.000	n	11	6	0	17
	%	11.00%	10.30%	0.00%	10.00%
1.001 a 10.000	n	3	3	0	6
	%	3.00%	5.20%	0.00%	3.50%
10.001 a 99.999	n	4	3	3	10
	%	4.00%	5.20%	25.00%	5.90%
$> 100.000$	n	2	2	0	4
	%	2.00%	3.40%	0.00%	2.40%
Total	n	100	58	12	170
	%	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fonte: O autor

Nota: \*  $p\text{-valor} = 0.197$

A tabela de contingência (Tabela 21) mostrou que do total de pacientes com valor de PCR para HIV quantitativo recente  $< 40$  cópias/mL, 60.2% apresentou titulação de VDRL  $\leq 1/8$  e nos pacientes com PCR para HIV quantitativo recente entre 41 e 1.000 cópias/mL este percentual foi de 64.7%. Além disso, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Independência, a titulação do VDRL independe da contagem de PCR para HIV quantitativo recente (p-valor $>0,05$ ).

**Tabela 21** – Distribuição das titulações de VDRL por contagem de PCR para HIV quantitativo recente.

PCR para HIV quantitativo recente Cópia/mL		Titulação de VDRL			Total
		$\leq 1/8$	Entre 1/16 e 1/128	$> 1/128$	
$< 40$	n	80	44	9	133
	%	<b>60.20%</b>	33.10%	6.80%	<b>100.00%</b>
41 a 1.000	n	11	6	0	17
	%	<b>64.70%</b>	35.30%	0.00%	<b>100.00%</b>
1.001 a 10.000	n	3	3	0	6
	%	50.00%	50.00%	0.00%	<b>100.00%</b>
10.001 a 99.999	n	4	3	3	10
	%	40.00%	30.00%	30.00%	<b>100.00%</b>
$> 100.000$	n	2	2	0	4
	%	50.00%	50.00%	0.00%	<b>100.00%</b>
Total	n	100	58	12	170
	%	58.80%	34.10%	7.10%	100.00%

Fonte: O autor

Nota: \* p-valor = 0.197

Os resultados dos testes de normalidade (Tabela 22) mostraram ausência de normalidade (p-valor $<0,05$ ) nos valores do PCR para HIV quantitativo recente para todos os títulos de VDRL.

**Tabela 22** – Aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk aos valores do PCR para HIV quantitativo recente por titulação de VDRL.

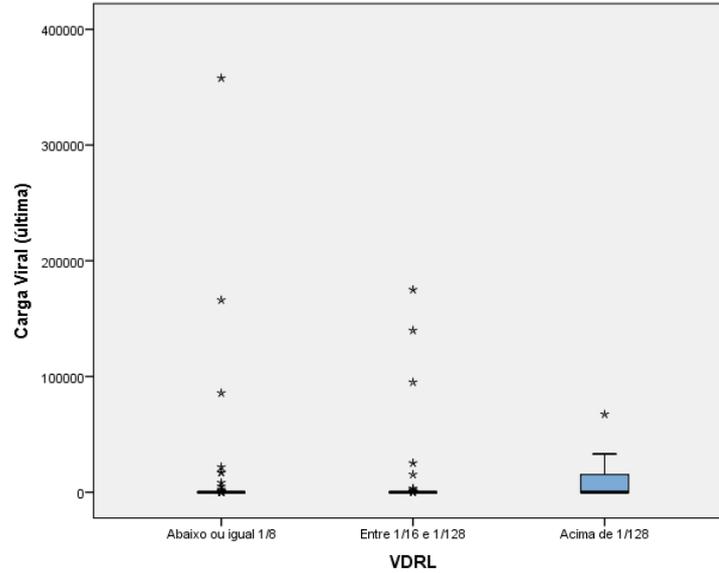
Titulação de VDRL		Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk	
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df
PCR HIV quantitativo recente	Abaixo ou igual 1/8	0.468	100	0.000	0.166	100
	Entre 1/16 e 1/128	0.473	58	0.000	0.275	58
	Acima de 1/128	0.443	12	0.000	0.59	12

Fonte: O autor

A figura 10 mostra que o valor do PCR para HIV quantitativo recente tende a ser o mesmo para os diferentes títulos de VDRL. Com base na média, desvio padrão e mediana foi possível perceber semelhanças nos valores do PCR HIV quantitativo recente entre os títulos

de VDRL e de acordo com Kruskal- Wallis pode-se concluir que não há diferenças significativas no PCR HIV quantitativo recente quando se comparam as diferentes titulações de VDRL ( $p\text{-valor} > 0,05$ ), como mostra a tabela 23.

**Figura 10** – Análise de PCR quantitativo recente por titulação de VDRL.



Fonte: O autor

**Tabela 23**– Comparação da média, desvio padrão e mediana dos valores de PCR quantitativo para HIV recente entre as titulações de VDRL.

		Titulação de VDRL		
		Abaixo ou igual 1/8	Entre 1/16 e 1/128	Acima de 1/128
PCR HIV	n	100	58	12
quantitativo recente	Média ± SD	6873.9 ± 40124.8	7950.6 ± 31456.9	10940.8 ± 21585.8
	Cópias/mL	Mediana	39	39

Fonte: O autor

Nota: \*  $p\text{-valor} = 0.692$

## 5 DISCUSSÃO

A coinfeção sífilis e HIV é uma condição extremamente frequente (SPIELMANN et al., 2010), mas no Brasil há poucos estudos, os quais possuem limitações importantes (ADOLF et al., 2012).

Nosso estudo encontrou uma maior prevalência no sexo masculino na coinfeção sífilis e HIV (84.8%). Um trabalho turco encontrou uma prevalência de 86.3% de homens com as duas patologias (AYDIN et al., 2015). Uma pesquisa alemã conduzida em hospital terciário encontrou 80% de homens também coinfectados (SPORNRAFT-RAGALLER et al., 2014). Esses dados são mais uma vez explicitados em trabalho canadense, o qual encontrou uma taxa de 96% no sexo masculino (BURDELL et al., 2015). Entretanto, um estudo na Etiópia encontrou uma taxa maior em mulheres, equivalendo a 47% da população estudada (SHIMELIS et al., 2015). Outra publicação africana, oriunda do Kenya, também demonstrou uma maior participação feminina, não havendo diferença estatística entre homens e mulheres (OTIENO-NYUNYA et al., 2011). Em contrapartida, uma equipe suíça encontrou uma alta prevalência masculina, com 92% de participação desse sexo. (KNAUTE, 2012).

Fatores como a falta do uso de preservativos e ainda a ideia que pacientes que convivem com o vírus da AIDS apresentam características físicas peculiares acarretam a perpetuação das doenças e podem justificar a informação encontrada. Outro fator seria a falsa sensação de segurança em relação ao uso das medicações para HIV. Como a terapia antirretroviral diminui morbimortalidade, há uma despreocupação à doença, pois hoje há tratamento disponível para a mesma. Ainda é comum pacientes chegarem aos ambulatórios e afirmarem que a AIDS tem cura. Infelizmente os homens tendem a procurar menos o atendimento médico de forma preventiva, podendo demorar anos para o correto diagnóstico e transmitir as patologias durante grande período até a descoberta da coinfeção.

É papel fundamental do médico assistente a informação rotineira e educação contínua nas consultas a respeito de contágio de outras doenças. Deve se explicar a importância do uso do preservativo, as chances de contágio de outras patologias, seja sífilis ou outras transmitidas por contato sexual, conscientizando o paciente da sua responsabilidade de erradicar a transmissão das mesmas ou até mesmo de não se contaminar com mais um vírus ou bactéria, mesmo que esse paciente já seja antigo no ambulatório.

A maior parte dos pacientes está na faixa etária entre 36 e 50 anos (50.9%). É uma população economicamente ativa e que terá grande impacto de morbidade caso não se tenha um diagnóstico precoce com devido tratamento. Um estudo conduzido no estado do Rio

Grande do Sul demonstrou que indivíduos acima dos 50 anos tem 67% a mais de chance de se contaminar por sífilis (ADOLF et al., 2012). A taxa de 34% para homens que fazem sexo com homens e 30.9% para homens heterossexuais foi encontrada em indivíduos entre 35 e 44 anos de idade com sífilis em estudo europeu (JAKOPANEC et al., 2010; PATHELA et al., 2015; SPORNRAFT-RAGALLER et al., 2014) encontraram maior prevalência em indivíduos na faixa etária entre 34-40 anos.

Uma alta porcentagem da população analisada reside na região metropolitana do Recife. Pelo motivo do hospital ter um serviço antigo de acolhimento dos pacientes convivendo com HIV/AIDS, estar fixado em fácil acesso, próximo a divisas com municípios vizinhos, é ponto preferencial de pacientes da região. Recife é uma cidade portuária e a capital administrativa e econômica da região, fato que gera uma maior circulação de pessoas de diversas regiões. Com isso, há uma maior circulação de patologias e, conseqüentemente, uma maior transmissão das mesmas. Jaboatão dos Guararapes, Camaragibe, Olinda e Cabo de Santo Agostinho são cidades conurbadas com Recife, com alta circulação financeira. Na cidade do Cabo de Santo Agostinho encontra-se o Porto de Suape, a qual trouxe diversos trabalhadores de outros estados e países para trabalharem na região, gerando uma onda migratória em massa para essa localidade.

Poucos pacientes têm anotações para hepatites, mas ainda assim pode-se perceber que 20 pacientes tem hepatite B e 4 pacientes possuem hepatite C.

Em relação ao tempo de diagnóstico do HIV, 47.8% dos pacientes tinham entre 10 e 20 anos do diagnóstico. O estudo não avaliou se o diagnóstico de sífilis foi nesse intervalo de tempo ou mais recente, pois todos os indivíduos possuíam sífilis latente, seja tardia ou precoce. Burchell et al. (2015) encontrou em seu estudo que a maioria dos pacientes tinham recebido diagnóstico de infecção por HIV no ano de 2006, também há cerca de 10 anos.

Observa-se com frequência nos atendimentos ambulatoriais os pacientes referirem que já se contaminaram com HIV, então não há mais nada que tenham receio. Explicar as conseqüências de uma contaminação com sífilis e sua grande responsabilidade inclusive na transmissão do vírus da AIDS, já que a sífilis aumenta a chance de contaminação dessa, é uma forma ativa e saudável que os profissionais de saúde possuem para educar a população.

Em relação a contagem de linfócitos T CD4+, 37.8% da população observada tinha contagem inicial menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, evidenciando que o diagnóstico de contaminação por HIV ainda é tardio, especialmente quando os pacientes já estão na fase de doença consuptiva. A última contagem de linfócitos T CD4+ revelou que 67.4% dos indivíduos estão com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Entretanto,

7.6% ainda permanece com contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Esse dado é preocupante na medida que revela que apesar de tratamento eficaz disponível de forma gratuita pela SUS, muitos pacientes permanecem com o risco constante de contrair alguma doença oportunista.

Profissionais do Hospital Universitário de Dresden (Alemanha) revelaram que no momento do diagnóstico da sífilis seus pacientes tinham uma média de contagem de linfócitos T CD4+ de 411 células/mm<sup>3</sup> (SPORNRAFT-RAGALLER et al., 2014). Já um artigo africano evidenciou que apenas 33% dos indivíduos tinham contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup> (SHIMELIS et al., 2015). Estudo brasileiro demonstrou que 18.8% dos todos os pacientes tinham contagem de linfócitos T CD4+ acima de 350 células/mm<sup>3</sup> na coinfeção HIV e sífilis (ADOLF et al., 2012). Autores dinamarqueses encontraram que 61 % dos indivíduos na pesquisa realizada pelos mesmos tinham contagem de CD4 acima de 200 células/mm<sup>3</sup> (SALADO-RASMUSSEN et al., 2016).

O hospital no qual realizou-se a pesquisa aqui explicitada é um hospital terciário, universitário, no qual diversos profissionais atendem ao paciente. Há consultas agendadas para todos os dias úteis da semana e nos dois turnos, manhã e tarde. Há acompanhamento de Assistente Social, Psicólogo e Farmácia ambulatorial para retirada de medicamentos. Ainda assim, há pacientes que não aderem adequadamente ao tratamento, requerendo mais cuidados por parte da equipe multidisciplinar.

Com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, há o risco iminente do paciente contrair doenças oportunistas. Por isso, observou-se que 34 indivíduos apresentaram alguma infecção oportunista, sendo a neurotoxoplasmose a mais prevalente (29.4%) seguida por Criptosporidíase (23.5%).

É frequente o paciente descobrir a doença AIDS com as patologias oportunistas associadas. A diarreia que se prolonga por semanas, consumindo o paciente dia a dia, ou a queda abrupta do nível de consciência, levando a crises convulsivas e até mesmo ao estado de coma, são diagnósticos costumeiros para quem trabalha em ambiente de pronto-atendimento. Quando o profissional médico está atento ao diagnóstico de AIDS, solicita-se teste sorológico no momento da consulta, ajudando no tratamento posterior desse indivíduo.

Quando analisa-se a carga viral para o vírus da AIDS, observou-se que 35.8% dos participantes tinham valor acima de 100.000 cópias/mL quando fizeram o primeiro exame. Entretanto, no último registro em prontuário, 78.2% apresentou carga viral indetectável, ou seja, menor que 40 cópias/mL.

Burchell et al. (2015) encontraram uma porcentagem de 64.9% dos pacientes com a

coinfecção com carga viral indetectável. Entretanto, Salado-Rasmussen et al. (2016) relataram apenas 45% da população do estudo com carga viral menor ou igual a 200 cópias/mL. Estudo brasileiro elucidou que apenas 14.04% da população em questão tinha carga viral de HIV menor que 10.000 cópias /mL (ADOLF et al., 2012).

Infelizmente, os trabalhos atribuem valor mínimo para carga viral diferente do estudo aqui explicitado, mas é notória a maior supressão viral do nosso estudo.

A gratuidade dos medicamentos, a participação da equipe multidisciplinar, a presença de acadêmicos, doutorandos e médicos residentes, são fatos que propiciam uma consulta mais completa, com explicação mais detalhada em relação ao uso de medicação e, ainda, o referido hospital tem um ambulatório exclusivo para pacientes com má-adesão ao tratamento, oferecendo um resgate precoce a esses indivíduos que se sentem desestimulado com o longo período de tratamento e seus efeitos colaterais. Medidas como essas diminuem o abandono e evitam perda de eficácia dos antirretrovirais, inclusive com troca de esquemas para outros menos simples, os quais podem envolver múltiplas doses de comprimidos durante o dia.

Ao agrupar-se os pacientes em relação à titulação do VDRL, observou-se que 58.7% dos pacientes possuíam titulação entre 1/1 e 1/8. Logo, 41.3 % apresentaram titulação de VDRL maior ou igual do que 1/16.

Comparando-se com outro trabalho, em que apenas 6.7% dos pacientes tinham titulação de VDRL maior ou igual a 1/8 (SPORNRAFT-RAGALLER, 2014). Essa informação demonstra que os pacientes do Hospital-Escola Universitário do Brasil apresentam titulação ainda alta, requerendo cuidados.

Ao se fazer correspondência entre titulação de VDRL e contagem de linfócitos T CD4+ recente registrado em prontuário, observou-se uma tendência de pacientes com titulação de VDRL acima de 1/128 terem contagem de linfócitos T CD4+ entre 201 e 300 células/mm<sup>3</sup>, entretanto é uma correlação sem significância estatística.

A análise da correlação entre os títulos de VDRL com carga viral para HIV também revelou-se fraca, não tendo qualquer significado estatístico. Adolf et al. (2012) também não encontraram resultados significantes.

Como resultado final, observa-se que essas variáveis são independentes, não existindo correlação entre as mesmas.

## 6 CONCLUSÕES

De um total de 973 indivíduos incluídos no estudo, 179 apresentavam sífilis latente, com exames de teste rápido treponêmicos e VDRL reagentes em soro. Em relação a características biológicas, o sexo mais prevalente foi o masculino, correspondendo a 84.8% do total de indivíduos com co-infecção HIV-Sífilis, de idade entre 36 e 50 anos, com 85.8% dos indivíduos vivendo na Região Metropolitana do Recife).

Pacientes que tem diagnóstico de HIV entre 10 e 20 anos são a maior proporção, próximo a 48%.

Criptosporidíase, toxoplasmose e pneumocistose foram as doenças oportunistas mais frequentes. Ainda encontramos vinte pacientes com Hepatite B e quatro pacientes com Hepatite C.

Somente 7.6% dos pacientes tem contagem de Linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup> no último exame disponível no prontuário, mas esse dado também mostra que 22.8% dos pacientes não tem carga viral indetectável.

O estudo demonstrou que não há associação entre sífilis e contagem de linfócitos T CD4+ e contagem de Carga Viral para HIV, sendo todas as associações sem significância estatística.

## REFERÊNCIAS

- ADOLF, Rafael et al. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. **AIDS care**, London, v. 24, n. 2, p. 252-258, 2012.
- AVELLEIRA, João Carlos Regazzi; BOTTINO, Giuliana. Syphilis: diagnosis, treatment and control. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.
- AYDIN, Özlem Altuntas et al. Seroprevalence and Risk Factors of Syphilis among Hiv/aids Patients in Istanbul, Turkey. **Central European journal of public health**, Prague, v. 23, n. 1, p. 65-68, 2015.
- BALAGULA, Yevgeniy et al. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. **International journal of dermatology**, Philadelphia, v. 53, n. 12, p. 1434-1441, 2014.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SÍFILIS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, ano 4, n. 1, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Sífilis: estratégias para diagnóstico no Brasil**. Brasília, DF, 2010. 100 p.
- BRASIL. 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, DF: Ministério da Saúde, 2016. 52 p.
- BURCHELL, Ann N. et al. Enhanced syphilis screening among HIV-positive men (ESSAHM): a study protocol for a clinic-randomized trial with stepped wedge design. **Implementation Science**, London, v. 11, n. 1, p. 8, 2016. Disponível em: <<https://implementationscience.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13012-016-0371-0?site=implementationscience.biomedcentral.com>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- BURCHELL, Ann 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 infectious diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 356, 2015. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1098-2>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística básica**. 4. ed. São Paulo: Atual, 1987.
- CANTOR, Amy G. et al. Screening for syphilis: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. **Jama**, Chicago, v. 315, n. 21, p. 2328-2337, 2016.
- CASTRO, Rita Maria Rodrigues Teixeira de. **Contribuição para o estudo de infecção por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum***: resposta serológica, diagnóstico molecular e genotipagem. 2004. Dissertação (Seleção de doutorado) - Universidade Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, 2004.
- CLEMENT, Meredith E.; OKEKE, N. Lance; HICKS, Charles B. Treatment of syphilis: a

systematic review. **Jama**, Chicago, v. 312, n. 18, p. 1905-1917, 2014.

DAS, Aritra et al. Factors associated with HIV and syphilis co-infection among men who have sex with men in seven Chinese cities. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 26, n. 3, p. 145-155, 2015.

DE ALMEIDA, Sergio Monteiro et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. **Journal of neurovirology**, New York, v. 16, n. 1, p. 6-12, 2010.

ENDRIS, Mengistu et al. Seroprevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women who attend the University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 111, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353477/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_848.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353477/pdf/12879_2015_Article_848.pdf)>. Acesso em: 20 jan. 2017.

FERREIRA, Lino José Manuel. **Infecção por Treponema pallidum**: análise serológica e pesquisa de DNA. 2013. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2013.

GARCIA, Fernanda Lopes Brito. **Prevalência de sífilis em adolescentes e jovens do sexo feminino no estado de Goiás**. 2009. Dissertação (mestrado) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

GREENACRE, Michael J. **Correspondence analysis in practice**. 2. ed. London: Chapman & Hall: CRC, 2007.

HSU, Katherine K.; BURSTEIN, Gale R. Syphilis Screening Recommendation in Nonpregnant Adults and Adolescents: Still Waters Run Deep. **JAMA pediatrics**, Chicago, v. 170, n. 8, p. 733-735, 2016.

JAKOPANEC, Irena et al. Syphilis epidemiology in Norway, 1992-2008: resurgence among men who have sex with men. **BMC infectious diseases**, London, v. 10, n. 1, p. 105, 2010.

JANIER, M et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Oxford, v. 28, n. 12, p. 1581-1593, 2014.

JIN, Jill. Screening for Syphilis. **Jama**, Chicago, v. 315, n. 21, p. 2367, 2016.

KANE, Mark Andrew et al. Demographic determinants of syphilis seroprevalence among US blood donors, 2011–2012. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 63, 2015.

KATZ, Kenneth A. Syphilis Screening in the 21st Century: New Recommendations for an Old Disease. **Jama dermatology**, Chicago, v. 152, n. 7, p. 749-750, 2016.

KENYON, Chris Richard; OSBAK, Kara; TSOUMANIS, Achilleas. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century—A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. **PLoS neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 10, n. 5, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004711>>.

Acesso em: 20 mar. 2017.

KNAUTE, Damaris Fröhlich et al. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 55, n. 12, p. 1615-1622, 2012.

LARSSON, Henrik O.; JOHNSSON, Annika; BREDBERG, Anders. Syphilis Diagnosis: Three Cases with Increasing Treponemal Test Result after Therapy. **Acta dermatovenereologica**, Stockholm, v. 94, n. 3, p. 323-324, 2014.

LIU, Guowu et al. Incidence of HIV and syphilis among men who have sex with men (MSM) in Beijing: an open cohort study. **PloS One**, San Francisco, v. 10, n. 10, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591335/pdf/pone.0138232.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2017.

LONGO, Dan L. et al. **Manual de Medicina de Harrison**. Porto Alegre: AMGH, 2013.

MAGALHÃES, Daniela Mendes dos Santos et al. A sífilis na gestação e sua influência na morbimortalidade materno-infantil. **Comunicação em ciências da saúde**, Brasília, DF, v. 22, supl. 1, p. 43-54, 2011.

MANYAHI, Joel et al. Prevalence of HIV and syphilis infections among pregnant women attending antenatal clinics in Tanzania, 2011. **BMC public health**, London, v. 15, n. 1, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492104/pdf/12889\\_2015\\_Article\\_1848.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492104/pdf/12889_2015_Article_1848.pdf)>. Acesso em: 25 mar. 2017.

MEIRELES, P. et al. Incident risk factors as predictors of HIV seroconversion in the Lisbon cohort of men who have sex with men: first results, 2011–2014. **Euro surveillance**, Saint-Maurice, v. 20, n. 14, 2015. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2015.20.14.21091>>. Acesso em: 25 mar. 2017.

MERINS, V.; HAHN, K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. **European journal of medical research**, Munich, v. 20, p. 81, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596308/pdf/40001\\_2015\\_Article\\_175.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596308/pdf/40001_2015_Article_175.pdf)>. Acesso em: 21 abr. 2017.

OTIENO-NYUNYA, Boaz et al. Epidemiology of syphilis in Kenya: results from a nationally representative serological survey. **Sexually transmitted infections**, London, v. 87, n. 6, p. 521-525, 2011.

PATHELA, Preeti et al. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 61, n. 2, p. 281-287, 2015.

SAID, Maria A. et al. Uptake of testing for HIV and syphilis among men who have sex with men in Baltimore, Maryland: 2004–2011. **AIDS and Behavior**, New York, v. 19, n. 11, p. 2036-2043, 2015.

SALADO-RASMUSSEN, Kirsten et al. Serological response to treatment of syphilis with doxycycline compared with penicillin in HIV-infected individuals. **Acta dermato-**

**venereologica**, Stockholm, v. 96, n. 6, p. 807-811, 2016.

SEÑA, Arlene C. et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 479, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625448/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_1209.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625448/pdf/12879_2015_Article_1209.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2017.

SHIMELIS, Techalew et al. Syphilis among people with HIV infection in southern Ethiopia: sero-prevalence and risk factors. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 189, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406018/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_919.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406018/pdf/12879_2015_Article_919.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2017.

SPIELMANN, Nadine et al. Time trends of syphilis and HSV-2 co-infection among men who have sex with men in the German HIV-1 seroconverter cohort from 1996–2007. **Sexually transmitted infections**, London, v. 86, n. 5, p. 331-336, 2010.

SPORNRAFT-RAGALLER, Petra et al. Characteristics and coinfection with syphilis in newly HIV-infected patients at the University Hospital Dresden 1987-2012. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, Berlin, v. 12, n. 8, p. 707-716, 2014.

TUCKER, Joseph D. et al. An expanding syphilis epidemic in China: epidemiology, behavioural risk and control strategies with a focus on low-tier female sex workers and men who have sex with men. **Sexually transmitted infections**, London, v. 87, Suppl. 2, p. 16-18, 2011.

TUDDENHAM, Susan; GHANEM, Khalil G. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, p. 351, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545322/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_1028.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545322/pdf/12879_2015_Article_1028.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2017.

## APENDICE A – ARTIGO ORIGINAL

### Prevalence and risk factors of syphilis among HIV-infected patients at University Hospital in Brazil

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Syphilis is caused by the spirochete *Treponema pallidum*, has sexual and vertical transmission resulting in the acquired or congenital forms of the disease. Increased infection has been observed since the 1970s, particularly among men who have sex with men and HIV-infected patients. There are currently about 12 million new infections worldwide. Studies suggest that syphilis manifests differently in co-infected HIV/*T. pallidum*. However, serologic tests and response to therapy are no different from non-HIV infected, but infection is a co-factor for the transmission of this virus, justifying greater attention from clinicians and researchers. The objective of this study was to evaluate the prevalence of syphilis and associated factors, such as age, sex, viral load for HIV and CD4 T-lymphocytes among people living with HIV/AIDS at the Infectious and Parasitic Diseases Clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco. **METHODS:** The study was a descriptive and analytical cross-sectional study, with a non-probabilistic sample, selected from January to May 2016 and consisted of 973 individuals older than 18 years, diagnosed with HIV. The syphilis diagnosis was performed with the rapid treponemal test (qualitative test) and the VDRL (quantitative test) in the serum. **RESULTS:** Of the 973 patients, 179 (18.4%) were reactants for the two tests, 84.8% of the individuals were male, 50.9% of the patients were between 36 and 50 years old. 47.8% of the individuals had a diagnosis of HIV between 10 and 20 years, as well as 40.3% already use antiretroviral therapy between 10 and 20 years. However, there is no association between VDRL and CD4 T lymphocyte count and HIV viral load. **CONCLUSIONS:** The United Nations Joint Program on HIV/AIDS (UNAIDS) estimated 734,000 people living with HIV in 2014, a prevalence of between 0.4 and 0.7% of the population, with a prevalence of syphilis among them of 5.3 % To 8.8%. If we consider that VDRL is low in very early and late stages of the disease, the result of 18.4% prevalence of syphilis in patients living with HIV-AIDS is higher than expected for this population, making it urgent to adopt new public measures More efficient and effective in order to eradicate this long-neglected pathology.

Descritores: Syphilis. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Coinfection. Prevalence.

## INTRODUCTION

Syphilis, one of the oldest diseases caused by the spirochaete bacterium *Treponema pallidum*, has been a major public health problem worldwide<sup>1</sup>. In the early 20<sup>th</sup> century, the disease had been prevalent, and the cause of such morbidity and mortality. Penicillin and public health measures reduced new cases from a peak of nearly 95,000 cases in 1946 to 7,000 in 1954 in the United States. In 1999 the Centers of Disease Control and Prevention (CDC) issued a plan to eliminate syphilis from the United States. In 2000, only 6,000 new cases were reported. And the syphilis resurgence began, cases increasing year after year, reaching nearly 20,000 in 2014<sup>2</sup>.

The 2016 US Preventive Service Task Force (USPSTF) recommendation statement on screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents has been published, and clinicians are advised to screen for syphilis infection in persons at increased risk for infection<sup>3</sup>. Based on current surveillance data, it has found that men who have sex with men (MSM) and persons living with human immunodeficiency virus (HIV) infection have the highest risk for infection<sup>2</sup>.

A recent review of studies conducted worldwide reported a 9.5% prevalence of syphilis among adults living with HIV infection<sup>4</sup>.

Individuals are often coinfecting with HIV and *Treponema pallidum* because both of the infections are sexually transmissible<sup>5</sup>. Transmission occurs from an active case via sexual activity involving oral, vaginal or anal mucosae<sup>6</sup>.

Unsafe blood transfusion, needle sharing and from mother to child in utero are forms to transmit syphilis too<sup>7</sup>.

A Brazilian study reported a 20.5% prevalence of syphilis, reflecting that the population is still engaging in unprotected sexual intercourse<sup>8</sup>.

Timely diagnosis and prompt treatment are important to limiting its clinical effects. Syphilis occurs in overlapping stages, classified according to symptoms and time since initial infection. A diagnosis of early syphilis (primary, secondary, and early latent syphilis) implies that *T. pallidum* infection occurred within the previous year. Late syphilis represents manifestation occurring more than one year and even decades after initial infection. Latent syphilis refers to *T. pallidum* infection with reactive syphilis serologic findings but without clinical manifestations of disease. It includes both early and late latent syphilis<sup>9</sup>.

The treatment of syphilis in patients with concomitant HIV infection should be given as for non-HIV-infected patients. First line therapy is benzathine penicillin G: 2.4 million

units by intramuscular (one injection 2.4 million units single dose or 1.2 million units in each buttock) weekly on day 1, 8 and 15. If penicillin allergy offer doxycycline 200 mg daily orally during 21-28 days<sup>10</sup>.

The current study reports the seroprevalance and risk factors of syphilis among HIV-infected patients attending at an University Hospital of Universidade Federal de Pernambuco, in Brazil.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study Design, Study Site and Population**

The search was conducted in two stages. In the first stage the patients were selected from samples of rapid treponemal tests performed during the months of January to May, 2016 at the laboratory of the Clinics Hospital of the Federal University of Pernambuco. All samples with positive rapid tests were analyzed with VDRL for the diagnosis of syphilis.

In the second stage, the records of patients with positive VDRL were analyzed to see if there was any previous treatment for syphilis, since the year of the discovery of HIV, or whether it was a new diagnosis and the level of viral load of HIV and level of CD4.

All patients are carriers of the HIV, attended at the outpatient clinic of the Clinics Hospital of the Federal University of Pernambuco, over 18 years of age and asymptomatic for syphilis.

It was a convenience sample consisting of HIV-infected patients who present a diagnosis of latent syphilis at the time of collection of routine tests for level of CD4 and Viral Load of HIV, estimating the recruitment of approximately 960 individuals at the end of the study within of six months.

## **RESULTS**

### **Sample Profile**

Of the 973 patients, 179 (18.4%) were reactants for the two tests.

From the results, it can be seen that the majority (50.9%) of the patients were aged between 36 and 50 years, 84.8% were males and 85.8% were residents of the region Metropolitan of Recife (Table 1).

**Table 1** – Characteristics of the study population.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Age</b>		
18-25 years	7	4,0%
26 -35 years	20	11,4%
<b>36 - 50 years</b>	89	<b>50,9%</b>
51 - 65 years	49	28,0%
> 66 years	10	5,7%
Total	175	100,0%
Missing	4	
<b>Sex</b>		
Women	27	15,2%
<b>Men</b>	151	<b>84,8%</b>
Total	178	100,0%
Missing	1	
<b>Residence</b>		
<b>Recife municipality</b>	145	<b>85,8%</b>
Other	24	14,2%
Total	169	100,0%
Missing	10	

Regarding the time that they were diagnosed with HIV, it was obtained that 47.8% had been diagnosed between 10 and 20 years ago. On the other hand, only 1.7% had been diagnosed in the past two years. It was also possible to observe that toxoplasmosis of brain (29.4%), Cryptosporidiasis (23.5%) and Pneumocystis carinii (14.7%) were the most evident diseases in patients who had some type of opportunistic infection (Table 2).

**Table 2** – Time of Diagnosis to HIV and Often Opportunistic Infections.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Years of HIV</b>		
> 20 anos	9	5,10%
<b>10 - 20 years</b>	85	<b>47,80%</b>
5 - 9 years	39	21,90%
2 - 4 years	42	23,60%
< 2 years	3	1,70%
Total	178	100,00%
Missing	1	
<b>Opportunistic Infection</b>		
Candidiasis	3	8,80%
Cytomegalovirus (CMV)	2	5,90%
CMV Mielitis	1	2,90%
CMV retinitis	3	8,80%

<b>Cryptosporidiosis</b>	8	<b>23,50%</b>
Isosporiasis	1	2,90%
Mycobacteria	1	2,90%
<b>Toxoplasmosis of brain</b>	10	<b>29,40%</b>
<b><i>Pneumocystis carinii</i></b> <b>(PCP)</b>	5	<b>14,70%</b>
Total	34	100,00 %
Missing	145	

Regarding initial and last level of CD4, it was observed that initially 37.8% had a CD4 lower than 200 cells/ml, and only 9.8% with CD4 between 401 and 500 cells/ml. On the other hand, when considering only the final immunity (last CD4), it is noticed that the majority (67.4%) of the patients presented CD4 above 500 cells/ml and only 7.6% below 200 cells/ml (Table 3).

**Table 3** – Laboratory findings of the patients about CD4 levels.

	N	%
<b>CD4 cell per ml</b>		
<b>&lt; 200</b>	62	<b>37,8%</b>
201- 300	25	15,2%
301- 400	17	10,4%
401- 500	16	9,8%
<b>&gt; 500</b>	44	<b>26,8%</b>
Total	164	100,0%
Missing	15	
<b>CD4 (last)</b>		
< 200	13	7,6%
201 – 300	10	5,8%
301- 400	20	11,6%
401- 500	13	7,6%
<b>&gt; 500</b>	116	<b>67,4%</b>
Total	172	100,0%
Missing	7	

Based on the results of the quantitative HIV PCR, it is possible to notice that initially 35.8% already had a Viral Load greater than 100,000 copies/ml, 25.3% between 10,001 and 99,999 copies/ml and only 8% with viral load below 40 copies/ml. On the other hand, at the time of the intervention, it was observed that the majority (78.2%) had Viral Load (last) less than 40 copies/ml (Table 4).

**Table 4 – Laboratory Findings of Viral Load (HIV PCR).**

	N	%
<b>Viral Load (initial) copies/ml</b>		
< 40	13	8,0%
41 - 1.000	28	17,3%
1.001 - 10.000	22	13,6%
10.001 - 99.999	41	25,3%
> 100.000	58	35,8%
Total	162	100,0%
Missing	17	
<b>Viral Load (Last)</b>		
< 40	133	78,2%
41 - 1.000	17	10,0%
1.001 - 10.000	6	3,5%
10.001 - 99.999	10	5,9%
>100.000	4	2,4%
Total	170	100,0%
Missing	9	

When analyzing the VDRL, it was observed that the majority (58.7%) of the patients presented VDRL below or equal 1/8 (with more emphasis 1/2), compared to 34.1% between 1/16 and 1/128 and only 7.3% with VDRL above 1/128 (Table 5).

**Table 5 – Serological Results According to VDRL Status.**

	N	%
<b>VDRL serum</b>		
½	41	22,9%
1/1	27	15,1%
1/16	20	11,2%
¼	19	10,6%
1/8	18	10,1%
1/32	16	8,9%
1/64	13	7,3%
1/128	12	6,7%
1/256	8	4,5%
1/512	4	2,2%
1/1024	1	0,6%
Total	179	100,0%
<b>Group VDRL</b>		
< 1/8	105	58,7%
1/16 - 1/128	61	34,1%
> 1/128	13	7,3%
Total	179	100,0%

## DISCUSSION

There is prevalence in male co-infection with syphilis and HIV. The results found in this study do not differ from the literature. A Turkish study in the year 2015 found a prevalence of 86.3% of men with both pathologies<sup>11</sup>. A German survey conducted in a tertiary hospital found 80% of men also co-infected<sup>12</sup>. These data are again explicit in Canadian work, which found a rate of 96% in males<sup>13</sup>. However, a study in Ethiopia found a higher rate in women, equivalent to 47% of the study population<sup>1</sup>. Another African publication, from Kenya, also showed a greater female participation, with no statistical difference between men and women<sup>14</sup>. Already a Swiss team found a male prevalence, with a 92% participation of this sex<sup>15</sup>.

Most patients are in the age group between 36 and 50 years (50.9%). A study conducted in the state of Rio Grande do Sul has shown that individuals over 50 years of age have a 67% higher chance of becoming infected with syphilis<sup>8</sup>. The rate of 34% for men who have sex with men and 30.9% for heterosexual men was found in individuals between 35 and 44 years of age with syphilis in a European study<sup>16</sup>. An American study found a prevalence peak at the ages between 35 and 39 years, corresponding to 17.4% of the individuals affected

by HIV and syphilis<sup>17</sup>. In the article produced by German researchers, the mean age found was 34 years<sup>12</sup>.

A high percentage of the analyzed population resides in the metropolitan region of Recife, maybe because the hospital has an old service of hosting patients living with HIV / AIDS, being fixed on the road, close to the border with neighboring municipalities, is the preferred point of patients in the region.

Regarding the time of diagnosis of HIV, 47.8% of the patients had between 10 and 20 years of diagnosis. The study did not evaluate whether the diagnosis of syphilis was within this time interval or more recent, since all subjects had latent, late, or precocious syphilis. However, it further demonstrates that patients already diagnosed with HIV infection should receive attention regarding the prevention of other sexually transmitted diseases, such as syphilis. This population, which, for the most part, receives antiretroviral treatment over the years, realizes that it is not getting sick and is often neglected by other pathologies, perpetuating the cycle of transmission.

It is a fundamental role of the attending physician to routine information and continuous education in consultations regarding the contagion of other diseases. It is necessary to explain the importance of condom use, the possibility of contagion of other diseases, whether syphilis or others transmitted through sexual contact, making the patient aware of his responsibility to eradicate the transmission of the same or even of not being contaminated with another virus Or bacteria, even if the patient is old in the outpatient clinic.

Regarding the CD4 T lymphocyte count, 37.8% of the population observed had an initial count lower than 200 cells/mm<sup>3</sup>, showing that the diagnosis of HIV contamination is still late, especially when patients are already in the stage of consumptive disease. Already the current count, reveals that 67.4% of the individuals are with CD4 above 500 cells/mm<sup>3</sup>. This is of concern insofar as it reveals that despite effective treatment available free of charge by the SUS, many patients do not adhere adequately, which can perpetuate the cycle of transmission and cause high morbidity and mortality for them.

Professionals at the Dresden University Hospital revealed that at the time of diagnosis of syphilis their patients had an average CD4 count of 411 cells/ml<sup>12</sup>. On the other hand, an African article showed that only 33% of individuals had a CD4 T-lymphocyte count above 500 cells per mm<sup>3</sup>, revealing how much the African continent lacks public measures to control AIDS<sup>1</sup>. Another national study showed that 18.8% of all patients had CD4 counts above 350 in HIV and syphilis co-infection<sup>8</sup>. Danish authors found that 61% of subjects in their research had a CD4 count above 200 cells/mm<sup>3</sup>.

When analyzing the quantitative HIV PCR, it is observed that 35.8% of participants had a value above 100,000 copies/mm<sup>3</sup> when they underwent the first examination. However, in the last medical record, 78.2% had an undetectable viral load, that is, less than 40 copies/mm<sup>3</sup>.

Canadian authors found a percentage of 64.9% of patients with coinfection with undetectable viral load<sup>13</sup>. Danish authors reported only 45% of the study population with viral load less than or equal to 200<sup>18</sup>. A national study elucidated that only 14.04% of the population in question had HIV viral load less than 10,000 copies/ml<sup>8</sup>.

Unfortunately the work assigns minimal value to viral load different from the study described here, but it is notorious the greater control of the AIDS virus in the hospital source of the research.

The free medication, the participation of the multidisciplinary team, the presence of academic, doctoral students and resident doctors, are facts that allow a more complete consultation, with a more detailed explanation regarding the use of medication, and also, the referred hospital has an outpatient clinic Exclusive for patients with poor adherence to treatment, offering an early rescue to those individuals who feel discouraged by the long period of treatment and its side effects. Measures such as these decrease withdrawal and prevent loss of efficacy of antiretrovirals, including switching from schedules to less-than-routine ones, which may involve multiple doses of tablets during the day.

When the patients were grouped in relation to the VDRL titration, 58.7% of the patients had titers between 1/1 and 1/8. Therefore, 41.3% presented VDRL greater than or equal to 1/16. In the current research it was considered that any titration could correspond to the latent disease, since it is already literary knowledge that the titrations vary from individual to individual and that late phases of the disease can have low titrations.

Compared with other studies, German researchers found that only 6.7% of patients had VDRL greater than or equal to 1/8<sup>12</sup>. This information demonstrates that the patients of the Hospital-Escola Universitário do Brasil have titration still high, requiring care.

When the value of VDRL is compared to the value of the last CD4 recorded in the medical record (last CD4), there is a tendency for patients with VDRL above 1/128 to have a CD4 between 201 and 300 cells/ml, however it is a very weak correlation.

## **CONCLUSIONS**

This paper showed high sero-prevalance of syphilis among HIV-infected patients.. Regarding biological characteristics, the most prevalent sex was male, aged between 36 and

50 years, with most of individuals living in the Region Metropolitan of Recife. Patients diagnosed with HIV between 10 and 20 years ago are the largest proportion, showing that they are more unconcerned over the years.

## REFERENCES

1. Shimelis T, Lemma K, Ambachew H, Tadesse E. Syphilis among people with HIV infection in southern Ethiopia: sero-prevalence and risk factors. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 20]; 15:189. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406018/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_919.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406018/pdf/12879_2015_Article_919.pdf).
2. Katz KA. Syphilis Screening in the 21st Century: New Recommendations for an Old Disease. *Jama Dermatol*. 2016; 152:749-50.
3. Hsu KK, Burstein GR. Syphilis Screening Recommendation in Nonpregnant Adults and Adolescents: Still Waters Run Deep. *Jama Pediatr*. 2016; 170: 733-5.
4. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 25]; 15:479. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625448/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_1209.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625448/pdf/12879_2015_Article_1209.pdf).
5. de Almeida SM, Bhatt A, Riggs PK, Durelle J, Lazzaretto D, Marquie-Beck J, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. *J Neurovirol*. 2010; 16:6-12.
6. Burchell AN, Allen VG, Grewal R, MacPherson PA, Rachlis A, Walmsley S, et al. Enhanced syphilis screening among HIV-positive men (ESSAHM): a study protocol for a clinic-randomized trial with stepped wedge design. *Implement Sci* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 25]; 11:8. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13012-016-0371-0?site=implementationscience.biomedcentral.com>.
7. Endris M, Deressa T, Belyhun Y, Moges F. Seroprevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women who attend the University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 20]; 15:111. Available from:

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0848-5>.

8. Adolf R, Bercht F, Aronis ML, Lunardi LW, Schechter M, Sprinz E. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. *AIDS Care*. 2012; 24:252-8.
9. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *Jama*. 2014; 312:1905-17.
10. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:1581-93.
11. Aydin ÖA, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence and Risk Factors of Syphilis among Hiv/aids Patients in Istanbul, Turkey. *Cent Eur J Public Health*. 2015; 23:65-8.
12. Spornraft-Ragaller P, Schmitt J, Stephan V, Boashie U, Beisert S. Characteristics and coinfection with syphilis in newly HIV-infected patients at the University Hospital Dresden 1987-2012. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12:707-16.
13. Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DH, Grewal R, 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 [Internet]*. 2015 [cited 2017 Jan 20]; 15:356. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1098-2>.
14. Otieno-Nyunya B, Bennett E, Bunnell R, Dadabhai S, Gichangi AA, Mugo N, et al. Epidemiology of syphilis in Kenya: results from a nationally representative serological survey. *Sex Transm Infect*. 2011; 87:521-5.
15. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:1615-22.
16. Jakopanec I, Grjibovski AM, Nilsen Ø, Aavitsland P. Syphilis epidemiology in Norway, 1992-2008: resurgence among men who have sex with men. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2010 [cited 2017 Jan 20]; 10:105. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-10-105?site=bmcinfectdis.biomedcentral.com>.
17. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, Schillinger JA. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(2):281-7.

18. Salado-Rasmussen K, Hoffmann S, Cowan S, Jensen JS, Benfield T, Gerstoft J, et al. Serological response to treatment of syphilis with doxycycline compared with penicillin in HIV-infected individuals. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96(6):807-11.

## ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE  
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE  
SERVIÇOS HOSPITALARES



## CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitamos a pesquisadora Patrícia Maria Sobral de Oliveira, a desenvolver o seu projeto “Validação de técnicas moleculares para diagnóstico e subtipagem do *Treponema pallidum* no líquido cefalorraquidiano e caracterização da resposta imune no sistema nervoso central de coinfectados HIV-Aids/sífilis”, que está sob a coordenação/orientação da professora Dra Zulma Maria de Medeiros, cujo objetivo é “Validar e aplicar técnicas moleculares e de caracterização celular (citometria de fluxo) para o diagnóstico da neurosífilis e avaliar a resposta imune no SNC, em pacientes vivendo com HIV/Aids”, atendidos neste serviço de Doenças Infecciosas e Parasitária do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

A aceitação está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Local, em 10 / 10 / 2014

Nome/assinatura e carimbo do responsável pela Instituição ou pessoa por ele delegada

Dr. Antônio Protazio  

 Chefe do DIP-8º Sul  
 CRM: 8605

## ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS

**FICHA DE ACOMPANHAMENTO E QUESTIONÁRIO DE PESQUISA**

INFORMAÇÕES INICIAIS					
Nome do Hospital:					
I. IDENTIFICAÇÃO					
1. Número do prontuário	2. Nome:			3. Data da entrevista	
4. Número de identificação	5. Data de Nascimento	6. Idade	7. Sexo		
8. Cor da pele auto referida 1 Branca 2 Negra 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena	9. Estado Civil 1 Solteiro (a) 2 Casado (a) 3 Separado (a) 4 Viúvo (a) 5 Divorciado (a)	10. Tem companheiro (a) fixo: 1 SIM 2 NÃO			
II. PROCEDÊNCIA					
11. Cidade			12. Bairro		
III. CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA					
13. Ocupação			14. Renda mensal familiar		
IV. HÁBITOS					
15. Uso de drogas injetáveis 1 SIM 2 NÃO			16. Histórico de hemotransusão 1 SIM 2 NÃO		
V. DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV-AIDS					
17. Data do diagnóstico laboratorial			18. Histórico de doença oportunista 1 SIM 2 NÃO		
19. Doenças oportunistas					
Câncer cervical invasivo		Histoplasmose disseminada		Pneumocistose	
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio e pulmão)		Isosporiose intestinal crônica > 1 mês		Reativação de Chagas	
Citomegalovirose ( exceto fígado, baço e linfonodo)		Leucoencefalopatia multifocal progressiva		Salmonelose recorrente	
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês		Linfoma não Hodgkin e outros linfomas		Toxoplasmose cerebral	
Herpes simples muco-cutânea > 1 mês		Micobacteriose disseminada (exceto tuberculose)			
VI. DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL					
20. Data do início do tratamento			21. Combinação de classes do esquema atual 1 2 ITRN + ITRNN 2 2 ITRN + IP 3 2 ITRN + IP r 4 ITRN + ITRNN + IP 5 ITRN + ITRNN + IP r 6 Outros		
VII. HISTÓRICO DE CD4 E CARGA VIRAL					
Data	Linfócitos T CD4 (células por mm <sup>3</sup> )	Carga Viral (cópias RNA por ml)	Data	Linfócitos T CD4 (células por mm <sup>3</sup> )	Carga Viral (cópias RNA por ml)



## ANEXO C – PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Validação de técnicas moleculares para o diagnóstico e subtipagem do *Treponema pallidum* no líquido cerebrospinal e caracterização da resposta imune no sistema nervoso central de pacientes coinfectados HIV-Aids/sífilis

**Pesquisador:** Patrícia Maria Sobral de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 37336814.3.0000.5190

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO À CIÊNCIA E TECNOLOGIA - FACEPE

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.055.128

**Data da Relatoria:** 01/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Doutorado, vinculado ao Programa de Pós graduação em Biociências e Biotecnologia em Saúde, turma 2015-2019, oferecido pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fiocruz. Sob a orientação da Dr<sup>a</sup>. Zulma Maria de Medeiros e Co-orientação dos Dr<sup>o</sup> Paulo Sérgio Ramos de Araújo e Fábio Lopes de Melo.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Validação e aplicação de técnicas moleculares e de caracterização celular (citometria de fluxo) para o diagnóstico da neurosífilis e avaliação da resposta imune no SNC, em pacientes vivendo com HIV/Aids.

**Objetivo Secundário:**

- Validar a técnica de PCR- nested convencional e em único tubo para o diagnóstico molecular do *Treponema pallidum* em amostras de LCR de pacientes vivendo com HIV/Aids apresentando sintomatologia de neurosífilis;
- Estudar a relação entre os resultados positivos e negativos do VDRL em amostra de LCR e os resultados de testes moleculares, assim como o desfecho clínico em indivíduos vivendo com HIV/Aids;

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br



CENTRO DE PESQUISAS  
AGGEU MAGALHÃES/



Continuação do Parecer: 1.055.128

Estudar a diversidade das cepas do *Treponema pallidum* isolados do LCR de pacientes vivendo com HIV/Aids, através da utilização e otimização de técnicas de subtipagem (RFLP) e sequenciamento, que possam ser aplicadas em estudos de epidemiologia molecular e da patogênese da neurosífilis;• Identificar genes dentro das subespécies do *Treponema pallidum* envolvidos com a patogênese da neurosífilis;• Relacionar a resposta imune celular com a presença ou ausência do *Treponema pallidum* e com seus subtipos, para verificação de virulência entre cepas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O estudo não implicará em riscos físicos para os pacientes, uma vez que a amostra para os testes de biologia molecular, será uma alíquota da amostra de LCR obtida por punção lombar para realização do teste diagnóstico padrão ouro para neurosífilis, o VDRL. Portanto, não haverá necessidade de punção lombar extra para realização da pesquisa. Sendo assim, o risco atribuído a punção lombar para realização do VDRL, não se deverá a esta pesquisa, já que o VDRL no LCR é a recomendação atual o Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico da neurosífilis. Riscos quanto a quebra de sigilo das informações do projeto, como nome dos participantes e resultados de exames, serão minimizados pela declaração de compromisso no TCLE

que em "nenhum momento haverá identificação dos participantes da pesquisa".

**Benefícios:**

Possibilidade de disponibilização de um teste para o diagnóstico da neurosífilis no LCR de pacientes vivendo com HIV-Aids com maior sensibilidade, propiciando maior chances de cura pela administração da terapia no início da invasão do Sistema Nervoso Central pelo *Treponema pallidum* e antes do aparecimento dos sintomas da neurosífilis.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa considerada com validade científica com as seguintes características:

**Desenho do estudo:**

**Sujeitos da pesquisa:** A população do estudo será composta por pacientes atendidos no HC-UFPE. Serão avaliados indivíduos que concordarem participar do estudo, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, com procedência descrita e que atendam os critérios de inclusão desse estudo.

**Área de estudo:** Pacientes provenientes do Estado de Pernambuco. Período de estudo: 2015 a 2019

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br



**CENTRO DE PESQUISAS  
AGGEU MAGALHÃES/**



Continuação do Parecer: 1.055.128

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos e documentos exigidos entregues.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A autora anexou à plataforma brasil os documentos exigidos.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê avaliou e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP.

RECIFE, 08 de Maio de 2015

---

**Assinado por:  
Janaina Campos de Miranda  
(Coordenador)**

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-420

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)2101-2639

Fax: (81)2101-2639

E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br

## ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da Saúde

### ANEXO I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos \_\_\_\_\_, a participar da pesquisa “Validação de técnicas moleculares para o diagnóstico e subtipagem do *Treponema pallidum* no líquido cefalorraquidiano e caracterização da resposta imune no sistema nervoso central de pacientes coinfectados HIV/Aids” que será desenvolvido no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ), cujo o objetivo é encontrar um método para o diagnóstico da sífilis no Sistema Nervoso Central em pessoas vivendo com HIV/Aids, resultando em grande benefício para aquelas com sífilis e suspeitas sífilis no Sistema Nervoso Central, por haver a possibilidade de realizar um teste que tenha maior poder de identificação do agente infeccioso no cérebro, levando o paciente a receber tratamento mais rapidamente.

Esclarecemos que não haverá necessidade de uma coleta extra do líquido cefalorraquidiano (LCR) por punção de medula espinhal, por parte da nossa equipe, já que faremos uso de um pequeno volume, que será solicitada ao médico que o acompanha. Assim, na ocasião em que for retirada amostra do líquido cefalorraquidiano para realização dos exames solicitados pelo seu médico, para saber se o agente infeccioso está no cérebro, solicitaremos um volume de 2mL (aproximadamente uma colher de café) deste material para realizarmos nossa pesquisa.

Os resultados obtidos poderão ser divulgados em trabalhos científicos e relatórios, mas garantimos que em nenhum momento haverá identificação dos participantes da pesquisa. Também será garantido ao paciente, em qualquer momento da pesquisa, a liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer problema para o seu acompanhamento clínico e tratamento, se for o caso. Também ficamos a disposição para esclarecimentos sobre o estudo quando o Sr. (a) achar necessário.

Solicitamos também que seja autorizada a guarda dos materiais coletados até o final da pesquisa, e caso esse material seja utilizado em outra pesquisa, o Sr. (a) será contatado para uma nova autorização.

Antes da assinatura desse termo, foram fornecidas informações necessárias para o melhor entendimento. Esse termo será assinado em duas vias, ficando uma com o Sr. (a) e outra arquivada com o responsável pelo projeto.

Recife, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_.

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do Membro da Pesquisa: \_\_\_\_\_

**Dúvidas ou outras informações posteriores poderão ser obtidas com:**

Dr<sup>a</sup>. Patrícia Sobral, Biomédica do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, localizado - Av. Moraes Rego, s/n , no Campus da UFPE, CEP: 50670-420 Recife-PE, e pelo Fone: 0XX81 2101-2691.

Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, localizado - Av. Moraes Rego, s/n , no Campus da UFPE, CEP: 50670-420 Recife-PE, e pelo Fone: 0XX81 2101-2671.