

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**INCIDÊNCIA DE SÍFILIS E HIV E AVALIAÇÃO
DO TRATAMENTO EM INDIVÍDUOS
PRIVADOS DE LIBERDADE DO ESTADO DO
MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

GRACIELA MENDONÇA DOS SANTOS BET

DOURADOS MS

2016

GRACIELA MENDONÇA DOS SANTOS BET

**INCIDÊNCIA DE SÍFILIS E HIV E AVALIAÇÃO
DO TRATAMENTO EM INDIVÍDUOS
PRIVADOS DE LIBERDADE DO ESTADO DO
MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal da Grande Dourados – Faculdade
de Ciências da Saúde, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. SIMONE SIMIONATTO

Coorientador: Dr. JÚLIO HENRIQUE

ROSA CRODA

DOURADOS MS

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B562i Bet, Graciela Mendonça dos Santos.

Incidência de sífilis e HIV e avaliação do tratamento em indivíduos privados de liberdade do Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. / Graciela Mendonça dos Santos Bet. Dourados, 2016.

29f.

Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Grande Dourados.

Orientadora: Profª Drª Simone Smionatto

Coorientador: Dr. Júlio Henrique Rosa Croda

1. Sífilis. 2. HIV. 3. Incidências. I. Título.

CDD 616.951

Banca de Defesa

Dra. Simone Simionatto

Presidente/Orientadora

Dra. Crhistine Cavalheiro Gonçalves Maymone

Membro Titular/Externo

Dr. Fábio Juliano Negrão

Membro Titular/Programa

Dr. Maurício Antonio Pompílio

Membro Titular/Externo

Agradecimentos

Inicio meus agradecimentos à DEUS, que colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta! Por ter me concedido a força e a sabedoria necessária para concretizar mais este projeto da minha vida.

Ao meu pai Antônio, pelo exemplo de caráter, simplicidade e honestidade que deixou como minha principal herança, e dos quais tenho imenso orgulho. Tenho certeza que torce por mim e me auxilia em todos os momentos, especialmente naqueles de sofrimento e fraqueza. À você, meu pai, minha eterna gratidão e saudade!

À minha mãe, Lucimara, meu infinito agradecimento. Por toda dedicação à minha formação como pessoa e como profissional. Por me ensinar os valores da vida e, a acreditar que nada acontece por acaso. Que todos os acontecimentos, obstáculos e vitórias, me ajudam a crescer e me fortalecer como pessoa. Obrigada mãe por tudo que fez por mim e por toda nossa família, pelo apoio e amor incondicional. Te amo imensamente!

Ao meu querido esposo, Wilson Luiz, por ser tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado, me incentivando e me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Pelo puxões de orelha, pela insistência e paciência. Graças ao seu companheirismo, amizade, compreensão, apoio e amor, este trabalho pôde ser concretizado. Obrigada por ter ajudado o nosso sonho se tornar uma realidade! Te amo... Te amo... Te amo!!!

Aos meus tesouros Maria Eduarda e Mateus, filhos maravilhosos, meu sincero agradecimento! Que os inúmeros dias em que me ausentei da vida de vocês para concretizar este projeto, sejam compensados a cada dia de vossas vidas, pelos frutos que virão diante desta realização. É por vocês o meu esforço. Amo vocês infinitamente!!!

Aos meus sogros, Vilson e Maria, e à minha cunhada Angela, por todo apoio, compreensão e auxílio. Obrigada por tanta dedicação à minha família, especialmente aos meus filhos, que inúmeras vezes ficaram ao vossos cuidados, e receberam todo carinho e suporte necessário.

À minha chuchuzinha mais linda do mundo: minha vó Élia! Obrigada vizinha por todo seu carinho e paciência comigo, especialmente nos momentos em que eu te abandonava.

À minha querida irmã Michele, pelo carinho, compreensão e apoio em todos os momentos. Você é para mim, uma mulher forte e guerreira, que me orgulha por tanta presteza e dedicação.

Aos meus irmãos, Rafael e Welton; aos meus sobrinhos e afilhados, meu agradecimento especial, pois cada um, a seu modo, sempre me apoiou e me incentivou a prosseguir. Obrigada por tudo!

À minha segunda família: minha equipe de trabalho da CCIH, à qual divido grande parte da minha vida e pelos quais tenho muito carinho e consideração. À Dra. Mariana, minha chefe querida, meu sincero agradecimento pelo apoio, suporte e auxílio desde o início desta caminhada. Agradeço a cada um de vocês, meus amigos e meios-irmãos: Rosângela, Angela, Fuad (agora estou livre do “*bullying*”), Micheli, Gianni, Jaciel e Rose, pelo apoio, compreensão, paciência e auxílio. Por terem suportado meus desabafos de angústia e desespero. Sem o apoio de vocês esse projeto não seria possível. Obrigada por tanto carinho e incentivo!

Aos meus cunhados e cunhadas, primos, tios, demais familiares e amigos, meu enorme agradecimento pela torcida e compreensão.

À minha professora e orientadora, Dra. Simone, meu muito obrigada pelo tempo dispensado, pela paciência, pela dedicação, cooperação e compreensão com que me conduziu durante todo esse tempo de mestrado. Agradeço por sua contribuição no meu crescimento pessoal e intelectual!

Ao meu coorientador, Prof. Júlio, pelos ensinamentos e auxílio em prol deste estudo, e do meu crescimento profissional. Por me ensinar diversas ferramentas que contribuíram e facilitaram a construção deste trabalho.

À UFGD e ao Programa de Pós-Graduação pela oportunidade de realização deste mestrado.

À todo o quadro de docentes da FCS pela condução e apoio ao meu crescimento profissional.

Agradeço aos profissionais dos estabelecimentos penais e, aos detentos que participaram voluntariamente deste projeto. Por causa de vocês é que este estudo se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento! Que os frutos desta construção possam repercutir positivamente na vida de cada um.

Ao grupo de pesquisa em Biologia Molecular de Microrganismos (popular Armada-SS), por todos os momentos de parceria, dedicação e amizade compartilhados. Em especial à Maísa, por todo auxílio, cooperação e presteza. Aos queridos Júlio, Peceu, Zé, Romário, Rute, Gleyce, Amanda, Mariana, Guilherme, Thiago, Tháigor, Priscila, Ronaldo, Maria Lorenza e demais alunos que contribuíram, cada um com sua parcela, no desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

À Larissa e Prof. Ana Rita, do LAC da UFMS, pelo auxílio nos momentos dedicado às análises no laboratório.

Aos enfermeiros Tom (Everton), Dayse, Renata e Andréia pelo carinho e auxílio.

A meus colegas de mestrado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à Wirlaine, Bianca, Eliane, Priscila e Aracele, que tornaram mais alegre este tempo de estudo. Foi bom partilhar deste momento com vocês!

Ao motorista Júnior, pela presteza e disponibilidade com que me ajudou nas viagens deste trabalho! Obrigada por toda sua dedicação e auxílio!

À minha comunidade do caminho neocatecumenal pelas orações, pela força e paciência durante todo esse período.

Ao meu grupo de vôlei (TNT) e minha treinadora, pela amizade e parceria. Agradeço por me ajudarem com momentos de descontração e alegria.

Eu não venceria sozinha...

AGRADEÇO DE CORAÇÃO, A CADA UM DE VOCÊS!

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” (Josué 1:9).

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 Infecções sexualmente transmissíveis e sífilis	3
2.2 Histórico	4
2.3 Agente etiológico	5
2.4 Sífilis	6
2.4.1 Sífilis Adquirida.....	6
2.4.2 Sífilis congênita.....	11
2.5 Métodos Diagnósticos	12
2.6 Tratamento da sífilis	15
2.7 Monitoramento e resposta ao tratamento	16
2.8 Sífilis na população privada de liberdade	17
2.9 Fatores de risco para aquisição de infecção nas prisões	19
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 REFERÊNCIAS	23
5 ARTIGO CIENTÍFICO	iii
6 ANEXOS.....	51
6.1 Questionário	51
6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	54

6.3 Autorização para Realização da Pesquisa	56
6.4 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	57
6.5 Normas para publicação no periódico	59

Lista de figuras

Figura 1. <i>Treponema pallidum</i> sob microscopia por imunofluorescência indireta.....	6
Figura 2. Lesão característica da sífilis primária em homens e mulheres.....	7
Figura 3. Máculas sifilíticas em membros superiores (A) e pápulas em membros inferiores (B).....	9
Figura 4. Lesão gomosa sifilítica em região nasal, característica da fase terciária.....	11

Lista de tabelas

Tabela 1. Prevalência da infecção pelo <i>T. pallidum</i> em indivíduos privados de liberdade de diferentes países.....	18
---	----

Lista de abreviaturas

AGEPEN/MS	Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário do Estado de Mato do Grosso do Sul
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CLIA	<i>Chemiluminescent Immunoassay</i> – Imunoensaio por quimioluminescência
CMIA	<i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>
CTAL	Centro de Triagem Anízio Lima
DEPEN	Departamento Penitenciário Nacional
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio de Imunoadorsão ligado a enzima
EPC	Estabelecimento Penal de Corumbá
EPFCAJG	Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano
EPFIIZ	Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi
EPFPP	Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã
EPFTL	Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas
EPJFC	Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho
EPRB	Estabelecimento Penal Ricardo Brandão
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i> - Teste de Imunofluorescência Indireta para a Determinação de Anticorpos contra <i>Treponema pallidum</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - Vírus da imunodeficiência humana

HSH	Homens que fazem sexo com homens
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IPCG	Instituto Penal de Campo Grande
IST	Infecção sexualmente transmissível
kDa	Kilo Dalton (unidade de medida)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORFs	<i>Open Reading Frames</i> - Fase aberta de leitura
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em Cadeia da Polimerase
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i> - Reagina Plasmática Rápida
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TPPA	<i>T. pallidum particle agglutination assay</i> - Ensaio de Aglutinação em Partícula <i>T. pallidum</i>
TPHA	<i>Treponema pallidum hemagglutination</i> - Teste de Hemaglutinação Passiva para pesquisa de anticorpos de <i>T. pallidum</i>
UDI	Usuário de droga injetável
UFGD	Universidade Federal da Grande Dourados
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i> – Teste lipídeo não-treponêmico para sífilis

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) tem aumentado em vários países, incluindo o Brasil, principalmente em grupos com comportamentos de risco como os indivíduos privados de liberdade. No intuito de auxiliar na implementação de estratégias de saúde pública para o controle da sífilis e HIV, foi realizado um estudo de coorte transversal para avaliar a eficácia do tratamento destas infecções nos estabelecimentos penais do Mato Grosso do Sul, Brasil. Em 2013 foi realizado um estudo transversal que estimou a prevalência de ISTs em 3.363 indivíduos de doze estabelecimentos penais do estado do Mato Grosso do Sul. Em 2014, este estudo de coorte foi realizado com 1.614 indivíduos que participaram do estudo transversal. Os prisioneiros foram entrevistados utilizando-se um questionário padronizado e amostras de sangue foram coletadas para testes sorológicos para sífilis e HIV. Adicionalmente, os indivíduos que apresentaram infecção pelo *Treponema pallidum* e/ou HIV no primeiro ano de estudo, foram avaliados quanto ao tratamento realizado durante o encarceramento, através de dados contidos nos prontuários médicos dos estabelecimentos penais, da comparação dos resultados sorológicos (VDRL, carga viral e CD4) entre 2013 e 2014 e das informações contidas nos sistemas nacionais de informação de pacientes com HIV (SISCEL e SICLOM). Sífilis ativa foi identificada em 5,8% (n= 95) dos indivíduos no primeiro ano e destes 74% (n= 70) demonstraram falha no tratamento. A análise multivariada revelou que ter utilizado drogas no último ano foi fator de risco para falha do tratamento da sífilis. No entanto, ter parceiro fixo e utilizar piercing foi um fator de proteção. A prevalência de HIV foi de 1,5% (n= 25), destes 52% (n= 13) demonstraram falha no tratamento, em razão da elevada carga viral (> 200 cópias/ml), sendo que seis destes retiravam regularmente a medicação, o que pode revelar uma baixa adesão ao tratamento ou a ocorrência de falha virológica. A incidência de sífilis e HIV foi de 0,5% (n= 9) e coinfeção de 0,2% (n= 4). As falhas terapêuticas demonstram a fragilidade dos programas de saúde pública, enfatizando a necessidade de implementação de programas de tratamento das ISTs nos estabelecimentos penais. Além disso, a baixa incidência de sífilis e HIV durante o período de encarceramento reforça a importância dos programas de triagem de ISTs no momento da admissão nos estabelecimentos penais, para a detecção e tratamento precoce.

Palavras-chave: sífilis, HIV, terapêutica; prisões; incidência.

ABSTRACT

Sexually transmitted infections (STIs) have increased in several countries, including Brazil, mainly in groups with risk behaviors such as private individuals of freedom. To assist in the implementation of public health strategies to control syphilis and HIV, a transversal cohort study was conducted to evaluate the efficacy of treatment of these infections in prisons in Mato Grosso do Sul, Brazil. In 2013, we conducted a cross-sectional study that estimated the prevalence of STIs in 3,363 individuals in twelve prisons of Mato Grosso do Sul. In 2014, a cohort study was conducted with 1,614 individuals who participated in the cross-sectional study. The prisoners were interviewed using a standardized questionnaire and blood samples for serological tests for syphilis and HIV were collected. In addition, individuals with infection by *Treponema pallidum* or HIV in the first year, were assessed for treatment carried out during incarceration, through data contained in the medical records of prisons, comparing the serologic results (VDRL, viral load and CD4 contain) between 2013 and 2014, and the information contained in national information systems of HIV patients (SISCEL and SICLOM). Active syphilis was identified in 5.8% (n= 95) of patients in the first year and 74% (n= 70) of those showed treatment failure. Multivariate analysis revealed that drugs user in last year was a risk factor for failure in the syphilis treatment. However, having a stable partner and piercing were a protective factor. HIV prevalence was 1.5% (n= 25), 52% (n= 13) of those had high viral load (> 200 copies/ml) and six had regular withdrawing medication, which may reveal a low adherence of treatment or virologic failure. The incidence of syphilis and HIV was 0.5% (n= 9) and coinfection of 0.2% (n= 4). Therapeutic failures encountered demonstrate the fragility of public health programs, showing the importance to implement treatment programs of STIs in Brazilian prisons. In addition, the low incidence of syphilis and HIV during incarceration period reinforces the importance of STI screening programs in prisons admission for early detection and treatment.

Keywords: syphilis, HIV, therapeutic, prisons, incidence.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção causada pela bactéria *Treponema pallidum*, que pode ser transmitida principalmente através de relações sexuais desprotegidas e verticalmente da mãe para o feto (congenita) (1, 2). É considerada uma doença de grande importância epidemiológica, por apresentar altas taxas de morbimortalidade perinatal, permanecendo como causa importante de eventos adversos da gravidez, incluindo um número significativo de partos prematuros, natimortos e malformações congênitas (2, 3). Além disso, a sífilis pode alterar negativamente a resposta imunológica (contagem de CD4) e carga viral de indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) (4, 5). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa de novos casos de sífilis no Brasil a cada ano é de 937.000 para a população em geral (6), representando uma parcela significativa da incidência mundial, que fica em torno 10.6 milhões casos (7).

Com a detecção da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em 1980 e o interesse da comunidade científica em diagnosticar, tratar e principalmente prevenir a infecção pelo HIV, muitas entidades governamentais e não-governamentais, passaram a investigar a presença das ISTs (1, 8), especialmente em populações com comportamentos de risco como homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas, profissionais do sexo, populações privadas de liberdade, entre outras, visto que estas doenças aumentam o risco de transmissão sexual do HIV (1). Diante deste cenário mundial, diversos estudos demonstraram uma elevada prevalência das ISTs nas populações privadas de liberdade quando comparadas à população em geral (9-11), principalmente de HIV e sífilis, demonstrando que as prisões podem ser importantes locais para vigilância sentinela destas infecções (12-17). O alto consumo de drogas ilícitas, múltiplos parceiros sexuais, baixa adesão ao uso de preservativos, confinamento, compartilhamento de objetos e seringas e, a baixa qualidade dos serviços de saúde nos estabelecimentos penais, predispõem os reclusos à taxas elevadas de ISTs (13-15, 18).

Com o aumento gradativo da população carcerária mundial, sendo que o Brasil ocupa o 4ª lugar em população carcerária do mundo e o estado do Mato Grosso do Sul apresenta a maior taxa de encarceramento do país (568,9 presos por 100.000 habitantes) (19), é necessário a implementação de estratégias de vigilância efetivas, visto que esta população apresenta importante repercussão na epidemia das ISTs. Neste contexto, motivados pela carência de estudos sobre o tratamento das ISTs em indivíduos privados de liberdade e incidência das

ISTs nesta população, este estudo objetivou avaliar o tratamento de sífilis e HIV durante o período de encarceramento, bem como determinar a incidência da infecção destas infecções na população privada de liberdade do estado do Mato grosso do Sul, visando contribuir para a detecção precoce, prevenção de complicações e controle da disseminação dessas infecções na nesta população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Infecções sexualmente transmissíveis e sífilis

A incidência das ISTs tem aumentado significativamente em todo o mundo, ampliando a necessidade ações em saúde pública (20). Apesar de haver medidas simples de prevenção, continuam disseminando-se pela população com inúmeras consequências, como aumento da infertilidade, sequelas e morte (21).

As mudanças nos padrões de comportamento sexual e o uso de métodos contraceptivos têm contribuído para o aumento generalizado das ISTs. Acrescenta-se a estes, o grande número de casos assintomáticos ou não diagnosticados que persistem como reservatórios, perpetuando as infecções (22). Algumas dessas infecções podem persistir no estado de latência ou assintomáticas, tornando-se ativas por meses ou anos após a infecção inicial, facilitando o processo de transmissão (20).

Com o surgimento da AIDS, as demais ISTs passaram a ser alvos de vigilância, especialmente as doenças ulcerativas, devido seu papel como facilitador na transmissão do HIV, como é o caso da sífilis, evidenciando a necessidade de estratégias para seu controle (1, 8, 17, 23). A sífilis é uma doença sistêmica, exclusiva do ser humano, altamente infecciosa nos estágios recentes da doença, transmitida principalmente por via sexual, seguida da vertical, por contato direto com as lesões sifilíticas ou por transfusão sanguínea, caso o sangue esteja contaminado. Porém, esta última forma de transmissão tem sido cada vez menos relatada devido ao maior controle de qualidade pelos bancos de sangue (6, 24, 25).

O risco de infecção pelo HIV por um indivíduo portador de sífilis, é de até 4 vezes superior, causando uma sinergia epidemiológica entre essas doenças (26, 27). Pacientes com sífilis e coinfectados com HIV tendem a apresentar lesões mais profundas e apresentação de mais de um cancro. A infecção pelo *T. pallidum* está associada a um aumento significativo na carga viral do HIV no plasma e uma diminuição significativa na contagem de CD4, fenômeno visto principalmente na sífilis primária e secundária (4, 5, 28, 29). Alguns estudos sugerem que a coinfeção pelo HIV aumenta o risco de neurosífilis e potencializa os sintomas desta doença (30, 31).

2.2 Histórico

A sífilis tornou-se conhecida na Europa no final do século XV, disseminando-se por todo o continente, sendo considerada uma das principais doenças infecciosas do mundo (1). Quatro séculos após, devido à ausência de medidas efetivas de controle, essa endemia continuou trazendo muita preocupação (32). Somente em 1905, foi descoberto o agente etiológico da sífilis o *T. pallidum*, por Schaudinn & Hoffmann, zoologista e dermatologista da Prússia, respectivamente. Eles realizaram uma publicação provisória descrevendo a presença do *Spirochaeta pallida*, como sendo vários micro-organismos espiralados, muito claros, delgados, rodando em torno de seu maior comprimento, obtidas de uma pápula sífilítica da vulva de uma mulher (33, 34). Há relatos que o médico John Siegel, do Instituto Berlinense de Zoologia, já havia descoberto pouco tempo antes este agente que ele acreditava ser um protozoário (33, 34).

Já em 1906, August Paul Von Wassermann, bacteriologista, desenvolveu o primeiro teste sorológico para sífilis, intitulado Lues (32), sendo então realizados os primeiros diagnósticos laboratoriais da doença. Em 1941, observou-se a eficácia da terapêutica com penicilina para cura da sífilis, trazendo grandes expectativas de controle da doença no mundo (34).

Diante do cenário endêmico da sífilis, pesquisas foram conduzidas pelo governo dos Estados Unidos e da Guatemala, utilizando seres humanos, ferindo todos os aspectos éticos atuais, no período de 1948 a 1949, onde se utilizavam de prostitutas infectadas, para que, através de relações sexuais, pudessem infectar uma população desfavorecida, entre eles negros, presidiários e soldados. Posteriormente, pela dificuldade em coletar constantemente amostras sanguíneas desses homens para acompanhamento da evolução doença, resolveram então, utilizar de deficientes mentais, visto que estes não se oporiam aos testes realizados, a fim de inocular o agente por ferimentos provocados no pênis desses indivíduos, facilitando a contaminação (35).

Em Tuskegee um estudo conduzido com vários homens negros, no Alabama, durante o período de 1932 a 1972, fez com que eles se infectassem pela bactéria através de prostitutas infectadas, e não ofereceram o tratamento, mesmo após a comprovação da penicilina na cura da sífilis, ocorrida por volta de 1945, ocasionando em mortes, inclusive de crianças através da infecção congênita (35, 36). Após esse período, vários questionamentos éticos foram

transformando o rumo das pesquisas, impedindo que danos fossem gerados aos sujeitos da pesquisa.

Segundo Avelleira, em 1960, ocorreram diversas mudanças em relação ao comportamento sexual devido ao advento da pílula anticoncepcional, havendo uma elevação considerável nos casos de sífilis (1). Já no final da década de 70, devido ao aparecimento dos primeiros casos da AIDS, houve novamente uma preocupação com o papel da sífilis devido sua relação como facilitador na transmissão sexual do HIV (1, 8).

2.3 Agente etiológico

O agente etiológico da sífilis é o *T. pallidum*, uma bactéria pertencente a ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae*, do gênero *Treponema* (36, 37), que inclui ainda dois outros gêneros: *Leptospira* e *Borrelia* (36). O gênero possui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. As patogênicas são o *Treponema pallidum subsp pallidum*, causador da sífilis, o *Treponema carateum*, responsável pela pinta, o *Treponema pertenue*, agente da boubá ou framboesia e, *T. pallidum subsp endemicum*, causador do bejel ou sífilis endêmica (1, 36, 38).

O *T. pallidum subsp pallidum* apresenta-se como uma espiroqueta delgada, espiralada, móvel variando de 0.10 a 0.18 µm de diâmetro e de 6 a 20 µm de comprimento (36-38). Não possui membrana celular, é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal (1, 39).

O genoma do *T. pallidum subsp pallidum* já foi sequenciado apresentando um cromossomo circular de 1.138.006 pares de base (pb), com 1.041 *Open Reading Frame* (ORFs). Possui capacidade de biossíntese limitada, e por isso, prefere locais com baixo teor de oxigênio e apresenta poucos componentes proteicos em sua parede externa (39).

O *T. pallidum* infecta exclusivamente o ser humano, não podendo ser cultivável *in vitro*, mas sua inoculação em cobaia permite seu isolamento e confirmação laboratorial (40). É facilmente destruído pelo calor e falta de umidade, não resistindo mais que 26 horas fora do seu ambiente e, divide-se transversalmente a cada 30 horas (1, 33, 39).

A figura 1 demonstra a presença de numerosas espiroquetas sob visualização de microscopia por imunofluorescência indireta.

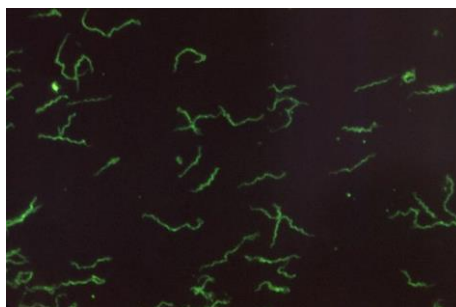


Figura 1. *Treponema pallidum* sob microscopia por imunofluorescência indireta.

Fonte: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>

2.4 Sífilis

A sífilis é uma doença sistêmica, facilmente prevenível e apresenta sinais e sintomas muito variáveis e complexos. Não sendo tratada adequadamente, evolui para formas mais graves, podendo comprometer o aparelho cardiovascular e o sistema nervoso central (SNC) (33). Ela pode ser classificada em adquirida ou congênita de acordo com o modo de aquisição da infecção. Para melhor elucidação do quadro clínico da doença, ela foi dividida em diferentes fases ou estágios: sífilis primária, sífilis secundária, sífilis latente recente e tardia e, sífilis terciária.

2.4.1 Sífilis Adquirida

É a forma mais prevalente da doença, a qual decorre da relação sexual desprotegida com uma pessoa infectada pelo *T. pallidum*. O contato com as lesões contagiantes (cancro duro e lesões secundárias) pelos órgãos genitais é responsável por 95% dos casos de sífilis (1). Ela pode ser transmitida durante o sexo vaginal, anal ou oral (38). As feridas ocorrem principalmente nos órgãos genitais externos, vagina, glândula do pênis, ânus ou reto e, também podem acometer os lábios e a boca (1, 36).

A penetração do treponema é realizada por pequenas fissuras decorrentes da relação sexual (36). Logo após, ocorre um período de incubação de aproximadamente 21 dias, podendo variar entre 10 e 90 dias (1, 25, 36, 40), onde o treponema atinge o sistema linfático regional e, por disseminação hematogênica, outras partes do corpo. Como resposta de defesa local ocorre uma ulceração no ponto de inoculação, enquanto a disseminação sistêmica resulta na produção de complexos imunes circulantes podendo atingir qualquer órgão do corpo.

Entretanto, a imunidade humoral não tem capacidade de proteção. A imunidade celular é mais tardia, permitindo ao *T. pallidum* multiplicar e sobreviver por longos períodos (1).

A partir de 2010, o Ministério da Saúde ampliou a lista de doenças de notificação compulsória, com a inclusão da sífilis adquirida, definindo como caso suspeito todo indivíduo com evidência clínica de sífilis e/ou sorologia não treponêmica reagente e, caso confirmado, o indivíduo com sorologia treponêmica reagente (41).

2.4.1.1 Sífilis Primária

É a fase inicial da doença e caracteriza-se pelo aparecimento de uma lesão no local de entrada da bactéria. A lesão geralmente é única, denominada cancro duro ou protossifiloma, medindo em torno de 0,3 a 3,0 cm (1, 36), indolor, tem a base endurecida, contendo secreção serosa e muitos treponemas. No homem acomete principalmente a região do sulco balanoprepucial, prepúcio, meato uretral ou mais raramente intrauretral. Na mulher é mais frequente nos pequenos lábios, parede vaginal e colo uterino. As localizações extragenitais mais comuns incluem a região anal, boca, língua, região mamária e quirodáctilos. Esta lesão se cura espontaneamente, num período que pode variar de 2 a 5 semanas (1, 33, 36).

A figura 2 demonstra lesões características da sífilis primária em homens e mulheres. Neste período a doença é altamente infecciosa pela riqueza de treponemas nas lesões mucocutâneas úmidas, facilitando a transmissão do agente (1, 33, 36).



Figura 2. Lesão característica da sífilis primária em homens e mulheres.

Fonte: <http://phil.cdc.gov/phil/quicksearch.asp>

Os anticorpos começam a surgir na corrente sanguínea cerca de 7 a 10 dias após o surgimento da lesão primária (cancro duro) e, por isso nessa fase os testes sorológicos são

não-reagentes (33). O *Fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-abs), é um teste treponêmico, que se torna reagente em torno de 10 dias da evolução do cancro duro, seguido dos outros testes diagnósticos (33). Quanto mais precoce for o tratamento da sífilis primária, maior será a chance de prevenir a evolução para a fase secundária, com suas complicações (1, 36) e, a possibilidade dos exames sorológicos tornarem não-reagentes. Porém, mesmo após a cura, os testes treponêmicos podem permanecer reagentes por toda a vida (cicatriz sorológica) (33).

2.4.1.2 Sífilis Secundária

Após o desaparecimento do cancro duro, ocorrerá um período de latência que pode durar de seis a oito semanas, onde a doença entrará novamente em atividade. Porém, a lesão primária ainda poderá estar presente em um terço dos doentes com sífilis secundária (1, 39). Este período caracteriza-se pelo acometimento da pele e outros órgãos internos, correspondendo à distribuição do *T. pallidum* pelo organismo (1).

Na pele, as lesões por sífilis apresentam-se de forma simétrica com máculas róseas disseminadas, podendo haver discreto prurido, acometendo, geralmente as regiões palmares e plantares, conforme ilustrado na Figura 3A (1, 38). Lesões papulosas podem ocorrer como novos surtos, com coloração eritemato-acobreadas, arredondadas, de superfície plana, recobertas por discretas escamas mais intensas na periferia (Figura 3B) (1).

Na face, as pápulas tendem a agrupar-se em volta do nariz e da boca, simulando dermatite seborreica. Nos negros, as lesões faciais fazem configurações anelares e circinações, sendo conhecida por sífilides elegantes. Geralmente vem acompanhada por adenopatia generalizada, acometendo 85% dos casos (36), artralgia, alopecia e condiloma plano. Na mucosa oral e vaginal surgem pápulas esbranquiçadas ricas em treponemas (1, 38).

Os sintomas sistêmicos da sífilis secundária são bastante variáveis e incluem: mal-estar, astenia, prostração, caquexia, anorexia, náuseas, febre baixa, cefaléia, meningismo, mialgias, periostite, faringite, rouquidão, hepatoesplenomegalia, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, neurite do auditivo e iridociclite (1).

A fase secundária evolui nos dois primeiros anos da doença com novos surtos que regredem espontaneamente, intercalando períodos de latência cada vez mais duradouros. Finaliza-se pela remissão prolongada desses sintomas, iniciando uma longa fase de latência (1).

Na sífilis secundária, todos os testes sorológicos são reagentes e os testes quantitativos tendem a apresentar titulação elevada. Após o tratamento nessa fase, os testes treponêmicos permanecem reagentes por toda a vida do usuário, enquanto os testes não treponêmicos podem apresentar comportamento variável (33).



Figura 3. Máculas sífilíticas em membros superiores (A) e pápulas em membros inferiores (B).

Fonte: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>

2.4.1.3 Sífilis Latente (Recente e Tardia)

Esta fase compreende o desaparecimento das manifestações clínicas e se divide em recente e tardia. A fase latente recente se estende do desaparecimento dos sintomas da fase secundária, até o final do primeiro ano da doença (1, 36, 39). Em torno de 25% dos indivíduos infectados podem apresentar recidiva das manifestações secundárias. A doença assintomática, com mais de um ano de duração, recebe o nome de sífilis latente tardia (1, 36, 39).

O teste sorológico durante a fase latente tardia apresenta-se reagente e, observa-se uma diminuição dos títulos nos testes quantitativos (33), sendo pouco provável a transmissão sexual (36). Evidencia-se sífilis latente quando o VDRL é reagente no líquido, acompanhado de baixos títulos no soro, diferindo da fase primária (33).

Esta fase termina quando é realizado o tratamento adequado ou iniciam-se as manifestações clínicas da sífilis terciária. Segundo French, 35% desses pacientes evoluem para a sífilis terciária (38).

2.4.1.4 Sífilis Terciária

Esta fase pode se desenvolver após 10 a 30 anos da infecção inicial sem tratamento e, caracteriza-se por lesões localizadas envolvendo pele e mucosas, sistema cardiovascular e SNC (1, 33).

Em geral, a característica das lesões terciárias é a formação de granulomas destrutivos (gomas) e ausência quase total de treponemas. Podem acometer também os ossos, músculos e fígado. Na pele, as lesões aparecem como nódulos, tubérculos, úlceras e gomas. As lesões são únicas ou em pequeno número, assimétricas, endurecidas com pouca inflamação, bordas bem demarcadas, em formatos circular destrutivo, com tendência à cura central com extensão periférica, formação de cicatrizes e hiperpigmentação periférica (1). Na língua, o acometimento é insidioso e indolor, com espessamento e endurecimento do órgão. Lesões gomosas podem invadir e perfurar o palato e destruir a base óssea do septo nasal (Figura 4). As lesões ósseas são marcadas por periostite envolvendo os ossos do crânio, tibia, e clavícula, com as características principais de dor noturna e inchaço local (39).

A sífilis cardiovascular é uma das principais manifestações desta fase e uma das mais graves. O acometimento mais comum é a aortite (70%), principalmente da aorta ascendente, e na maioria dos casos é assintomática. As principais complicações da aortite são o aneurisma, a insuficiência da válvula aórtica e a estenose do óstio da coronária (1, 36, 39). Outra manifestação comum e, igualmente grave, desta fase é a neurosífilis, que caracteriza-se pela invasão do *T. pallidum* no SNC. Após invasão inicial por espiroquetas, a infecção não tratada ou tratada de forma inadequada pode seguir um dos vários cursos: resolução espontânea, meningite assintomática, ou meningite sífilítica aguda. Depois disso, a doença pode tanto permanecer assintomática ou evoluir para sífilis meningovascular, *tabes dorsales* ou paresia (39).

Nesta fase os testes sorológicos habitualmente são reagentes e os títulos dos testes não treponêmicos tendem a ser baixos ou mesmo, não reagentes. Em doentes que apresentam sintomas neurais, o exame do líquido é indicado, porém nenhum teste isoladamente é seguro para o diagnóstico da neurosífilis. Recomenda-se que o diagnóstico seja feito pela combinação da positividade do teste sorológico, aumento da celularidade e proteínas no líquido (33).



Figura 4. Lesão gomosa sífilítica em região nasal, característica da fase terciária.

Fonte: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>

2.4.2 Sífilis congênita

A sífilis congênita é o resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum*, da gestante infectada não-tratada ou inadequadamente tratada para o seu conceito, por via transplacentária (24). A transmissão vertical do *T. pallidum* pode ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio clínico da doença materna. A probabilidade da transmissão está diretamente relacionada ao estágio da sífilis e à duração da exposição fetal intraútero (1, 24). Estudos demonstraram uma alta taxa de infecção fetal quando a exposição ocorreu nas fases primária e secundária da doença, variando de 60 a 70%, com declínio significativo para 30% nas fases latente tardia e terciária (1, 24, 40). A aquisição da infecção congênita durante as fases primária ou secundária pode provocar de 30-50% de morte *in útero*, parto prematuro e morte neonatal em 40% de uma criança infectada (1, 42). Desfechos negativos podem ser evitados caso a gestante faça o diagnóstico precoce e realize o tratamento com penicilina, preferencialmente, nos dois primeiros trimestres, pois o tratamento após este período ou a ausência dele, pode acarretar as consequências descritas acima (36).

No Brasil, a sífilis congênita faz parte da lista de doenças de notificação compulsória desde 1986 e, existe um programa nacional, com meta de eliminação dos casos para 2015 de <0,5/1000 nascidos vivos (43). Para a notificação, emprega-se uma definição de caso elaborada pelo Ministério da Saúde, que está em vigor desde 1º de Janeiro de 2004, sendo publicada em 2005 (25), definida com base nos critérios:

- Primeiro Critério: Toda criança, ou aborto, ou natimorto de mãe com evidência clínica para sífilis e/ou com sorologia não treponêmica reagente para sífilis com qualquer titulação, na ausência de teste confirmatório treponêmico, realizada no pré-natal ou no momento do parto ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado.

- Segundo Critério: paciente com menos de 13 anos de idade com as seguintes evidências sorológicas: titulações ascendentes (testes não treponêmicos); e/ou testes não treponêmicos reagentes após seis meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico); e/ou testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade; e/ou títulos em teste não treponêmico maiores do que os da mãe. Em caso de evidência sorológica apenas, deve ser afastada a possibilidade de sífilis adquirida.

- Terceiro Critério: indivíduo com menos de 13 anos de idade, com teste não treponêmico reagente e evidência clínica ou líquórica ou radiológica de sífilis congênita.

- Quarto Critério: evidência de infecção pelo *Treponema pallidum* em placenta ou cordão umbilical e/ou amostra da lesão, biópsia ou necropsia de criança, aborto ou natimorto (24).

2.5 Métodos Diagnósticos

O diagnóstico laboratorial baseia-se na detecção de treponemas nas lesões ou na detecção e quantificação de anticorpos presentes na infecção (44). Desta forma, aqueles que detectam o micro-organismo ou componentes do *T. pallidum*, são denominados testes treponêmicos e, aqueles que detectam anticorpos produzidos em resposta a infecção pelo *T. pallidum* são descritos como não-treponêmicos (44).

Tradicionalmente, a infecção pelo *T. pallidum*, é diagnosticada com um teste não-treponêmico e a confirmação das amostras reativas são realizadas através de testes sorológicos treponêmicos, associados às manifestações clínicas da doença (1, 45). Uma triagem de sequência reversa, pode ser realizada utilizando-se do teste treponêmico primeiro e, posteriormente, os testes positivos são confirmados com um teste não-treponêmico. Os soros discordantes são testados novamente com um teste treponêmico tradicional (46).

Os métodos sorológicos treponêmicos pesquisam anticorpos específicos (IgM e IgG) contra *T. pallidum*, como o Teste de Hemaglutinação Passiva para pesquisa de anticorpos de *T. Pallidum* (*T. pallidum hemagglutination*- TPHA), Ensaio de Aglutinação em Partícula *T. pallidum* (*T. pallidum particle agglutination assay*- TPPA), Teste de Imunofluorescência Indireta para a Determinação de Anticorpos contra *Treponema pallidum* (*Fluorescent treponemal antibody absorption*- FTA-Abs), Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* - ELISA) (47). Os testes TPHA, TPPA e FTA-abs são considerados

com sensibilidade limitada para detecção da infecção pelo *T. pallidum* nos primeiros dias da infecção ou durante a sífilis primária (48, 49).

O FTA-abs é um teste treponêmico utilizado como confirmatório da infecção por *T. pallidum* (44). Trata-se de um método indireto, no qual o soro do paciente é colocado em contato com treponemas liofilizados, previamente fixados em lâmina. Se o soro examinado apresentar anticorpos, os treponemas podem ser detectados por microscopia de fluorescência. Na presença de infecção pelo *T. pallidum*, os anticorpos específicos podem permanecer detectáveis indefinidamente pelos métodos treponêmicos, podendo significar uma infecção anteriormente tratada (cicatriz sorológica) (44).

Nas últimas décadas testes sorológicos vem sendo desenvolvidos utilizando uma ou mais proteínas recombinantes de *T. pallidum*. Alguns estudos que utilizaram as proteínas recombinantes TpN15 (TP0171), TpN17 (TP0435), TpN47 (TP0574) e TpN44 (TP0768, TMPA) para o diagnóstico da sífilis, demonstraram boa reprodutibilidade, objetividade e grande potencial para automação (48). Um *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) com princípio de imunocaptura com proteínas recombinantes (TpN15, TpN17, e TpN47) vem sendo muito utilizado para triagem de um grande número de amostras, o qual é capaz de detectar anticorpos em quase todas as fases da doença (50, 51).

Um estudo comparou o ELISA (Ice*Syphilis) com proteínas recombinantes (TpN15, TpN17, e TpN47) com testes convencionais VDRL e FTA-ABS e os resultados indicaram que o teste pode ser adequado para o rastreamento da sífilis em um grande volume de amostras e poderia substituir o FTA-Abs (52). Outro estudo comparou o ensaio FTA-Abs com sete testes treponêmicos e a concordância percentual do ELISA que utiliza proteínas recombinantes (TpN47, TpN17, TpN15 e TpN44) foi de 98,4% (53). Estes dados podem ajudar laboratórios clínicos na implementação de um teste treponêmico para triagem ou confirmação de resultados, especialmente quando existem um grande número de amostras.

A Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction- PCR*) vem sendo utilizada para detecção de antígenos treponêmicos na sífilis primária com alta sensibilidade (94,7%) e especificidade (98,6%) (44), sendo um método preferível para lesões orais, podendo ser realizada em tecidos e no líquido cefalorraquidiano (LCR), extremamente útil em casos de sífilis congênita e neurosífilis (54-57). Porém, seu uso é restrito em países em desenvolvimento devido ao seu alto custo (33).

Os métodos diretos, como coloração por prata, coloração Giemsa, a Microscopia de Campo Escuro (*Dark Field Microscopy - DFM*) ou por imunofluorescência direta consistem na detecção do *T. pallidum* em fluídos ou de lesões iniciais das fases primárias e secundárias

da sífilis. Esse último método é considerado padrão ouro para o diagnóstico, porém as amostras devem ser de lesões úmidas e necessitam ser executados por profissionais experientes (51, 52).

Os testes não-treponêmicos são métodos indiretos, baseados na detecção de anticorpos inespecíficos (reaginas) produzidos em repostas a materiais lipoidais liberados de células hospedeiras danificadas ou de lipídeos de superfície da célula do *T. pallidum*, como o antígeno de 47 kDa (58, 59).

O VDRL é um teste não-treponêmico qualitativo (reagente ou não reagente) ou quantitativo (expresso em títulos: 1:2, 1:4, etc) amplamente utilizado para triagem e monitoramento da infecção. O título é indicado pela última diluição da amostra que ainda apresenta reatividade ou floculação visível (33). É composto por um antígeno constituído de lecitina, colesterol e cardioplipina purificada (1, 33, 44). A cardioplipina é um componente da membrana plasmática das células dos mamíferos liberada após dano celular e, encontra-se presente também na parede do *T. pallidum* (1). Apresenta sensibilidade de 78 a 86% na sífilis primária, próxima de 100% na sífilis secundária (60, 61), e 70% nas formas tardias de sífilis. Sua especificidade é bastante elevada (99 a 100%) na população sadia (44). A prova do VDRL positiva-se entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro (1, 44, 62). A reação não é específica, podendo estar positiva (falso-positivo) em outras treponematoses e em várias outras situações como malária, gravidez, mononucleose infecciosa, viroses, tuberculose, hanseníase virchowiana e doenças auto-imunes, como lúpus (1, 33). Casos de falso-negativos podem ocorrer especialmente na sífilis secundária (1% a 2%) em decorrência da relação desproporcional entre quantidade dos antígenos e dos anticorpos presentes na reação não treponêmica (efeito prozona). Esses casos podem ser evitados utilizando-se maiores diluições do soro (33, 61, 63).

Outro teste não-treponêmico, como o *Rapid Plasm Reagin* (RPR), que realiza a detecção de anticorpos anti-cardiolipina (39), também pode ser utilizado para a avaliação da infecção ativa e para acompanhamento da efetividade da terapia antibiótica. Ele foi o primeiro teste sorológico de triagem que dispensou equipamentos convencionais de laboratório. Também é quantificável, mas não comparável com os títulos obtidos no VDRL (1).

A interpretação dos testes de floculação é subjetiva e, por conseguinte, depende da experiência profissional, havendo uma pequena margem de erro associada com estes tipos de ensaios (64).

O desenvolvimento de testes rápidos para sífilis foi impulsionado pela necessidade de diagnósticos, principalmente, em países em desenvolvimento e com alta prevalência da

doença. A maioria dos testes rápidos detectam anticorpos IgM, IgG e IgA presentes no soro, em que um ou vários antígenos recombinantes do *T. pallidum* são aplicados em tiras de nitrocelulose, como reagentes de captura (45). Ele são práticos e de fácil execução, podendo ser utilizados em amostra de sangue total colhido por punção digital ou venosa, com visualização a olho nu e com obtenção de resultados em até 30 minutos (33). Possui a vantagem de poderem ser utilizados em locais de difícil acesso, em situações emergenciais, como em maternidades e, em localidades sem estrutura laboratorial adequada (33). No entanto, eles não conseguem distinguir a sífilis ativa da doença tratada. Além disso, reações falso-positivas podem ocorrer (51).

Diante de diversos métodos diagnósticos e, para a adequada detecção da infecção pelo *T. pallidum*, é imprescindível realizar uma criteriosa avaliação clínica, de modo a indicar o método disponível mais apropriado para identificação da infecção.

2.6 Tratamento da sífilis

O tratamento pra sífilis está indicado para todas as pessoas que apresentam confirmação sorológica para infecção pelo *T. pallidum*, ou ainda, em alguns grupos empiricamente, quando estes apresentam lesões compatíveis com a doença na fase inicial, como o cancro e, também para aqueles que tiveram contato sexual com pessoas com infecção pelo *T. pallidum* (60).

Vários tratamentos, potencialmente tóxicos, incluindo mercúrio e compostos de arsénico e bismuto, foram utilizados na era pré-antibiótica no intuito de reduzir as complicações da sífilis (65). Porém, somente a partir da década de 1940, com a descoberta da penicilina, é que a infecção pelo *T. pallidum* começou a ser tratada de forma segura e eficaz (65).

A penicilina passou a ser o antimicrobiano de escolha para o tratamento desde essa época (20, 61), visto que o *T. pallidum* é extremamente sensível a esta droga, não havendo relatos de resistência bacteriana em mais de 60 anos de estudos (66). E, por esta bactéria dividir-se muito lentamente (cerca de 30 hs) (38, 67), os níveis de penicilina devem ser mantidos por um período de 10 a 14 dias para curar a sífilis precoce, ou até 30 dias para sífilis tardia (20). Assim, apenas uma dose de penicilina benzatina recomendada, fornece níveis eficazes de penicilina durante pelo menos 2-3 semanas, tornando assim a terapia de dose única uma boa alternativa para o tratamento da sífilis recente (65).

Com isso, recomenda-se uma única dose de penicilina benzatina (2,4 milhões de unidades), por via intramuscular, como terapia padrão para a maioria dos pacientes com sífilis primária, secundária e latente precoce (60, 66, 68). Para pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia ou terciária, recomenda-se penicilina benzatina (2,4 milhões de unidades) por semana, em regime repetido por 3 semanas (60, 66). Este esquema demonstrou maior eficácia de tratamento nestas fases, podendo estar atribuído a manutenção por um tempo maior da penicilina circulante, tendo em vista a suspeição de uma divisão mais lenta dos treponemas nas fases mais tardias da infecção, apesar deste conceito não ter sido criteriosamente avaliado (20).

Doentes adultos com diagnóstico de neurosífilis devem ser tratados com penicilina G endovenosa, com 3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas, ou 18 a 24 milhões de unidades por dia, por infusão contínua, durante 10 a 14 dias (20). Para os recém nascidos, o tratamento recomendado é com penicilina G cristalina, 50000 unidades/kg, por via endovenosa, a cada 12 horas (lactentes com menos de 07 dias de idade) e a intervalos de 8 horas (para lactentes com mais de 07 dias de idade), num período de 10 dias, ou ainda, penicilina G procaína, 50000 unidades/kg, por via intramuscular, em dose única diária, durante 10 dias (20).

Indivíduos tratados com penicilina podem desenvolver uma reação sistêmica decorrente de grandes quantidades de toxinas treponêmicas que são liberadas devido ao tratamento com a penicilina, conhecida como Jarisch-Herxcheimeir, podendo ocorrer em qualquer estágio da sífilis e resultar em efeitos nocivos a pacientes com neurosífilis e a mulheres grávidas (69-71).

A doxiciclina, a ceftriaxona, amoxicilina com pobrenecid e tetraciclina, devem ser considerados fármacos de segunda escolha para a sífilis, devendo ser utilizada quando o tratamento com penicilina não é possível. A azitromicina é tão eficaz quanto à penicilina benzatina (72), podendo ser utilizada, porém, deve ser limitada, devido à relatos de resistência do treponema ao uso desta droga, com probabilidade de falha terapêutica (72-75).

2.7 Monitoramento e resposta ao tratamento

Todos os doentes devem ser monitorados clinicamente e laboratorialmente, após 6 e 12 meses, quanto à resposta ao tratamento realizado (60). Os exames indicados para o monitoramento baseia-se na utilização de métodos não treponêmicos quantitativos, como o VDRL ou o RPR, uma vez que estes testes estão relacionados à atividade da doença (66).

Considera-se resposta adequada ao tratamento quando há queda de pelo menos quatro vezes (duas diluições) no título do teste não-treponêmico (7, 66). A negatificação dos testes não-treponêmicos após o tratamento, demonstra a redução de anticorpos, evidenciando a cura clínica (2).

Doentes tratados adequadamente e com redução da titulação do teste não-treponêmico maior que quatro vezes, porém sem negatificação do teste, permanecendo, geralmente menor que 1/8, ou que apresentem queda mesmo após dois anos, são considerados “*serofast*” (7, 66, 76, 77). Este estado é encontrado entre 15 e 20% dos doentes e, geralmente, não indicam falha no tratamento (76). Ele pode estar relacionado ao estágio da sífilis no momento do tratamento, ao valor do título de pré-tratamento, e ao período de tempo em que a resposta é avaliada (2). Nestes casos, torna-se importante investigar coinfeção com HIV, uma vez que esta infecção pode modificar o tempo de resposta ao tratamento (61, 78, 79).

A falha no tratamento é evidenciada quando há sinais ou sintomas persistentes da doença ou, quando os títulos do teste não-treponêmico não reduzem em quatro vezes (2 diluições) no prazo de 6 meses após o tratamento ou, quando há um aumento de quatro vezes na titulação de teste não-treponêmico após o tratamento (60, 66, 76). Nestes casos os doentes devem ser submetidos a exame de LCR e retratamento, para neurosífilis ou sífilis latente tardia, baseando-se nos resultados do LCR (20, 60).

2.8 Sífilis na população privada de liberdade

O sistema carcerário no Brasil apresenta grande déficit em várias áreas assistenciais, incluindo número de vagas, assistência jurídica e à saúde (80). A população privada de liberdade é considerada população de risco para vários agravos à saúde, sobretudo para infecções sexualmente transmissíveis como sífilis, HIV e hepatites virais (13, 15, 80-86). Este fato é explicado por comportamentos de risco prévios à prisão, tais como uso de drogas injetáveis, comportamento sexual, incluindo o trabalho sexual, exposição à violência interpessoal e a pobreza (17).

Apesar dos programas para controle da sífilis em todo o mundo, esta doença continua sendo um grave problema de saúde em indivíduos privados de liberdade. A prevalência de sífilis nesta população pode variar entre as várias regiões do mundo. A Tabela 1 apresenta a variação da prevalência de sífilis em diversos países em indivíduos privados de liberdade. Uma análise de 60 artigos com a população privada de liberdade abrangendo homens e

mulheres, a prevalência média de sífilis foi de 6,1% em mulheres e 2,45% em homens (87). Estudos mais antigos mostram prevalências ainda maiores, revelando um declínio no número de casos comparativamente.

Tabela 1. Prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade de diferentes países

Autor/Ano de Publicação	País/Ano do estudo	Sexo	Teste Utilizado	Crítérios Utilizados	Prevalência
Adjei et al., 2008	Gana, 2004-2005	1.247 homens e 119 mulheres	TPPA	TPPA reagente	16,5%
Marques et al., 2011	Portugal, 2007	151 mulheres	RPR + TPPA	Sífilis latente	6%
2012	Irã, 2009	163 mulheres	RPR	Não especificado*	0%
Garaycochea et al., 2013	Peru, 2010	180 mulheres	RPR seguido de FTA-Abs	Não especificado*	2,2%
Azbel et al., 2013	Ucrânia, 2011	319 homens e 83 mulheres	RPR	> 1:16 como sífilis ativa	10%
Arredondo et al., 2015	México,	15.517 homens e 1.779 mulheres	CLIA (Anti-TP - Architect Syphilis TP) + VDRL	CLIA + VDRL reagente como sífilis ativa	2%
Azbel et al., 2015	Azerbaijão, 2014	452 homens e 58 mulheres	CMIA	CMIA reagente	3,7%

* não foi especificado se era sífilis ativa; RPR- *Rapid Plasma Reagin*; TPPA - *T. pallidum particle agglutination assay*; TPHA - *T. pallidum hemagglutination*; VDRL - *Veneral Disease Research Laboratory*; FTA – Abs - *Fluorescent treponemal antibody absorption*, CLIA - *Chemiluminescent Immunoassay*; CMIA - *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*.

No Brasil, um estudo no presídio de Goiás nos anos 80, revelou a prevalência de 18,4% de sífilis (88). Essa prevalência quando comparada com a população geral, é bem mais elevada mesmo quando comparada em alguns grupos de maior risco como os usuários de drogas (84). O Brasil, em um ranking de 14 países latino americanos, ocupa o 2º lugar em prevalência de sífilis perdendo apenas para o Paraguai, com média 1,6% conforme dados da Organização Mundial de Saúde (89). Estudos demonstraram uma prevalência da sífilis de 3,92% em Pernambuco (90), 9,5% em homens e 17% em mulheres no Mato Grosso do Sul (15).

Em São Paulo, um estudo com 680 homens privados de liberdade, a prevalência foi de 5,3%. Ter relação homossexual e ter sífilis anteriormente aumentou de 11 e 12 vezes o risco de reinfecção pelo *T. pallidum* (80). No ano 2000, foi identificada uma prevalência de 18% em 631 homens privados de liberdade na maior prisão da América do Sul conhecida popularmente como Carandirú, localizada no estado de São Paulo (91). Este estudo utilizou somente um teste treponêmico (TPHA), portanto a alta prevalência encontrada pode estar relacionada a presença de infecções prévias e, não necessariamente, uma infecção ativa. Além disso, esta amostra populacional representa um único estabelecimento penal do Brasil e desta forma, pode não representar a realidade dos demais estabelecimentos penais deste estado e de outras regiões do país.

Diferenças significativas na prevalência da sífilis nestes estudos podem ser atribuídas a metodologia utilizada no diagnóstico e também às diferenças regionais das populações, com reflexo da situação sócio comportamental e das intervenções dos programas de saúde pública oferecidos.

2.9 Fatores de risco para aquisição de infecção nas prisões

A sífilis na população em liberdade está associada a uma série de fatores como número de parceiros, presença de outras DST e uso de drogas injetáveis (92). Nos diversos estudos envolvendo população privada de liberdade estes também são fatores de risco frequentemente encontrados.

Estudos tem demonstrado que tempo de privação de liberdade está intrinsecamente relacionada com a aquisição de doenças sexualmente transmissíveis (93). Isso destaca um dado de extrema importância, que é a aquisição da infecção dentro do sistema prisional. Um estudo conduzido em Ghana, com elevada prevalência de sífilis em pacientes privados de liberdade, descreve que os fatores associados à aquisição da infecção pelo *Treponema pallidum* são aqueles relacionados aos hábitos sexuais, como elevado número de parceiros sexuais, homens que fazem sexo com homem e presença de outras doenças sexualmente transmissíveis, além do uso de drogas e tempo de privação de liberdade (13, 93). Neste mesmo estudo o sexo feminino foi um fator de risco para sífilis, concordando com resultados apresentados em outros estudos que relataram ser o único fator estatisticamente significativo para esta infecção (87). Em pesquisas anteriores, as mulheres privadas de liberdade demonstraram maior risco para infecções transmitidas por via sexual, pois apresentam

comportamentos de risco como o uso frequente de drogas e a troca de drogas por sexo (94, 95). Além disso, geralmente são representadas por pessoas jovens, de baixo nível socioeconômico e educacional, com história de comportamento sexual de risco, inclusive por um número elevado de gestações na adolescência e, o difícil acesso aos cuidados básicos de saúde (86, 96, 97).

Outro estudo conduzido em estado de São Paulo com 290 mulheres privadas de liberdade foi identificado uma prevalência de 22,8%. Ter relação homossexual foi considerado fator de risco para a infecção. Nesta população, mais de 24% mantinham relação homossexual, 25% tiveram parceiros sexuais com histórico de infecção pelo *T. pallidum*, 41% tiveram relação sexual com usuário de droga injetável e 61% faziam uso de droga ilícita (98). Este foi o primeiro estudo que utilizou um teste treponêmico (Ice*Syphilis) que possui proteínas recombinantes do *T. pallidum*, embora o mesmo não consiga indicar infecção ativa (61,65).

Em Vitória/ES, a prevalência de sífilis foi de 7,8% em adolescentes do sistema correcional. Neste estudo foram avaliados 103 adolescentes, sendo que 52,4% mantinham relação sexual sem proteção, 28,9% tinham histórico de IST e 50,5% faziam uso de drogas ilícitas (98). Em Salvador foi realizado um estudo com 300 adolescentes de ambos os sexos e a prevalência encontrada foi de 3,4%. A maioria dos jovens relatou histórico familiar de abuso de álcool (56%), 27% não fazem uso de preservativos durante as relações sexuais, 24,7% utilizam drogas ilícitas, 35% das adolescentes relataram pelo menos uma gestação e, 74% já havia sofrido algum tipo de abuso sexual. Este estudo utilizou apenas o teste não-treponêmico VDRL para diagnóstico e considerou casos positivos titulações superiores a 1/16 (100).

No Estado de Minas Gerais verificou-se uma prevalência de 7,4% em 63 homens privados de liberdade, sendo que 75% eram fumantes, 71% faziam uso de álcool, 33% de maconha, 12% de cocaína (inalada e/ou injetável), 11% mantinham relações homossexuais e 22% possuíam tatuagens confeccionadas na prisão (101). Estudo conduzido em Goiás, nos anos 80, também descreveu relações homossexuais como único fator de risco para aquisição de infecção pelo *T. pallidum* (88).

A incidência de sífilis foi descrita em outras populações, que não as privadas de liberdade, como no estudo conduzido recentemente na Alemanha, entre homens que fazem sexo com homens (HSH) portadores do HIV, com 4,06% de infecção (102). Outro estudo conduzido com a mesma população no Canadá, demonstrou incidência de 2% para a primeira infecção e, 7,5% para reinfecção (1)103).

Dentro desta problemática, o conhecimento dos fatores de risco para aquisição da infecção causada pelo *T. pallidum* são de extrema importância para implementação de medidas de controle dentro do sistema prisional, incluindo o diagnóstico e tratamento precoce, de modo a evitar a disseminação das ISTs e as complicações oriundas da patologia (86, 97).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a eficácia do tratamento da sífilis e HIV nos estabelecimentos penais do estado do Mato Grosso do Sul, buscando contribuir para a prevenção das complicações e disseminação destas infecções.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o tratamento para sífilis e HIV realizado nos indivíduos privados de liberdade do estado do Mato Grosso do Sul;

- Determinar o perfil sociodemográfico e comportamental da população privada de liberdade do estado do Mato Grosso do Sul;

- Determinar a incidência da infecção causada pelo *T. pallidum* e HIV na população privada de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul.

- Determinar a incidência da coinfeção sífilis e HIV na população privada de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul.

4 REFERÊNCIAS

1. Avelleira JCR. Syphilis: diagnosis, treatment and control. In: Bottino G, editor.: An. Bras. Dermatol.; 2006.
2. 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.* 2015;15:479.
3. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-26.
4. Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(3):356-9.
5. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004;18(15):2075-9.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais [Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>].
7. Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:351.
8. Petrola LM, Torres RAM, Silva LMS, al. e. Male Prisoners and Sexual Practices: Focus on Vulnerability to Sexually Transmitted Diseases. *Journal of Research: Primary Care is Online*; 2011. p. 2473-80.
9. Springer SA, Spaulding AC, Meyer JP, Altice FL. Public health implications for adequate transitional care for HIV-infected prisoners: five essential components. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(5):469-79.
10. Azbel L, Wickersham JA, Grishaev Y, Dvoryak S, Altice FL. Burden of infectious diseases, substance use disorders, and mental illness among Ukrainian prisoners transitioning to the community. *PLoS One.* 2013; 8(3):e59643.
11. Azbel L, Wickersham JA, Wegman MP, Polonsky M, Suleymanov M, Ismayilov R, et al. Burden of substance use disorders, mental illness, and correlates of infectious diseases among soon-to-be released prisoners in Azerbaijan. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 151:68-75.
12. Hammett TM. Sexually transmitted diseases and incarceration. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(1):77-81.

13. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Boamah I, Adu-Gyamfi C, et al. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:33.
14. Marques NM, Margalho R, Melo MJ, Cunha JG, Meliço-Silvestre AA. Seroepidemiological survey of transmissible infectious diseases in a portuguese prison establishment. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(3):272-5.
15. Sgarbi RV, Carbone AS, Paião DS, Lemos EF, Simionatto S, Puga MA, et al. A Cross-Sectional Survey of HIV Testing and Prevalence in Twelve Brazilian Correctional Facilities. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139487.
16. Flanigan TP, Zaller N, Beckwith CG, Bazerman LB, Rana A, Gardner A, et al. Testing for HIV, sexually transmitted infections, and viral hepatitis in jails: still a missed opportunity for public health and HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55 Suppl 2:S78-83.
17. Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, Beynon F, Juarez-Figueroa L, Conde-Glez CJ, et al. A Cross-Sectional Study of Prisoners in Mexico City Comparing Prevalence of Transmissible Infections and Chronic Diseases with That in the General Population. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0131718.
18. Hiller ML, Webster JM, Garrity TF, Leukefeld C, Narevic E, Staton M. Prisoners with substance abuse and mental health problems: use of health and health services. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2005;31(1):1-20.
19. Brasil, Ministério da Justiça.. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias INFOPEN - JUNHO DE 2014. In: NACIONAL DP, editor. 2014.
20. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8:S759-62.
21. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect.* 1998;74 Suppl 1:S12-6.
22. Brasil, Ministério da Saúde. Diagnóstico Laboratorial das Doenças Sexualmente Transmissíveis, 1992.
23. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1991;163(2):233-9.
24. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita - Manual de Bolso. In: Brasília, editor. Dario Noletto ed: Projeto UNESCO BRA 914/11.01; 2006.
25. Benzaken AS, Sabidó M, Galban E, Pedroza V, Araújo AJ, Peeling RW, et al. Field performance of a rapid point-of-care diagnostic test for antenatal syphilis screening in the Amazon region, Brazil. *Int J STD AIDS.* 2011;22(1):15-8.

26. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(1):9-13.
27. Arora P, Nagelkerke NJ, Jha P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual transmission of HIV in India. *PLoS One.* 2012; 7(8):e44094.
28. Abdul Wahab A, Rahman MM, Mohammad M, Hussin S. Case series of syphilis and HIV co-infections. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(3):856-8.
29. 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(1):6-12.
30. Wang YJ, Chi CY, Chou CH, Ho CM, Lin PC, Liao CH, et al. Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective study at a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 45(5):337-42.
31. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4584-92.
32. Garcia FLB. Prevalência de sífilis em adolescentes e jovens do sexo feminino no estado de Goiás. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública; 2009.
33. Brasil, Ministério da Saúde. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil.: Brasília; 2010.
34. Souza EM. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. *An. Bras. Dermatol.*; 2005. p. 547-8.
35. Cuerda-Galindo E, Sierra-Valenti X, González-López E, López-Muñoz F. Syphilis and Human Experimentation From World War II to the Present: A Historical Perspective and Reflections on Ethics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014.
36. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(1):29-49.
37. Norris SJ. Polypeptides of *Treponema pallidum*: progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles. *Treponema Pallidum* Polypeptide Research Group. *Microbiol Rev.* 1993; 57(3):750-79.
38. French P. Syphilis. *BMJ.* 2007; 334(7585):143-7.
39. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):187-209.
40. Brasil, Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição ed.; 2006.
41. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria 2472/GM/MS, de 31 de Agosto de 2010.

42. Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis.* 2002; 186 (7):940-7.
43. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 3242/GM/MS, de 30 de dezembro de. 2011.
44. Rotta O. Serological Diagnosis of Syphilis. *An. Bras. Dermatol.* 2005.
45. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, Ashton M, Kikkert SE, Park MM, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(12):4615-9.
46. Saral Y, Dilek AR, Dilek N, Bahçeci I, Uluhan DZ. Serologic diagnosis of syphilis: comparison of different diagnostic methods. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012; 20(2):84-8.
47. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3):546-52.
48. Smith BC, Simpson Y, Morshed MG, Cowen LL, Hof R, Wetherell C, et al. New proteins for a new perspective on syphilis diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):105-11.
49. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005; 16(1):45-51.
50. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(4):913-7.
51. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(6):700-8.
52. Park Y, Joo SY, Park MH, Kim HS. Evaluation of a fully automated treponemal test and comparison with conventional VDRL and FTA-ABS tests. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136(5):705-10.
53. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema-specific* tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(4):1313-7.
54. Smajs D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol.* 2012;12(2):191-202.
55. Casal CA, Silva MO, Costa IB, Araújo EaC, Corvelo TC. Molecular detection of *Treponema pallidum sp. pallidum* in blood samples of VDRL-seroreactive women with lethal pregnancy outcomes: a retrospective observational study in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(4):451-6.

56. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):497-502.
57. Marfin AA, Liu H, Sutton MY, Steiner B, Pillay A, Markowitz LE. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole blood of persons with syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001; 40(4):163-6.
58. Lee KH, Choi HJ, Lee MG, Lee JB. Virulent *Treponema pallidum* 47kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J*. 2000; 41(5):623-33.
59. Hoover KW, Radolf JD. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era: reversal of fortune. *J Infect Dis*. 2011; 204(9):1295-6.
60. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003; 290(11):1510-4.
61. Katz DA, Dombrowski JC, Bell TR, Kerani RP, Golden MR. HIV Incidence Among Men Who Have Sex With Men After Diagnosis With Sexually Transmitted Infections. *Sex Transm Dis*. 2016; 43(4):249-54.
62. 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(12):1581-93.
63. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J*. 2004; 97(4):327-8.
64. Levett PN, Fonseca K, Tsang RS, Kadkhoda K, Serhir B, Radons SM, et al. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26 Suppl A: 6A-12A.
65. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect*. 2011; 87 Suppl 2:ii39-43.
66. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(18):1905-17.
67. Eagle H, Magnuson HJ, Fleischman R. Relation of the size of the inoculum and the age of the infection to the curative dose of penicillin in experimental syphilis, with particular reference to the feasibility of its prophylactic use. *J Exp Med*. 1947; 85(4):423-40.
68. Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 Suppl 8:S818-36.

69. Moss H, Collier JM, Collier S. 'An unusual response of dental sepsis to antibiotics: parallels with the Jarisch-Herxheimer reaction'. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012.
70. Janier M, Libar E, Bonnet A, Meunier P, Tabet M, Mathourais M, et al. Treatment of late syphilis with 2.4 million units benzathine penicillin G (BPG): tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis.* 2012; 39(5):359-60.
71. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17:18993.
72. Hook EW, Behets F, Van Damme K, Ravelomanana N, Leone P, Sena AC, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis.* 2010; 201(11):1729-35.
73. Van Damme K, Behets F, Ravelomanana N, Godornes C, Khan M, Randrianasolo B, et al. Evaluation of azithromycin resistance in *Treponema pallidum* specimens from Madagascar. *Sex Transm Dis.* 2009; 36(12):775-6.
74. Martin IE, Gu W, Yang Y, Tsang RS. Macrolide resistance and molecular types of *Treponema pallidum* causing primary syphilis in Shanghai, China. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(4):515-21.
75. Workgroup AGP. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis.* 2012; 39(10):794-8.
76. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
77. González-López JJ, Guerrero ML, Luján R, Tostado SF, de Górgolas M, Requena L. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(10):1505-11.
78. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(5):307-14.
79. de la Calle M, Cruceyra M, de Haro M, Magdaleno F, Montero MD, Aracil J, et al. [Syphilis and pregnancy: study of 94 cases]. *Med Clin (Barc).* 2013; 141(4):141-4.
80. El Maerrawi I, Carvalho HB. Prevalence and risk factors associated with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of Sao Paulo. *Int J STD AIDS.* 2014.

81. Posada A, Diaz Tremarias M. [HIV, hepatitis B and syphilis infection in inmates of Venezuela's prisons, 1998-2001]. *Rev Esp Sanid Penit.* 2008; 10(3):73-9.
82. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e60-6.
83. Diendéré EA, Tiéno H, Bognounou R, Ouédraogo DD, Simporé J, Ouédraogo-Traoré R, et al. Prevalence and risk factors associated with infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, syphilis and bacillary pulmonary tuberculosis in prisons in Burkina Faso. *Med Trop (Mars).* 2011; 71(5):464-7.
84. Marques NM, Margalho R, Melo MJ, Cunha JG, Melico-Silvestre AA. Seroepidemiological survey of transmissible infectious diseases in a portuguese prison establishment. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2011; 15(3):272-5.
85. Nokhodian Z, Yazdani MR, Yaran M, Shoaie P, Mirian M, Ataei B, et al. Prevalence and Risk Factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. *Hepat Mon.* 2012;12(7):442-7.
86. Garaycochea Mdel C, Pino R, Chavez I, Portilla JL, Miraval ML, Arguedas E, et al. Sexually transmitted infections in women living in a prison in Lima, Peru. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica.* 2013; 30(3):423-7.
87. Kouyoumdjian FG, Leto D, John S, Henein H, Bondy S. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chlamydia, gonorrhoea and syphilis in incarcerated persons. *International journal of STD & AIDS.* 2012; 23(4):248-54.
88. de Andrade AL, Martelli CM, Sousa LC, de Sousa MA, Zicker F. Seroprevalence and risk factors for syphilis in prisoners in Goiás, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1989;31(3):177-82.
89. WHO. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. *PROGRESS REPORT;* 2010.
90. de Albuquerque AC, da Silva DM, Rabelo DC, de Lucena WA, de Lima PC, Coelho MR, et al. Seroprevalence and factors associated with human immunodeficiency virus (HIV) and syphilis in inmates in the state of Pernambuco, Brazil. *Cien Saúde Colet.* 2014; 19(7):2125-32.
91. Burattini M, Massad E, Rozman M, Azevedo R, Carvalho H. Correlation between HIV and HCV in Brazilian prisoners: evidence for parenteral transmission inside prison. *Rev Saude Publica.* 2000; 34(5):431-6.
92. Niveau G. Prevention of infectious disease transmission in correctional settings: a review. *Public Health.* 2006; 120(1):33-41.

93. Ricks JM, Crosby RA, Terrell I. Elevated Sexual Risk Behaviors Among Postincarcerated Young African American Males in the South. *Am J Mens Health*. 2014.
94. Fogel CI, Belyea M. The lives of incarcerated women: violence, substance abuse, and at risk for HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1999; 10(6):66-74.
95. Wilson JS, Leasure R. Cruel and unusual punishment: the health care of women in prison. *Nurse Pract*. 1991; 16(2):32, 4, 6-9.
96. Wood VD, Shoroye A. Sexually transmitted disease among adolescents in the juvenile justice system of the District of Columbia. *J Natl Med Assoc*. 1993; 85(6):435-9.
97. Miranda AE, Merçon-de-Vargas PR, Viana MC. [Sexual and reproductive health of female inmates in Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2004;38(2):255-60.
98. Strazza L, Azevedo RL, Boccia T. Vulnerabilidade à Infecção Pelo HIV entre mulheres com alto risco de exposição – Menores infratoras e detentas do estado de São Paulo, Brasil. 2005.
99. Miranda AE, Zago AM. Prevalência de infecção pelo HIV e sífilis em sistema correcional para adolescentes. *J bras Doenças Sex Transm [Internet]*. 2001.
100. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav*. 2008; 12(4 Suppl):S17-24.
101. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Carneiro-Proietti AB. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(1):27-30.
102. Jansen K, Thamm M, Bock CT, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, et al. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142515.
103. 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*. 2015;15:356.

5 ARTIGO CIENTÍFICO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

Cohort study in Brazilian prisoners identify a failure in treatment of *Treponema pallidum* and HIV infection

Current Address: Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde, Rodovia Dourados - Itahum km 12, Cidade Universitária, CEP: 79804970, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.
E-mail: simonesimionatto@ufgd.edu.br. Tel.: +55 67 3410 2225; Fax: +55 67 3410 2190.

27 **ABSTRACT**

28

29 Sexually transmitted infections (STIs) have increased in several countries, including Brazil,
30 mainly in groups with risk behaviors such as private individuals of freedom. To assist in the
31 implementation of public health strategies to control syphilis and HIV, a transversal cohort
32 study was conducted to evaluate the efficacy of treatment of these infections in prisons in
33 Mato Grosso do Sul, Brazil. In 2013, we conducted a cross-sectional study that estimated the
34 prevalence of STIs in 3,363 individuals in twelve prisons of Mato Grosso do Sul. In 2014, a
35 cohort study was conducted with 1,614 individuals who participated in the cross-sectional
36 study. The prisoners were interviewed using a standardized questionnaire and blood samples
37 for serological tests for syphilis and HIV were collected. In addition, individuals with
38 infection by *Treponema pallidum* or HIV in the first year, were assessed for treatment carried
39 out during incarceration, through data contained in the medical records of prisons, comparing
40 the serologic results (VDRL, viral load and CD4 contain) between 2013 and 2014, and the
41 information contained in national information systems of HIV patients (SISCEL and
42 SICLOM). Active syphilis was identified in 5.8% (n= 95) of patients in the first year and 74%
43 (n= 70) of those showed treatment failure. Multivariate analysis revealed that drugs user in
44 last year was a risk factor for failure in the syphilis treatment. However, having a stable
45 partner and piercing were a protective factor. HIV prevalence was 1.5% (n= 25), 52% (n= 13)
46 of those had high viral load (> 200 copies/ml) and six had regular withdrawing medication,
47 which may reveal a low adherence of treatment or virologic failure. The incidence of syphilis
48 and HIV was 0.5% (n= 9) and coinfection of 0.2% (n= 4). Therapeutic failures encountered
49 demonstrate the fragility of public health programs, showing the importance to implement
50 treatment programs of STIs in Brazilian prisons. In addition, the low incidence of syphilis and

51 HIV during incarceration period reinforces the importance of STI screening programs in
52 prisons admission for early detection and treatment.

53 Keywords: syphilis, HIV, therapeutic, prisons, incidence.

54

55 **INTRODUCTION**

56 Syphilis is an infectious disease caused by *Treponema pallidum*, which can be
57 transmitted mainly through unprotected sex and vertically (congenital) (2, 3). It has great
58 epidemiological importance due to its relationship with high perinatal morbidity and
59 mortality, remaining an important cause of adverse pregnancy events, including a significant
60 number of premature births, stillbirths and congenital malformations (3, 4). Furthermore,
61 syphilis can trigger a negative impact on the immune system (CD4 count) and viral load of
62 people infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) (5, 6). According to the World
63 Health Organization (WHO), there are 937.000 new cases of syphilis in Brazil per year (7),
64 which represents a significant portion of the incidence cases in the world, that is around 10.6
65 million cases (8).

66 With the advent of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) the interest of
67 diagnose, treating, especially preventing of HIV infection, has aroused more interest of
68 governmental and non-governmental organizations. The presence of several sexually
69 transmitted infections (STI) (2, 9) increase the risk of HIV transmission, especially in
70 populations with risk behaviors such as inmates (2).

71 The large number of mentally ill, high consumption of illicit drugs, multiple sex
72 partners, low adherence to condom use, confinement, sharing of objects and syringes, lack of
73 training for prison staff and the poor quality of health services in criminal establishments
74 predisposing inmates to high rates of STIs (10-13). A high concentration of syphilis and HIV

75 in inmates showing that prisons may be important sites for sentinel surveillance (10-12, 14,
76 15).

77 The gradual increase of the world's prison population has a significant impact on the
78 epidemic of STIs in general population. In addition, Brazil has the fourth largest prison
79 population in the world, with 607,700 persons in penal institutions and the state of Mato
80 Grosso do Sul has the highest rate of incarceration (18). Given the lack of prevention policy
81 for STIs in Brazilian prisons, this study aimed to evaluate the treatment of syphilis and HIV
82 and determine the incidence of these STIs in Mato Grosso do Sul inmates.

83

84 **MATERIAL AND METHODS**

85

86 Mato Grosso do Sul is a state in Central-West Brazil that borders Paraguay and Bolivia. With
87 a population of 2.5 million people, this country has the highest rate of incarceration, with
88 568.9 per 100.000 habitants in the country, predominantly due to drug-trafficking crimes (16).
89 There were 15,513 inmates in the state in 2014, distributed among 44 penal institutions (17),
90 with a total of 9,913 inmates in 23 penal institutions in the "closed" system (greater-risk
91 offenders) (16, 17). Twelve closed prisons in the 5 largest cities in the state (Campo Grande,
92 Corumbá, Dourados, Ponta Porã and Três Lagoas) were included in a cross-sectional study
93 performed from January 2013 to December 2014, with 7,221 inmates representing 73% of the
94 closed system and 59% of the total prison population in the state (Fig. 1). Among those
95 prisons, there were 8 men prisons (6,552 inmates) and 4 women prisons (669 inmates). The
96 study was developed in three stages: 1) interview, through a questionnaire about demographic
97 and behavioral partnership actions with objective and subjective questions; 2) blood collection
98 to perform the serological tests for *T. pallidum* and HIV detection; 3) medical charts of
99 inmates to evaluate the treatment of syphilis and HIV.

100 **Study population**

101 Proportional stratified sampling was performed using each prison as a unit of randomization.
102 Inmates who were 18 years old or more and who consented to participate were included in the
103 study. In the first year 3,363 inmates were recruited and in the second year, a cohort study
104 was conducted with 1,614 inmates who participated in the cross-sectional study (Fig 1).

105

106 **Data and blood collection**

107 Each participant underwent an interview utilizing a standardized questionnaire. The variables
108 obtained during the interview included age, sex, marital status, educational attainment, drug
109 use, sexual history, STIs, blood transfusion, tattoos, piercings, previous surgeries, self-
110 reported mental illness, previous incarceration and time in prison. The participant's race/skin
111 color (white, black, indigenous, asian or mixed) was self-reported. After appropriate
112 antiseptics, 10 mL of peripheral venous blood sample was obtained using a vacuum tube
113 system, processed to obtain the serum and stored at -20°C until the serological assays were
114 performed.

115

116 **Serological testing of syphilis and HIV**

117 *T. pallidum* infection was determined using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
118 (ELISA) (ICE Syphilis, DiaSorin, UK). ELISA-reactive samples were serially diluted to
119 quantify Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) titers. New cases of syphilis were
120 considered for the individuals who were ELISA negative in 2013 and positive in 2014. For
121 HIV, sera samples of participants were initially screened with a commercial enzyme linked
122 immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies against HIV-1 and HIV-2 (Murex
123 HIV-1.2.0, DiaSorin, Italy). All positive and indeterminate specimens were confirmed by

124 Western blot assay (Novopath HIV-I, Immunoblot, BioRad). New cases of HIV were
125 considered for the individuals who were negative in 2013 and positive in 2014.

126 **Syphilis treatment**

127 The treatments of positive syphilis cases in prisons were evaluated after 11 months in median
128 (6-16 months). The titration of VDRL was used to determine healing or failure of treatment.
129 Successful treatment was considered to fall more than two VDRL titles or when presented
130 negative title (VDRL=0) (3, 8, 18). Therapeutic failure was considered the others all. The
131 cases not reported in the medical record and those whose medical records were not found,
132 were not considered for this analysis.

133

134 **Treatment of HIV**

135 To estimate the antiretroviral therapy of HIV-infected inmates, the prison health service, the
136 antiretroviral therapy delivery database system (SICLOM) (19), Laboratory Test Database
137 System (SISCEL) (20) and the specialized service for the treatment of HIV/AIDS (SAE) were
138 evaluated. The collected data included results of laboratory tests, such as measurement of HIV
139 viral load and CD4 cells count. Individuals with viral load, less than 200 copies/mL in the
140 second year of study, were considered with therapeutic successful. The treatments were
141 evaluated after 11 months in median (6-16 months).

142

143 **Data analysis**

144 Questionnaire-based data and biological testing results were recorded, double
145 checked and entered into Research Electronic Data Capture (REDCap), which is an online
146 database. SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for the univariate
147 analysis to establish socio behavioral profile and multivariable models for syphilis.
148 Dichotomized and categorical data were analyzed with the chi-squared or Fisher's exact test.

149 For continuous variables, the t-test or analysis of variance (ANOVA) was utilized. Univariate
150 analysis was performed to verify the associations between the dependent and independent
151 variables. Hierarchical *poisson* regression model was used to estimate the crude incidence
152 ratios (IRs). Those achieving a pre-specified level of significance ($p < 0.05$) were included in
153 the multivariable analysis (Adjusted incidence ratio - APR, 95% Confidence Interval - 95%
154 CI). Incidence rates were calculated using person-years, following up from a baseline to one
155 year on. Variables related to the successful treatment of syphilis were included in the model if
156 they reached a significance level of $p < 0.20$. Statistical significance was determined at
157 a p value of < 0.05 .

158

159 **Ethical issues**

160 This study was conducted with the approval of the research ethics committee from
161 the Universidade Federal da Grande Dourados (n° 877,294). All eligible participants provided
162 written informed consent prior to participation. All subjects received the result of their
163 serological tests individually, and an infectologist, who was part of the study, prescribed
164 appropriate treatment referred to those who showed results consistent with active syphilis for
165 evaluation. All new cases of syphilis and HIV identified in the study were reported to
166 National Notifiable Disease database (Sistema de Informação Nacional de Agravos de
167 Notificação, SINAN).

168

169 **RESULTS**

170 From 7,221 inmates in the 12 prisons, we recruited 3,771 and 3,363 (89%) consented
171 to participate and were enrolled. After 1 year, 1,614 participants remained incarcerated in the
172 same prison; this subset comprises the prospective cohort, where syphilis and HIV treatment
173 and incidences were assessed (Fig. 1). Socio-demographic characteristics, risk behaviors,

174 prevalence and incidence results are shown on Table 1. Approximately 87% (n= 1,410/1,614)
175 of participants were men and the mean age was 32 years old (SD: ±10 years, range: 18-80
176 years). The majority 65% (n= 1,045/1,614) of these individuals were from the state of Mato
177 Grosso do Sul, 45% (n= 706/1,580) reported less than 4 years of schooling, marital status as
178 single were reported by 46% (n= 741/1,604), and 50% (n= 814/1612) steady partner. The
179 inmates self-reported racial groups included white 33% (n= 522/1,558), mixed 50% (n=
180 784/1,558), black 13% (n= 198/1,558), asian 2% (n= 31/1,558) and indigenous 1.5% (n=
181 23/1,558). In this study, 51% (n= 826/1,614) of the inmates were drug user, 1% (n= 16/1,569)
182 intravenous drug users and 52% (n= 821/1,588) alcohol user. Needle sharing or other sharp
183 objects was reported by 39% (n=623/1,614) of the inmates. Sex with multiple partners was
184 reported by 50% (n= 798/1612). Homosexual preference was identified in 3% (n= 50/1,607),
185 homosexual intercourse in 8% (n= 120/1,561), sex with non-intravenous drug users in 34%
186 (n= 554/1,610) and sex with intravenous drug users (IDU) in 3% (n= 52/1,513). Irregular
187 condom use was reported by 66% (n= 1,066/1,605), history of HIV, hepatitis or syphilis by
188 3.5% (n= 52/1,475), urethral discharge by 9.5% (n= 152/1,614), wound in the genital region
189 by 3% (n= 53/1,609) and genital warts by 2% (n= 33/1,611) of inmates. The first year, 6% (n
190 = 95) and 1.5% (n= 25) of inmates were syphilis and HIV positive, respectively. In addition,
191 the incidence of syphilis and HIV was 0.5% (n= 9) and the coinfection were identified in
192 0.24% (n= 4) (Table 1).

193 The treatment of syphilis (n = 95) and HIV (n = 25) patients were evaluated. For
194 syphilis, 74% (n= 70) of cases suggest therapy failure (Table 2). In addition, among 26% (n=
195 25) of patients considered with a successful treatment, 13 remained with reactive VDRL and
196 five of those with a title higher than 8. This result is consistent with serofast state, where
197 individuals remain with non-treponemal reactive test even after effective treatment (8, 18, 21,
198 22). The multivariate analysis showed that drug user (APR: 3.94, 95% CI: 1.06-14.62) was

199 associated with failure of syphilis treatment. However, steady partner (APR: 0.17, 95% CI:
200 0.05-0.61) and piercing (APR: 9.77, 95% CI: 1.87-50.97) were a protective factor. The
201 patients with active syphilis in the first year, 6% (n= 06) were treated with 03 doses of
202 penicillin G benzathine, 03 with 02 doses and 02 were untreated. In the medical record, 88%
203 (n= 84) of positive cases were considered as having an unknown treatment.

204 For HIV, 25 patients were assessed for viral load and CD4 cell count. Out of those,
205 52% (n= 13) had viral load > 200 copies/mL, 8% (n= 2) 50-200 copies/mL, 12% (n= 3) < 50
206 copies/mL and 28% (n= 7) they have not results in the prison health service. The majority
207 54% (n= 7) of the inmates with high viral rate (> 200 copies/mL) withdrew the irregular
208 antiretroviral therapy, demonstrating low adherence to treatment or virologic failure. In
209 addition, only 44% (n= 11) showed CD4 count > 350 cells/mL (Table 3).

210

211 **DISCUSSION**

212 The prisons are still important places for surveillance of STIs due to higher
213 concentration of these diseases compared to the general population (10-12, 23-27). On the
214 other hand, there are a few studies that assessed incidence of STIs in these environments. Our
215 knowledge, this is a first study to described the incidence and efficacy of STI treatment in
216 | vulnerable populations, such as in inmates.

217 The evaluation of treatment through VDRL showed that only 26% (n= 25) of the
218 patients had effective treatment for syphilis. Out of these, 50% (n= 13) showed VDRL
219 reagent, even with reduction proper titration. Treatment failure has been identified in most of
220 inmates, indicating that they patients contribute to the spread of the infectious agent, since
221 most of them reported irregular use of condoms during sexual intercourse. The failure of the
222 treatment of syphilis was related to drug user. Drug use perhaps is a behavioral risk and
223 results in low adherence of treatment. In addition, have a steady partner and piercing were a

224 protective factor to failure in syphilis treatment. Use of piercing was found more frequently in
225 women and may be related to self-care and vanity, more expressive in this sex.

226 This study showed that participants had multiple sexual partners (50%) and also
227 reported high rates of unprotected sexual intercourse (66% reported irregular condom use),
228 thereby creating even more opportunities of *T. pallidum* transmission among partners,
229 resulting in therapeutic failure or re-infection. The investigation of treatment showed that
230 inmates were treated with penicillin G benzathine, however only 12% of positive patients had
231 adequate information about the administration of prescribed doses in medical records of the
232 penal institutions.

233 In this study, HIV treatment failure was attributed to high viral load. Antiretroviral
234 therapy is free in Brazil and the patients will not remain untreated for economic reasons.
235 Thus, the low treatment adherence or virologic failures are worrying data. This imply an
236 increase in mortality, progression of AIDS, opportunistic infections, and hospitalizations (28,
237 29). The viral suppression failure is also associated with increased morbidity and mortality
238 related other comorbidities (cardiovascular disease, liver disease, and nephropathy) and
239 decreased HIV transmission to uninfected people (30). This data can be explained by the
240 ineffective control of STIs in inmates, attributed to the great demand for care and the small
241 number of professionals in prisons. It is noteworthy that in Brazil there is a specific rule (31)
242 determining a minimum multidisciplinary team of health for every 500 inmates, with well-
243 defined actions. However, it is quite different from the reality. This fact is of utmost
244 importance to public health, as the workload and stress of these professionals associated with
245 the great demand for consultations, reflects the precariousness in the detection, assessment,
246 diagnosis and early treatment of these individuals, favoring a poor prognosis and spread of
247 these infections to the general population.

248 Data of incidence of STIs in vulnerable populations are limited. Although, a high
249 prevalence rate of syphilis and HIV (12) in inmates has been described, this study showed a
250 low rate of syphilis and HIV incidence (0.55%), indicating a little transmission of this
251 infections during imprisonment, a result still underexplored in most studies. This result
252 reinforces the importance of STIs screening of inmates at admission of prisons, in order to
253 achieve early detection and treatment, like occur in many developed countries (32).
254 Coinfection of syphilis/HIV was low (0.24%) when compared to other inmates (3.5%) (33)
255 and MSM (34). However, syphilis infection can be an indicator of continued engagement in
256 behaviors associated with acquisition and transmission of HIV and other STIs.
257 Comprehensive prevention services of syphilis, including counseling for risk reduction,
258 increased access to condoms and increased frequency of syphilis tests, can help in order to
259 reduce the rate of syphilis and other STIs (34).

260 Although, this study describes important dates, it has several limitations. Clinical
261 data of patients in most of the medical records were limited. Also, this study was not able to
262 identify reinfection with *T. pallidum*. Moreover, pre-incarceration events under reporting is an
263 bias about potentially stigmatizing conditions and HIV/syphilis risk behaviors, restricts the
264 interpretation.

265 While all infected participants were informed of their diagnosis, we were unable to
266 accompany all patients for one year. The short period of incarceration was the primary reason
267 for this challenge. This result highlights the important area of transitional medical care and
268 merits further work.

269

270 **CONCLUSIONS**

271 The high failure rate in syphilis and HIV treatments demonstrates the fragility of the
272 public health programs providing the evolution of the disease and its complications as well as,

273 STIs dissemination. Furthermore, drugs use in the last year was a risk factor for treatment
274 failure of syphilis. This result showing that control of drug use in prisons could help to reduce
275 ISTs rates in this population. However, the incidence of syphilis and HIV was relatively low
276 compared to other vulnerable populations, demonstrating a low risk of acquiring these
277 infections within prisons. Thus, incarceration provides an opportunity for diagnosis and
278 treatment of HIV and other STIs among this vulnerable population who often has poor access
279 to health services outside the prison. Thus, these results reinforce the importance of the
280 implementation of health programs to allow continuous measures of prevention and control of
281 STIs in the prison environment.

282

283 **ACKNOWLEDGMENTS**

284 We are grateful to the State Agency of the Administration of Prisons for their full
285 support during the study period. We thank the prisoner participants, without whom this study
286 could not have been performed. Our appreciation also extends to the staff of the
287 GPBMM/UFGD study group for their support during the study. This work was partially
288 supported by the Brazilian National Research Council (CNPq grants 480949/2013-1) and the
289 Support Foundation for the Development of Education, Science and Technology in the State
290 of Mato Grosso do Sul (FUNDECT grants 0068/13) and the Ministry of Education
291 (MEC/PROEXT 2013 and 2014). M.E.C. received a scholarship from FUNDECT.

292

293 **FOOTNOTES**

294 **Competing interests**

295 The authors declare that they have no competing interest.

296

297 **Authors' contributions**

298 GMSB and MEC, were involved in the study conception and design, data collection,
299 data analysis, and manuscript drafting. ARCMC and MAP were involved in the data
300 collection and manuscript drafting. SS and JC were involved in the study design and
301 manuscript review.

302 REFERENCES

- 303 1. Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DH, Grewal R, et al. High incidence of
304 diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario,
305 Canada. *BMC Infect Dis.* 2015;15:356.
- 306 2. Avelleira JCR. Syphilis: diagnosis, treatment and control. In: Bottino G, editor.: *An. Bras.*
307 *Dermatol.*; 2006.
- 308 3. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis
309 serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the
310 significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis.*
311 2015;15:479.
- 312 4. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal
313 syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World*
314 *Health Organ.* 2013;91(3):217-26.
- 315 5. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV
316 viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.*
317 2004;18(15):2075-9.
- 318 6. Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of
319 syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune*
320 *Defic Syndr.* 2007;44(3):356-9.
- 321 7. Ministério da Saúde B. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais [Available from:
322 <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>.
- 323 8. Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of
324 adult syphilis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:351.
- 325 9. Petrola LM, Torres RAM, Silva LMS, al. e. Male Prisoners and Sexual Practices: Focus on
326 Vulnerability to Sexually Transmitted Diseases. *Journal of Research: Primary Care is Online*; 2011. p.
327 2473-80.
- 328 10. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Boamah I, Adu-Gyamfi C, et al. Correlates of HIV,
329 HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter
330 study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:33.
- 331 11. Marques NM, Margalho R, Melo MJ, Cunha JG, Meliço-Silvestre AA. Seroepidemiological
332 survey of transmissible infectious diseases in a portuguese prison establishment. *Braz J Infect Dis.*
333 2011;15(3):272-5.
- 334 12. Sgarbi RV, Carbone AaS, Paião DS, Lemos EF, Simionatto S, Puga MA, et al. A Cross-Sectional
335 Survey of HIV Testing and Prevalence in Twelve Brazilian Correctional Facilities. *PLoS One.*
336 2015;10(10):e0139487.
- 337 13. Hiller ML, Webster JM, Garrity TF, Leukefeld C, Narevic E, Staton M. Prisoners with substance
338 abuse and mental health problems: use of health and health services. *Am J Drug Alcohol Abuse.*
339 2005;31(1):1-20.
- 340 14. Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, Beynon F, Juarez-Figueroa L, Conde-Glez
341 CJ, et al. A Cross-Sectional Study of Prisoners in Mexico City Comparing Prevalence of Transmissible
342 Infections and Chronic Diseases with That in the General Population. *PLoS One.*
343 2015;10(7):e0131718.

- 344 15. Flanigan TP, Zaller N, Beckwith CG, Bazerman LB, Rana A, Gardner A, et al. Testing for HIV,
345 sexually transmitted infections, and viral hepatitis in jails: still a missed opportunity for public health
346 and HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55 Suppl 2:S78-83.
- 347 16. Brasil. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias- Infopen. In: Nacional DP,
348 editor. Brasília: Ministério da Justiça; 2014.
- 349 17. Brasil. Novo diagnóstico de pessoas presas no Brasil. In: Socioeducativas
350 DdMeFdSCedSdEdM, editor. 2014.
- 351 18. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*.
352 2014;312(18):1905-17.
- 353 19. de Almeida MC, de Jesus Pedroso N, do Socorro Lina van Keulen M, Jácome GP, Fernandes
354 GC, Yokoo EM, et al. Loss to follow-up in a cohort of HIV-infected patients in a regional referral
355 outpatient clinic in Brazil. *AIDS Behav*. 2014;18(12):2387-96.
- 356 20. de Lemos LM, Duarte GS, Martins NG, da Silva FJ, Ilozue C, Gurgel RQ. Estimating the number
357 of HIV-positive pregnant women in Sergipe, Brazil, using capture-recapture. *AIDS Care*.
358 2013;25(6):691-4.
- 359 21. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention
360 and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations
361 from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious
362 Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
- 363 22. González-López JJ, Guerrero ML, Luján R, Tostado SF, de Górgolas M, Requena L. Factors
364 determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis*.
365 2009;49(10):1505-11.
- 366 23. El Maerawi I, Carvalho HB. Prevalence and risk factors associated with HIV infection,
367 hepatitis and syphilis in a state prison of Sao Paulo. *Int J STD AIDS*. 2014.
- 368 24. Posada A, Díaz Tremarias M. [HIV, hepatitis B and syphilis infection in inmates of Venezuela's
369 prisons, 1998-2001]. *Rev Esp Sanid Penit*. 2008;10(3):73-9.
- 370 25. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. Risk factors and prevalence of
371 tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among
372 prisoners in Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e60-6.
- 373 26. Diendéré EA, Tiéno H, Bognounou R, Ouédraogo DD, Simporé J, Ouédraogo-Traoré R, et al.
374 [Prevalence and risk factors associated with infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B
375 virus, syphilis and bacillary pulmonary tuberculosis in prisons in Burkina Faso]. *Med Trop (Mars)*.
376 2011;71(5):464-7.
- 377 27. Spaulding A, Stephenson B, Macalino G, Ruby W, Clarke JG, Flanigan TP. Human
378 immunodeficiency virus in correctional facilities: a review. *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):305-12.
- 379 28. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term
380 effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort
381 study. *Lancet*. 2005;366(9483):378-84.
- 382 29. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of
383 changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit
384 of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):40-7.
- 385 30. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment
386 of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel.
387 *JAMA*. 2012;308(4):387-402.
- 388 31. Saúde Md. PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.777, DE 09 DE SETEMBRO DE 2003. 2003.
- 389 32. Beckwith CG, Bazerman L, Cornwall AH, Patry E, Poshkus M, Fu J, et al. An evaluation of a
390 routine opt-out rapid HIV testing program in a Rhode Island jail. *AIDS Educ Prev*. 2011;23(3 Suppl):96-
391 109.
- 392 33. Azbel L, Polonsky M, Wegman M, Shumskaya N, Kurmanalieva A, Asanov A, et al. Intersecting
393 epidemics of HIV, HCV, and syphilis among soon-to-be released prisoners in Kyrgyzstan: Implications
394 for prevention and treatment. *Int J Drug Policy*. 2016;37:9-20.

395 34. (CDC) CfDCaP. Notes from the field: repeat syphilis infection and HIV coinfection among men
396 who have sex with men--Baltimore, Maryland, 2010-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.
397 2013;62(32):649-50.

398

Fig 1. Flow chart of the screening process for detection of syphilis and HIV.

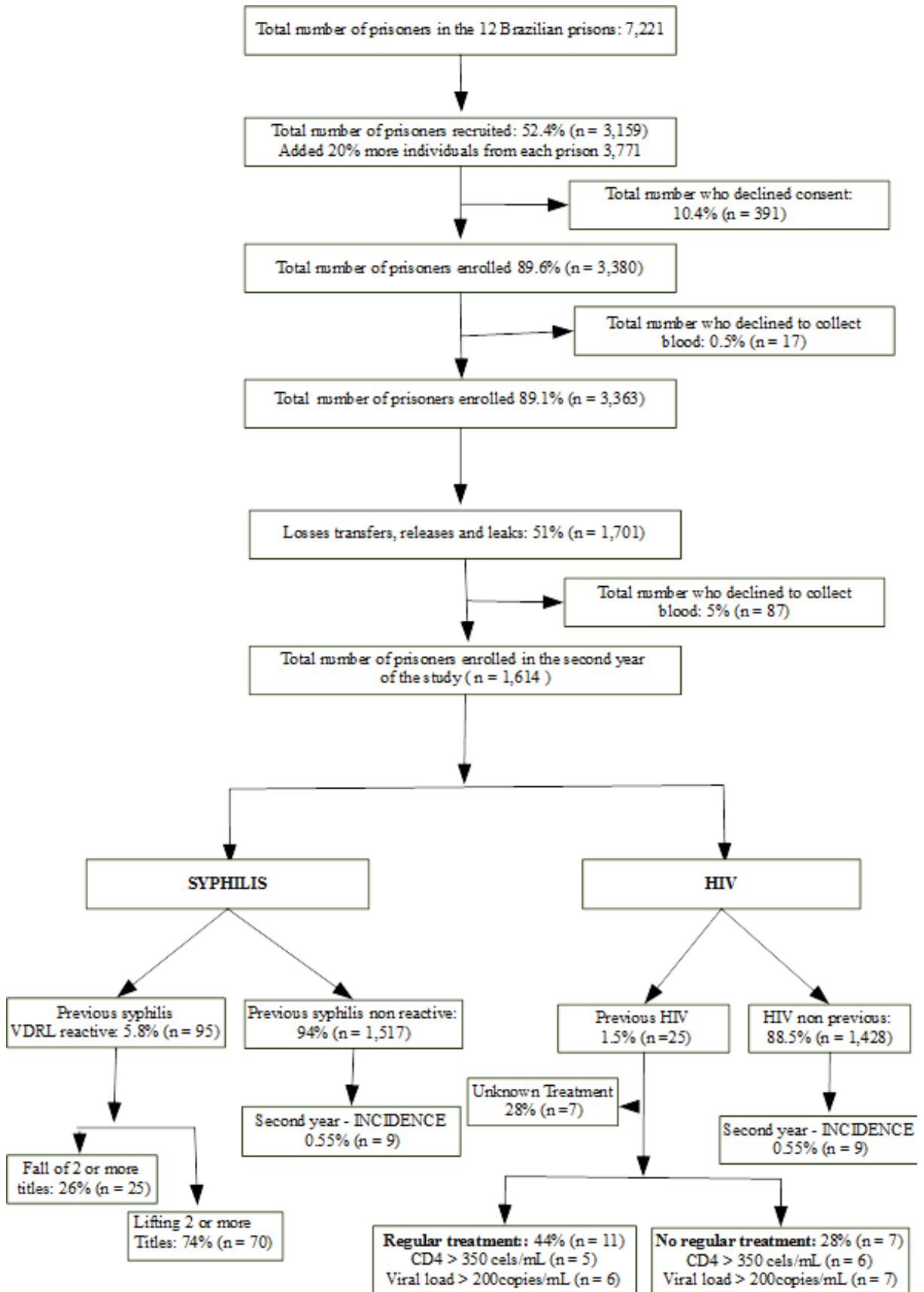


Table 1: Socio-demographic, risk behaviors and incidence results in twelve Brazilian prisons (n = 1,614).

Variables	Number/percentage
Syphilis prevalence	95/1,614 (5.88%)
Syphilis incidence	09/1,614 (0.55%)
HIV prevalence	25/1,614 (1.54%)
HIV incidence	09/1,614 (0.55%)
HIV and syphilis coinfection	04/1,614 (0.24%)
Sociodemographic	
Age, years, mean \pm SD	32 (18-80)
Marital status, single	741/1,604 (46.2%)
Sex, male	1,410/1,614 (87.36%)
Ethnicity	
White	522/1558 (33.5%)
Mixed	784/1558 (50.32%)
Black	198/1558 (12.71%)
Indigenous	23/1558 (1.48%)
Asian	31/1558 (1.99%)
Reside in MS	1,045/1,614 (64.75%)
Illiterate	706/1,580 (44.68%)
Drug/alcohol History	
Alcohol use over the last year	821/1,588 (51.7%)
Drug use over the last year	826/1,614 (51.18%)
IDU over the last year	16/1,569 (1.02%)
Ever shared needles/objects	623/1,614 (38.6%)
Sexual History	
Sexual preference, homosexual	50/1,607 (3.11%)
Previously had homosexual intercourse	120/1,561 (7.69%)
Sex with a drug use	554/1,610 (34.41%)
Sex with an IDU	52/1,513 (3.44%)
No stable partner	798/1,612 (49.5%)
Sexual partner with HIV, hepatitis or syphilis	59/1,599 (3.69%)
HIV, hepatitis or syphilis	52/1,475 (3.53%)
HIV positive	35/1,614 (2.16%)
Urethral discharge	152/1,614 (9.42%)
Wart in the genital region	33/1,611 (2.05%)
Wounds in the genital region	53/1,609 (3.29%)
Condom use	
Always	539/1,605 (33.58%)
Sometimes/never	1066/1,605 (66.42%)
Penal Institution	
EPFCAJG	40/1,614 (2.48%)
EPFTL	30/1,614 (1.86%)

EPFPP	42/1,614 (2.60%)
EPFIIZ	92/1,614 (5.70%)
EPC	132/1,614 (8.18%)
PTL	118/1,614 (7.31%)
EPRB	129/1,614 (7.99%)
CTAL	53/1,614 (3.28%)
PTCG	117/1,614 (7.25%)
IPCG	235/1,614 (14.56%)
EPJFC	292/1,614 (18.09%)
PHAC	334/1,614 (20.69%)

Abbreviations: IDU- intravenous drug users, STI- sexually transmitted infection, EPFCAJG - Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano, EPFTL - Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas, EPFPP - Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã, EPFIIZ - Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi, EPC - Estabelecimento Penal de Corumbá, PTL - Penitenciária de Três Lagoas, EPRB - Estabelecimento Penal Ricardo Brandão, CTAL - Centro de Triagem Anízio Lima, PTCG - Presídio de Transito de Campo Grande, IPCG - Instituto Penal de Campo Grande, EPJFC - Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho, PHAC - Penitenciária Harry Amorim Costa.

Table 2. Variables related to treatment failure of syphilis (N=95).

Variables	Treatment Successful N = 25	Treatment Failure N=70	P- value	IC (95%)	Multivariable analysis	IC (95%)
Age, years, mean ± SD	35 ± 10	40 ± 10				
Sex			0.25	0.57 (0.21-1.52)		
Male	16 (64%)	53 (76%)				
Female	09 (36%)	17 (24%)				
Ethnicity			0.78			
White	08 (32%)	28 (40%)				
Mixed	13 (52%)	32 (46%)				
Black	03 (12%)	06 (9%)				
Indigenous	00	00				
Asian	00	01 (1%)				
Reside in MS	17 (68%)	49 (74%)	0.85	1.09 (0.41-2.93)		
Illiterate	10 (40%)	27 (39%)	0.97	0.98 (0.38-2.51)		
Drug/Alcohol History						
Alcohol use over the last year	15 (60%)	35 (50%)	0.50	1.37 (0.53-3.48)		
Drug use over the last year	10 (40%)	33 (47%)	0.53	1.33 (0.52-3.38)	0.03	3.94 (1.06-14.62)
IDU over the last year	01 (4%)	01 (1%)	0.45	2.78 (1.16-46.3)		
Ever shared needles/syringes	01 (4%)	00	0.09	0.11 (0.00-2.93)		
Sexual History						
Sexual Preference, homossexual	03 (12%)	06 (9%)	0.58	0.66 (0.15-2.90)		
Previously had homosexual intercourse	06 (24%)	08 (11%)	0.12	0.39 (0.11-1.30)		
Sex with a drug use	13 (52%)	23 (33%)	0.09	0.45 (0.17-1.14)		

Sex with an IDU	05 (20%)	02 (3%)	0.01	0.13 (0.02-0.76)		
Stable Partner	07 (28%)	35 (50%)	0.05	0.38 (0.14-1.04)	<0.01	0.17 (0.05-0.61)
Sexual partner whit HIV, hepatitis or syphilis	02 (8%)	09 (13%)	0.75	1.29 (0.25-6.71)		
Condom use			0.27	1.69 (0.65-4.35)		
Always	11 (44%)	23 (33%)				
Sometimes/never	13 (52%)	46 (66%)				
Other Risk Behavior						
History of STI(s)	06 (24%)	21 (30%)	0.54	1.38 (0.47-4.02)		
Blood transfusion	02 (8%)	11 (16%)	0.32	2.18 (0.44-10.61)		
Tattoos	17 (68%)	44 (63%)	0.64	0.79 (0.30-2.10)		
Piercings	06 (24%)	04 (6%)	0.01	0.19 (0.04-0.76)	<0.01	9.77 (1.87-50.97)
Mental illness	09 (36%)	16 (23%)	0.19	1.91 (0.70-5.19)		
Penal Institution			0.02			
EPFCAJG	01 (4%)	01 (1%)				
EPFTL	02 (8%)	03 (4%)				
EPFPP	03 (12%)	03 (4%)				
EPFIIZ	03 (12%)	10 (14%)				
EPC	03 (12%)	03 (4%)				
PTL	01 (4%)	04 (6%)				
EPRB	01 (4%)	03 (4%)				
CTAL	01 (4%)	03 (4%)				
PTCG	00	06 (9%)				
IPCG	00	17 (25%)				
EPJFC	06 (24%)	10 (14%)				
PHAC	04 (16%)	07 (10%)				

Abbreviations: IDU- intravenous drug users, STI- sexually transmitted infection, EPFCAJG - Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano, EPFTL - Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas, EPFPP - Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã, EPFIIZ - Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi, EPC -

Estabelecimento Penal de Corumbá, PTL - Penitenciária de Três Lagoas, EPRB - Estabelecimento Penal Ricardo Brandão, CTAL - Centro de Triagem Anízio Lima, PTCG - Presídio de Transito de Campo Grande, IPCG - Instituto Penal de Campo Grande, EPJFC - Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho, PHAC - Penitenciária Harry Amorim Costa.


Table 3. Variables related to treatment of HIV (n = 25).

Variables	Regular treatment	No regular treatment	Total
Viral load			
> 200 copies/mL	06	07	13
50-200 copies/mL	02	0	02
< 50 copies/mL	03	0	03
Unknown	-	-	07
CD4 contain			
> 350 cels/mL	05	06	11
< 350 cels/mL	06	0	06
Unknown	-	-	08

Table 4. Treatment and comparison of viral load and CD4 individuals with HIV (n= 25).

FIRST YEAR	VIRAL LOAD	CD4 CONTAIN	SECOND YEAR	VIRAL LOAD	CD4 CONTAIN	THERAPEUTIC	MONTHLY MEDICATION WITHDRAWAL
08/01/2013	Unknown	Unknown	14/01/2014	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
08/01/2013	640	637	14/01/2014	64579	726	lamivudine + tenofovir + efavirenz	no
08/01/2013	NR	758	13/01/2014	7829	Unknown	no treatment	no
14/01/2013	57	594	20/01/2014	Unknown	Unknown	lamivudine/zidovudine + efavirenz	yes
15/01/2013	Unknown	Unknown	20/01/2014	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
15/01/2013	< LIM. MÍN.	402	20/01/2014	Unknown	Unknown	lamivudine/zidovudine + efavirenz	yes
21/01/2013	17480	121	27/01/2014	0	169	lamivudine/zidovudine + efavirenz	yes
22/01/2013	< LIM. MÍN.	814	27/01/2014	0	927	lamivudine/zidovudine + lopinavir/ritonavir	yes
04/03/2013	455	184	17/03/2014	1237	384	lamivudine/zidovudine + efavirenz	yes
04/03/2013	58	147	27/01/2014	224	297	atazanavir + lamivudine + ritonavir + tenofovir	yes
13/03/2013	< LIM. MÍN.	309	17/03/2014	274	510	no treatment	no
15/04/2013	Unknown	Unknown	28/07/2014	Unknown	Unknown	no treatment	no
16/04/2013	Unknown	Unknown	28/07/2014	4934	1297	no treatment	no
06/05/2013	40406	297	31/03/2014	44949	403	lamivudine + tenofovir + efavirenz	no
07/10/2013	Unknown	Unknown	31/03/2014	Unknown	Unknown	no treatment	no
06/05/2013	Unknown	Unknown	31/03/2014	78331	506	no treatment	no
06/05/2013	1967	451	31/03/2014	28150	301	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes
07/05/2013	< LIM. MÍN.	239	01/04/2014	0	463	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes
27/05/2013	7136	1823	23/04/2014	39729	1220	lamivudine + tenofovir + efavirenz	no
29/05/2013	3945	350	22/04/2014	1040	237	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes
19/06/2013	3923	298	28/07/2014	64	318	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes
24/06/2013	Unknown	Unknown	27/07/2014	Unknown	Unknown	no treatment	no
24/07/2013	6588	639	28/07/2014	89	759	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes
09/09/2013	1367	203	22/09/2014	3818	164	lamivudine/zidovudine + efavirenz	yes
24/09/2013	3132	943	31/03/2014	369	1275	lamivudine + tenofovir + efavirenz	yes

6.1 Questionário

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS FACULDADE DE CIEÊNCIAS DA SAÚDE Fatores de Risco para Tuberculose Latente e HIV na população carcerária do Estado do Mato Grosso do Sul						
INFORMAÇÕES GERAIS						
1. Número do questionário _____ 2. Responsável pela coleta de dados: _____ 3. Data da coleta de dados: ____/____/____ 4. Digitador: _____ 5. Data da digitação: ____/____/____ 6. Cidade: _____ 7. Presídio: _____ 8. Pavilhão: _____ 9. Identificação da cela: _____ 10. Nome: _____ 11. Sexo: ____ 12. Data de Nascimento: ____/____/____						
DROGAS						
13. Qual seu peso? _____ 14. Qual sua altura? _____ 15. Você toma alguma medicação? __ (1) Sim (2) Não 16. Se sim, especifique qual medicação faz uso? _____ <u>Histórico de drogas e álcool</u> 17. Você fumou no último ano? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 41. 18. Se sim, quantos cigarros você fuma por dia? ____ Se o entrevistado fuma, pular para a questão 42 <u>Você já usou alguma das seguintes drogas:</u>						
	Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não	Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois	Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois	Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não	
Álcool	19.	28.	37.	46.	55.	
Maconha	20.	29.	38.	47.	56.	
Cocaína	21.	30.	39.	48.	57.	
Crack (pedra)	22.	31.	40.	49.	58.	
Fumou heroína	23.	32.	41.	50.	59.	
Cheirou cola/ outros solventes	24.	33.	42.	51.	60.	
Pasta base	25.	34.	43.	52.	61.	
Haxixe	26.	35.	44.	53.	62.	
Injetou alguma droga? Quais:	27.	36.	45.	54.	63.	

TUBERCULOSE	
<u>Histórico de sinais e sintomas relacionados a tuberculose</u>	
<p>64. Você teve tuberculose no ultimo ano? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não vá para a questão 70.</p> <p>65. Onde? _____ (pelo menos o último)</p> <p>66. Quando foi realizado o último tratamento? __ __ meses.</p> <p>67. Esquema utilizado (o último): _____</p> <p>68. Tempo que usou a medicação (o último): __ __</p> <p>69. Tipo de alta (a última): __ (1) Cura (2) Abandono (3) Não sabe</p> <p>70. Você conheceu alguém com TB no último ano? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não, vá para a questão 72.</p> <p>71. Você tem contato com essa pessoa? __ (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias</p> <p>72. Há pessoas na sua cela com tosse, febre ou emagreceu? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>73. Você tem tosse? (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 75.</p> <p>74. Por quantas semanas? __ __</p> <p>75. Você tem expectoração? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 78.</p> <p>76. Sua expectoração tem sangue? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>77. Por quantas semanas? __ __</p> <p>78. Você tem febre? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>79. Você sente falta de apetite? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>80. Você emagreceu neste último ano ou está emagrecendo? __ (1) Sim (2) Não.</p> <p>81. Você tem sudorese noturna? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 83</p> <p>82. Por quantas semanas ou dias? ____</p> <p>83. Você sente dor torácica? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>84. Você sente dificuldade para respirar? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>85. Você foi transferido de presídio no último ano? __ 1) Sim (2) Não</p> <p>86. Em quantas alas diferentes você passou no último ano? ____</p> <p>87. Em quantas celas você passou no último ano?</p>	
<u>DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS</u>	
<p>88. Você tem ou teve alguma doença sexualmente transmissível no último ano? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p> <p>89. Qual doença? _____</p> <p>Se não vá para a questão 89.</p> <p>90. Qual o nome da medicação para o tratamento utilizado? _____</p> <p>91. Quantos tratamentos foram realizados? ____</p> <p>92. Onde foi realizado o tratamento? _____</p> <p>93. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? ____ meses.</p> <p>94. Você tem HIV? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>95. Você fez alguma transfusão sanguínea no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>96. Se sim, em que mês? _____</p> <p>97. Você fez tatuagem no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>98. Se sim, em que mês? _____</p> <p>99. Tipo da tatuagem: __ (1) caseira (2) profissional</p> <p>100. Você fez piercing no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>101. Se sim, quantos? __</p> <p>102. Você tem ou teve corrimento uretral no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>103. Você tem ou teve verruga no pênis ou vagina no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>104. Você tem alguma mancha na região palmar ou plantar? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>105. Você tem ferida no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>106. Você teve relação sexual com parceiro usuário de droga ilícita não-injetável no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>107. Você teve relação sexual com usuário de droga injetável no último ano? (1) Sim (2) Não</p> <p>108. Você teve relação sexual com parceiro com HIV no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>109. Tem parceiro sexual fixo? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>110. Se sim, há quanto tempo? __</p> <p>111. Qual a quantidade de parceiros no último ano? ____</p> <p>112. Qual sua preferência sexual? __ (1) homossexual (2) heterossexual</p> <p>113. Se for heterossexual, você já teve alguma relação homossexual? __ (1) Sim (2) Não</p>	

<p>114. Você usou camisinha nas relações sexuais no último ano? __ (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca</p> <p>115. Você fez compartilhamento de seringas/agulhas no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>116. Você compartilhou no último ano objetos para realizar tatuagem, alicate, aparelho de barbear, para uso de droga inalatória? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>117. Realizou alguma cirurgia no último ano? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>118. Se sim, em que mês? _____</p> <p>119. Já tomou vacina da hepatite B? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>120. Se sim, quantas doses? __</p> <p>121. Se gestante, qual semana de gestação? _____ () Não se aplica</p> <p>122. Realizou o Pré-Natal? (1) Sim (2) Não () Não se aplica</p>	
EXAMES REALIZADOS	
<p><u>Prova tuberculínica</u></p> <p>123. Realizada em: __ (1) MSE (2) MSD</p> <p>124. Data: __/__/____ Horário: __h __min.</p> <p><u>Avaliação:</u></p> <p>125. Data da avaliação: __/__/____ Horário: __h __min.</p> <p>126. Resultado: _____ mm</p> <p><u>Escarro</u></p> <p><u>1ª amostra</u></p> <p>127. Colhido: __ (1) Sim (2) Não</p> <p>128. Data: __/__/____ Horário: __h __min.</p> <p>129. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não</p> <p>130. Resultado: _____</p> <p><u>2ª amostra</u></p> <p>131. Colhido: __ (1) Sim (2) Não</p> <p>132. Data: __/__/____ Horário: __h __min.</p> <p>133. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não</p> <p>134. Resultado: _____</p> <p><u>Cultura</u></p> <p>135. Resultado: _____</p> <p><u>Sorologias</u></p> <p>136. Data da coleta de sangue: __/__/____</p> <p>137. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgG: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>138. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgM: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>139. HBsAg: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>140. Anti-HBs: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>141. Anti-HBc total: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>142. Anti-HCV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>143. Anti-HIV 1/2: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>144. INNO-LIA III HCV Ab: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p> <p>145. Western Blot para HIV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente</p>	

6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

“Estudo multicêntrico da prevalência e incidência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do estado de Mato Grosso do Sul”

Você está sendo convidado (a) à participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados pelo telefone (067) 34102857.

O (a) Senhor (a) foi selecionado (a) para participar dessa pesquisa. A tuberculose e as doenças sexualmente transmissíveis acometem grande parcela da população, principalmente populações vulneráveis. O objetivo desse estudo é identificar a prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população carcerária e servidores penitenciários dos municípios de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas. Pessoas privadas de liberdade e profissionais do sistema prisional destes municípios estão sendo convidadas para participar desse estudo. Esse estudo irá ajudar a secretaria municipal de saúde de cada município a programar medidas de controle da doença específicas para esta população, além da possibilidade de programar medidas em caráter estadual.

A sua participação nesta pesquisa se realizará em duas etapas. A primeira etapa consistirá em responder um questionário, após iremos realizar a prova tuberculínica, coletar a primeira amostra de escarro quando necessário, e coletar 20 ml sangue para realizar exames de HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis. A segunda etapa ocorrerá após 72-96 horas, e consistirá na avaliação da prova tuberculínica e coleta da segunda amostra de escarro. A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde, como danos psicológicos, pequenos hematomas após a coleta de sangue ou aplicação da prova tuberculínica. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. **Se durante a aplicação do questionário, realização da prova tuberculínica ou coleta do material o (a) senhor (a) apresentar algum problema ou detectarmos que o (a) senhor (a) precisa de acompanhamento especializado encaminharemos para atendimento médico no hospital de referência do seu município.**

O que irá acontecer com suas amostras de sangue? As amostras de sangue serão coletadas como parte deste estudo. Elas serão armazenadas em segurança no Laboratório de Virologia da UFGD, sob responsabilidade do Dr. Julio Henrique Rosa Croda por tempo indeterminado para possíveis pesquisas futuras. Caso você não concorde com o armazenamento do seu sangue para pesquisas futuras o seu sangue será desprezado. Atualmente, não se conhece a finalidade de qualquer pesquisa futura e ela poderá estar ou não relacionada ao presente estudo, mas é possível utilizá-las para desenvolver pesquisas para melhor compreensão do diagnóstico, tratamento e futuras vacinas na tuberculose, em DST e outras doenças infecciosas. Nesses novos estudos, nova solicitação será enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFGD. Você deverá decidir se gostaria de ser contactado para autorizar o estudo e se deseja saber o resultado dessas novas pesquisas.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Dr. Julio Henrique Rosa Croda, telefone (067) 34102320. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFGD, no telefone (067) 34102857.

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaração específica de consentimento para ligação telefônica e visita domiciliar:

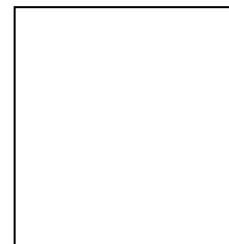
- () Permito receber uma ligação telefônica para coleta de informações e se necessário agendamento de visita.
() Não autorizo receber telefonema.

Julio Henrique Rosa Croda

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.
Rodovia Dourados Itaum Km 12, 79804-970 - Dourados, MS - Brasil - Caixa-Postal: 322
Telefone: (067) 34102320

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome do sujeito: _____



Assinatura do sujeito: _____

6.3 Autorização para Realização da Pesquisa



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados

SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Através do presente instrumento, solicitamos do Presidente da Agência Estadual de administração do sistema penitenciário - AGEPEN, autorização para realização da pesquisa a ser realizada nos Presídios de Mato Grosso do Sul, orientado e coordenado pelo Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda, tendo como título preliminar "Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do Estado do Mato Grosso do Sul".

O presente estudo será realizado em parceria com a Universidade Federal da Grande Dourados e a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. As informações aqui prestadas não serão divulgadas sem a autorização final da Instituição campo de pesquisa.

Campo Grande, 9 de agosto de 2012.

Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda
Presidente do Conselho Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde

Deferido
Indeferido ()

Diretor-Presidente da AGEPEN
Deusdete Souza de Oliveira Filho

6.4 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência e fatores de Risco de Tuberculose e Doenças Sexualmente Transmissíveis na população privada de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24549414.7.0000.5160

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFMS

Patrocinador Principal: FUND. DE APOIO E DE DESENV. DO ENSINO, CIENCIA E TECN. DO ESTADO DO MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 877.294

Data da Relatoria: 09/10/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto descreve adequadamente proposta de investigação que consiste em estimar a incidência e identificar os fatores de risco das infecções causadas pela tuberculose, pelos vírus das hepatites B e C, o HIV/AIDS e a sífilis na população carcerária do Estado do Mato Grosso do Sul. Consistirá em um estudo prospectivo no qual serão incluídas as populações carcerárias em regime fechado das cidades de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas. Em princípio, serão participantes da pesquisa uma parcela das pessoas que participaram de uma pesquisa em 2013 nestes mesmos locais para estimar a prevalência de TB, HIV, sífilis e hepatite B e C e que estão suscetíveis à infecção, ou seja, apenas aqueles que apresentaram resultados negativos para estes exames serão acompanhados neste estudo.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa apresenta como objetivo primário estimar a incidência e os fatores de risco da tuberculose bem como de doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade do estado do Mato Grosso do Sul.

Endereço: Rua Melvin Jones, 940

Bairro: Jardim América

CEP: 79.803-010

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br



Continuação do Parecer: 877.294

A pesquisa apresenta como objetivos secundários estimar a incidência de TB, sífilis, HIV, hepatite B e C na população carcerária do estado do MS. - Identificar os fatores de risco associados à tuberculose latente, sífilis, HIV, HCV, HBV na PPL do estado do MS. - Identificar os principais genótipos/subgenótipos do HBV e HCV circulantes na PPL do estado do MS; - Fornecer programas de informação e palestras educativas de TB, HIV, HCV e HBV e sífilis, de prevenção primária, de detecção precoce, de terapêutica e de reabilitação na população estudada. - Promover e fortalecer as ações de Vigilância em Saúde no estado. - Formar Recursos Humanos para atuar na área de saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação de riscos e benefícios é adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem redigido e defende com suficiência a relevância científica e social da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado. Atendeu as pendências apontadas no último parecer do CEP.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Melvin Jones, 940	CEP: 79.803-010
Bairro: Jardim América	
UF: MS	Município: DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853	E-mail: cep@ufgd.edu.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 877.294

DOURADOS, 19 de Novembro de 2014

Assinado por:

Paulo Roberto dos Santos Ferreira
(Coordenador)

6.5 Normas para publicação no periódico



BMC Infectious Diseases (ISSN: 1471-2334)

BMC Infectious Diseases is an open access, peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis and management of infectious and sexually transmitted diseases in humans, as well as related molecular genetics, pathophysiology, and epidemiology.

Normas para elaboração do Manuscrito

O guia com informações e normas para elaboração do manuscrito para publicação encontra-se disponível em:

<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research-article>