

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO –
UNIRIO

Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/aids e Hepatites Virais - PPGHIV/HV

Dissertação de Mestrado

Prevalência da sífilis adquirida e o estudo de desempenho de um teste diagnóstico da sífilis, criado a partir de seus fatores determinantes, em uma coorte ambulatorial de HIV de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro

Mônica Teixeira Signorini.

Rio de Janeiro – RJ

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO –
UNIRIO

Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/aids e Hepatites Virais - PPGHIV/HV

Prevalência da sífilis adquirida e o estudo de desempenho de um teste diagnóstico da sífilis, criado a partir de seus fatores determinantes, em uma coorte ambulatorial de HIV de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro

Mônica Teixeira Signorini.

Orientador: Professor Associado Dario José Hart Pontes Signorini

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção de grau de mestre em infecção HIV/aids e Hepatites Virais na área de Epidemiologia das Infecções sexualmente transmissíveis no contexto da Infecção HIV/aids.

Linha de pesquisa: Infecção HIV/aids
Rio de Janeiro – RJ
Maio / 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / aids E
HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

Mônica Teixeira Signorini

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV/aids e Hepatites Virais na Área de Hepatites Virais.

Aprovado em __08__/_06__/_2018__.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Walter de Araújo Eyer-Silva.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO (Interno).

Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto. (Suplente interno).
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Paulo Roberto Borges de Souza Junior (Externo).
Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Eduardo Brandão (Suplente Externo).
Instituição Ministério da Saúde

Dedicatória

Agradeço a Deus por estar sempre presente na minha vida.

Dedico esse trabalho ao meus pais (in memoriam), cujas orientações me incentivaram a trilhar a vereda do conhecimento científico.

À minha filha Marianna, que me fez descobrir o verdadeiro significado do amor eterno.

Aos meus professores, que balizaram a minha conduta moral dentro da honestidade, humildade e bom senso nas minhas decisões profissionais.

Aos meus pacientes, cuja boa vontade em responder os questionários se fez presente nos resultados desse trabalho.

Ao meu orientador, Dario José Hart Pontes Signorini, por me ajudar a concretizar esse trabalho.

Agradecimentos

A Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) pela iniciativa de criar e albergar o Programa de Pós-graduação em infecção HIV/aids e Hepatites virais.

A toda a coordenação do Programa de Pós-graduação em infecção HIV/aids e Hepatites virais.

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em infecção HIV/aids e Hepatites virais pelo sentimento de cooperação e amizade construídos durante esse período.

Aos professores, que compuseram as bancas examinadoras até a conclusão desse estudo, pela disponibilidade em comparecer às apresentações e pelo compartilhamento de seus conhecimentos que poliram esse estudo.

Lista de siglas e abreviaturas:

Anti-HBS	anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HCV	anticorpo contra o vírus da hepatite C
AUC	area under the curve
CCR5	receptor CC-quimiocina tipo 5
CD4+	células linfocitárias do tipo CD4
CD8+	células linfocitárias do tipo CD8
CID-10	código internacional de doenças (10ª edição)
CLT	consolidação das leis trabalhistas
CMIA	Teste imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações
Cremerj	Conselho Regional de Medicina do estado do Rio de Janeiro
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
FTA-abs	fluorescent treponemal antibody absorption test
Hbsag	Antígeno de superfície da hepatite B
heteros	heterossexuais
HIV	vírus de imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus Humano
HSH	homens que fazem sexo com outros homens
HTLV	vírus T-linfotrópico humano
IQR	Varição Interquartil
IQR=25-75	1º e 3º quartis
ISTs	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LGV	linfogranuloma venéreo
M	Masculino
MPRJ	Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro
MS	Ministério da Saúde
OR	razão de chances
PCR RNA	polymerase chain reaction do ácido ribonucleico
ROC	curvas Receiver operating characteristic
RP-	razão de probabilidades negativa
RP+	razão de probabilidades positiva
SES	Secretaria de Estado de Saúde
TARV	terapia antirretroviral
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
UFs	Unidades federativas
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VP-	valor preditivo negativo
VP+	valor preditivo positivo
W	Teste de normalidade de Shapiro

Lista de Tabelas

Tabela 1- Comparação das características sócio-demográficas dos pacientes participantes e excluídos do estudo.	32
Tabela 2: Frequências absoluta e relativa dos valores de título do VDRL encontradas na coorte de HIV em estudo.	40
Tabela 3: Frequência absoluta e relativa do teste treponêmico IgG reagente segundo as variáveis sócio-demográficas e comportamentais.	42
Tabela 4: Mediana e valores interquartis das contagens das células linfocitárias e virais e o tempo de uso dos antirretrovirais segundo o resultado do teste treponêmico IgG reagente.	43
Tabela 5: Análise por regressão logística múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico de sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids em acompanhamento ambulatorial privado na cidade do Rio de Janeiro entre 2016 e 2017.	44
Tabela 6: Concordância entre as variáveis de diagnóstico da sífilis derivadas da modelo regressão múltipla e do exame sorológico treponêmico.	47

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Frequências absoluta e relativa do sexo na coorte de HIV em estudo	33
Gráfico 2: Frequências absoluta e relativa das categorias de risco na coorte de HIV em estudo.....	33
Gráfico 3: Escolaridade da coorte de HIV de acordo com a categoria de risco	34
Gráfico 4: Frequência relativa das faixas salariais da coorte de HIV em estudo	35
Gráfico 5: Frequência relativa das regiões de moradia da coorte de HIV em estudo	36
Gráfico 6: Frequência média do número de parceiros sexuais anuais segundo o comportamento sexual da coorte de HIV em estudo	36
Gráfico 7: Frequência relativa do comportamento sexual segundo o relacionamento de homens que fazem sexo com homens com mulheres, uso de aplicativos celulares de encontros amorosos e pílulas para disfunção erétil para uso recreativo dos pacientes da coorte de HIV	37
Gráfico 8: Prevalências da sífilis da coorte de HIV segundo comportamento sexual e títulos de exame laboratorial.....	39
Gráfico 9: Frequência relativa dos casos de sífilis segundo a forma clínica de apresentação.....	39
Gráfico 10: Resíduos deviance padronizados do modelo de regressão logístico múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico da sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids.....	44
Gráfico 11: Distância de Cook do modelo de regressão logístico múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico da sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids.	44
Gráfico 12: Curva ROC das probabilidades previstas para o diagnóstico sorológico de sífilis ajustadas a partir do modelo logístico múltiplo.....	45
Gráfico 13: Cálculos da acurácia e razões de probabilidades do teste para sífilis a partir do modelo predito pela regressão logística.....	46

Lista de Fórmulas:

Fórmula 1: Cálculo das probabilidades diagnosticas da sífilis segundo o modelo estatístico ajustado pela regressão logística:	28
Fórmula 2: Cálculo da razão de probabilidade e seus resultados possíveis	30

Resumo

Introdução:

O estudo epidemiológico da sífilis descreveu um aumento global da taxa de incidência dessa infecção sexualmente transmissível. No Brasil, o aumento da taxa de incidência foi inicialmente observado em 2010, e houve acréscimos desta taxa nos anos consecutivos até 2015, quando se atingiu a cifra de 42,7 casos por 100.000 habitantes. Na aids, a incidência se mantém estável, ocorreu um aumento do número de casos entre homens que fazem sexo com outros homens, jovens e com boa escolaridade. A imbricação dos perfis sócio-demográficos e das vias de transmissão de ambas as infecções sexualmente transmissíveis tornaram a coinfeção HIV-*Treponema pallidum* frequentes.

Objetivo:

Estimar a prevalência da sífilis adquirida e criar um teste diagnóstico a partir de fatores determinantes ajustados em um modelo de regressão logístico.

População e métodos:

Estudou-se 362 pacientes portadores do HIV em acompanhamento clínico, recrutados em ambulatório privado durante o período de consulta, no município do Rio de Janeiro, entre maio de 2016 e maio de 2017. O diagnóstico de sífilis adquirida foi através da reatividade de um dos testes imunológicos, seguido de um resultado de teste não imunológico reativo. Observou-se atributos sócio-demográficos, clínicos, comportamentais, laboratoriais e terapêuticos dos participantes do estudo, cuja associação com diagnóstico laboratorial da sífilis adquirida foi estudada através da regressão logística. A curva ROC, traçada com as probabilidades do diagnóstico da sífilis de cada caso estudado, determinou o grau e acerto do teste, cuja concordância foi estudada com a estatística Kappa.

Resultado:

A prevalência da sífilis adquirida global, em HSHs, heterossexuais masculinos, e femininos foi, consecutivamente, de 40%, 50%, 13% e 5%. Já a prevalência de títulos de VDRL \geq 1/8 foi de 17%. Na regressão estatística observou-se que os HSHs tiveram 11 vezes mais chances de terem o diagnóstico de sífilis do que os heterossexuais, associado ao aumento da razão de chance de 2 e 3 vezes para aqueles que tiveram, respectivamente, mais de 3 parceiros sexuais anuais e não utilizaram preservativos em suas relações sexuais orais. O tempo de tratamento com antirretrovirais aumentou a chance do diagnóstico da sífilis em 1% ao mês. A curva ROC evidenciou que a probabilidade calculada pelo

modelo logístico foi 0,342, cujo ponto na curva apresenta uma sensibilidade máxima de 87,4% (IC95%: 80-93) e especificidade de 59,6% (IC95%:52-66), para o diagnóstico de sífilis. Os valores preditivos positivo e negativo foram respectivamente de 88% (IC95%: 82-93) e 58% (IC95%:50-65). A acurácia, as razões de probabilidades positiva e negativa tiveram os seguintes valores nesta ordem, de 0,70, 2,2 (IC95%:1,8–2,6) e 0,21 (0,13-0,34). O coeficiente Kappa foi de 43% (IC95%: 34% - 52%), houve uma concordância moderada (boa) entre os métodos estudados.

Conclusão:

Observou-se uma alta prevalência da sífilis adquirida na população adulta vivendo com HIV/aids. Entre as formas clínicas da infecção treponêmica, verificou-se que a mais comum foi a latente. Os atributos sócio-demográficos, comportamento sexual e tempo de tratamento com antirretrovirais foram os que melhor explicaram a infecção pelo *T. pallidum*, na amostra do estudo. O desempenho do teste diagnóstico o habilitou para realizar a triagem em consultas médicas ambulatoriais. Pois a sua concordância diagnóstica com os testes imunológicos de referência foi classificada como boa.

Palavras-Chave:

Infecção por HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Doenças Sexualmente Transmissíveis; DSTs; IST; Doenças Venéreas; Sífilis Latente; Infecções por Treponema; Sorodiagnóstico da Sífilis; Lues.

Abstract:**Background:**

The epidemiologic study of syphilis has described an overall increase in the incidence rate of this sexually transmitted infection. In Brazil, the increase in the incidence rate was initially observed in 2010, and there was an increase in this rate in the consecutive years until 2015, when the figure reached 42.7 cases per 100,000 inhabitants. In AIDS, the incidence remains stable; there has been an increase in the number of cases among men who have sex with other men, young and with good schooling. The imbrication of the socio-demographic profiles and the transmission routes of both sexually transmitted infections have made HIV-*Treponema pallidum* coinfection frequent.

Goals:

To estimate the prevalence of acquired syphilis and to create a diagnostic test from determinant factors adjusted in a logistic regression model.

Population and methods:

A total of 362 HIV-positive patients under clinical follow-up were recruited from a private clinic during the consultation period in the municipality of Rio de Janeiro between May 2016 and May 2017. The diagnosis of acquired syphilis was through the reactivity of one of the immunological tests, followed by a non-immunological reactive test result. Socio-demographic, clinical, behavioral, laboratorial and therapeutic attributes of the study participants were studied, whose association with laboratory diagnosis of acquired syphilis was studied through logistic regression. The ROC curve, plotted against the probabilities of the syphilis diagnosis of each case studied, determined the degree and accuracy of the test, whose agreement was studied with the Kappa statistic.

Result:

The prevalence of global acquired syphilis in MSM, male and female heterosexuals was, consecutively, 40%, 50%, 13% and 5%. The prevalence of VDRL titers $\geq 1 / 8$ was 17%. In the statistical regression, it was observed that MSM were 11 times more likely to have syphilis than heterosexuals, associated with an increase in the odds ratio of 2 and 3 times for those who had, respectively, more than 3 sexual partners per year and did not use condoms in their oral sex. The time of treatment with antiretrovirals increased the chance of syphilis diagnosis by 1% per month. The ROC curve evidenced that the probability calculated by the logistic model was 0.342, whose point in the curve had a maximum

sensitivity of 87.4% (95% CI: 80-93) and specificity of 59.6% (95% CI: 52-66) , for the diagnosis of syphilis. The positive and negative predictive values were respectively 88% (95% CI: 82-93) and 58% (95% CI: 50-65). The accuracy, positive and negative odds ratios had the following values in this order: 0.70, 2.2 (95% CI: 1.8-2.6) and 0.21 (0.13-0.34). The Kappa coefficient was 43% (95% CI: 34% - 52%), there was a moderate (good) agreement between the methods studied.

Conclusion:

A high prevalence of acquired syphilis in the adult population living with HIV / AIDS was observed. Among the clinical forms of treponemal infection, it was found that the most common was latent. The socio-demographic attributes, sexual behavior and time of treatment with antiretrovirals were the ones that best explained the infection by *T. pallidum* in the study sample. The performance of the diagnostic test enabled him to perform the screening in outpatient medical appointments. Because its diagnostic agreement with the reference immunological tests was classified as good.

Key-words:

HIV Infections; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Sexually Transmitted Diseases; Syphilis, Latent; Treponemal Infections; Syphilis Serodiagnosis; Syphilis.

Sumário

1. Introdução:	15
1.1. Epidemiologia da Sífilis	16
1.2. Interação epidemiológica entre sífilis e aids	18
1.3. Epidemiologia da aids	18
2. Importância do tema.....	20
3. Objetivo.....	21
3.1 Objetivo geral.....	21
3.2 Objetivo específico.....	21
4. População e Métodos	22
4.1 População do estudo.....	22
4.2 Métodos.....	22
4.2.4. Variável dependente do estudo.....	25
4.2.5. Variáveis independentes de interesse do estudo.....	25
4.2.6. Estatística descritiva.....	27
4.2.7. Estatística analítica.....	27
5. Resultados	32
5.1 Análise exploratória de dados	32
5.2. Regressão Estatística:	43
6. Discussão.....	48
7. Conclusão.....	54
8. Bibliografia	55
9. Anexo I.....	57

1. Introdução:

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) são causadas por vírus, bactérias e ou outros microrganismos. A aids, cancro mole (cancroide), gonorreia, infecção por Clamídia, condiloma acuminado (Papilomavírus Humano - HPV), doença Inflamatória Pélvica (DIP), donovanose, hepatites virais, herpes genital, infecção pelo vírus T-linfotrópico humano HTLV do tipo 1 e 2 (HTLV I/II), linfogranuloma venéreo (LGV), sífilis e tricomoníase estão entre as ISTs listadas pelo Ministério da Saúde do Brasil [1]. Contudo, ressalta-se que o termo DSTs referia-se a uma variedade de síndromes clínicas e infecções causadas por patógenos que podem não só serem transmitidos, mas também adquiridos através da atividade sexual[2].

As ISTs estão entre as causas mais comuns de doença aguda no mundo, pois ocorre mais de 1 milhão de casos diários. Ademais, estima-se em 357 milhões de novos casos anuais de uma das quatro mais comuns ISTs descritas a seguir: clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase [3].

A sífilis é uma infecção de caráter sistêmico, causada pelo *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), exclusiva do ser humano, e que, quando não tratada precocemente, pode evoluir para uma enfermidade crônica com sequelas irreversíveis em longo prazo. É transmitida predominantemente por via sexual e vertical [2]. Em relação à epidemiologia da sífilis, calcula-se que, desde 1999, ocorra 12 milhões de casos novos ao ano[3]. Sendo que 2/3 desses casos ocorrem na África Subsaariana e no sul e sudeste da Ásia. Não obstante, haja relatos de surtos em diversos países em todos os continentes[4-7], incluindo a Europa e América do Norte[8-10]. Nesses últimos continentes verificou-se que as causas para esta reversão das taxas de incidência se deu por diversas e complexas razões, tais como, imigração de população oriunda de regiões de alta prevalência, e mudança de comportamento de risco.

O uso de drogas recreativas, aumento do número de parceiros sexuais, e a redução das práticas sexuais seguras, especialmente entre os homens que fazem sexo com outros homens (HSH),[10-12] estão entre as mudanças do comportamento de risco percebidas, até o momento[7].

A utilização de substâncias, como, a sildenafil (Viagra®) para potencializar a ereção peniana, sem que haja disfunção erétil; a promoção de encontros entre pessoas comburido pela internet, através de aplicativos específicos para esse fim; a indústria do sexo, que

disponibiliza via várias mídias uma extensa lista de produção; promiscuidade sexual; diminuição do uso de preservativos nas relações sexuais, cuja causa está relacionada à falsa impressão de que as ISTs são curáveis são exemplos da mudança de comportamento sexual que subjaz ao aumento do número de casos de sífilis; assoma-se a isso, a ignorância de conhecimento epidemiológico sobre as ISTs que municia aditivamente o aumento da incidência dessas infecções [7, 13].

1.1.Epidemiologia da Sífilis:

A taxa de incidência da sífilis total (primária e secundária e latente) tem seu ponto de inflexão, voltando a subir, no ano 2000, quando atingiu nos Estados Unidos da América o seu menor valor (2,1 casos por 100.000 habitantes), desde de que começou a ser medido em 1941[14]. Nos anos seguintes nesse mesmo país, aquelas taxas de incidência se elevaram para 3 casos por 100.000 habitantes em 2005[14], e progrediram aumentando para 4,5, 6,3 e 7,5 casos por 100.000 habitantes nos anos de 2011, 2014 e 2015, respectivamente[15]. Estimou-se que mais de 60% desses casos ocorreram em homens que fazem sexo com homens (HSH), que em grande proporção são também infectados pelo HIV[12].

Entre as mulheres, houve também aumento no número de casos de sífilis a partir de 2005, algo que há 10 anos não ocorria nos EUA [14, 15]. Esse aumento da estatística da doença entre as mulheres pode potencialmente ser explicada pelo contato sexual entre homens de alto risco – *HSH que mantém relações sexuais com mulheres* - com mulheres de baixo risco[12]. Notou-se naquele País que um terço dos HSH mantinha relações sexuais com mulheres também.

Outros estudos de avaliação de comportamento sexual corroboraram com esse comportamento sexual dos HSH, pois verificou-se na população HSH da África subsaariana que a grande maioria (94%) mantinha relações sexuais com mulheres. Além disso, havia naquela região uma prevalência de infecção pelo HIV entre os HSH de 21,5%, enquanto essa prevalência na população geral foi de 2%. Ademais em estudos desenvolvidos no Brasil, China, Peru e Rússia observaram esse comportamento sexual dos HSH nas proporções descritas a seguir: 23%, 28%, 47% e 79%[16].

No Brasil, a sífilis é uma doença de notificação compulsória, instituída por meio de portarias, em todo o território nacional. Em especial, cita-se a portaria nº 2.472, publicada

em 31 de agosto de 2010 , que regulamentou a notificação da sífilis adquirida[17]. Observou-se em nosso País, um aumento das taxas de incidência de sífilis adquirida, quando comparadas ano a ano, no período compreendido entre 2010 e 2015. A taxa de incidência em 2015 foi de 42,7 casos por 100.000 habitantes, sendo superada apenas por aquelas mensuradas nas regiões sul (75,3 casos/100 mil hab.) e sudeste (55,7 casos/100 mil hab.)[17].

Entre as unidades federativas (UFs), em 2015, destacam-se as taxas de incidência mais alta e mais baixa mensuradas, respectivamente, nos estados do Rio Grande do Sul (111,5 casos/100 mil hab.), e das Alagoas (3,8 casos/100 mil hab.). O estado do Rio de Janeiro apresentou uma taxa de incidência de 24,9 casos/100mil habitantes nesse mesmo ano [17].

Em 2015, houve 65.878 casos notificados no País, os quais 37.056 (56,2%) eram residentes na região Sudeste, 17.042 (25,9%) na região Sul, 6.332 (9,6%) na região Nordeste, 3.350 (5,1%) na região Centro-Oeste, e 2.098 (3,2%) na região Norte. O estado do Rio de Janeiro notificou 3.325 casos nesse mesmo ano[17]. Em todas as regiões do País houve aumento do número de casos detectados no período de 2010 a 2015, entretanto esse aumento observado foi mais relevante na região sul, seguida da região sudeste[17]. Na série histórica (2010-2015) de casos de sífilis adquirida notificados, observa-se que 136.835 (60,1%) são homens. Contudo o número de casos entre mulheres aumentou, pois em 2010, a razão de sexos era de 1,8 caso em homens para cada caso em mulheres; em 2015, essa relação diminuiu para 1,5 caso em homens para cada caso em mulheres. A média da relação homem/ mulher, no período compreendido entre 2010 e 2015, foi de 1,5[17].

A faixa etária de maior número de casos notificados de sífilis adquirida (55,6%) está entre os 20 a 39 anos, em 2015, seguido da faixa etária entre 40 a 50 anos ou mais com 34,3% dos casos notificados. Quanto a escolaridade, houve um aumento percentual de casos de sífilis adquirida que passou de aproximadamente 20% para 26%, no período compreendido entre 2011 e 2016, entre aqueles que chegaram a cursar pelo menos um ano do ensino médio, ressalta-se que em 36,8% dos casos a informação de escolaridade constava como ignorada [17].

1.2. Interação epidemiológica entre sífilis e aids:

Todavia chama à atenção, devido à sua importância epidemiológica e de causadora de potenciais danos à saúde coletiva da população, a coinfeção HIV e sífilis. Ocorre que ambas infecções apresentam atualmente padrões de incidência alto e pandêmicos, ademais incidem mais acentuadamente no mesmo grupo populacional tornando o fenômeno da coinfeção comum, no atual perfil da pandemia do HIV[18].

Estudos epidemiológicos consistentes, realizados na Índia e revisões sistemática e não-sistemáticas, fornecem substancial evidência de que a presença de úlceras genitais causadas pela sífilis predispõe a infecção pelo HIV[18-22]. No estudo realizado na Índia, o risco calculado para que pacientes portadores de sífilis se infectem pelo HIV, em um prazo de tempo de 6 meses, foi de 500% [20]. Já no estudo de revisão sistemática, esse mesmo risco variou entre os trabalhos verificados, em sua grande maioria, entre 100-400% [21]. Pois, as úlceras sifilíticas provisionam uma porta de entrada para o HIV, rompem o epitélio e a mucosa, acarretando em consequência, o influxo local de células linfocitárias do tipo CD4 (CD4+)[20]. Além disso, O *T. pallidum*, por ter a sua membrana constituída por lipoproteínas, induz a expressão do receptor CC-quimiocina tipo 5 (CCR5) nos macrófagos presentes nas lesões sifilíticas[23], o que conduz a um aumento da probabilidade de transmissão do HIV[23]. Igualmente, a sífilis também afeta os parâmetros de avaliação laboratorial do HIV, porque aumenta a sua carga viral e diminui a contagem de CD4+ [19].

A alta prevalência da coinfeção da sífilis com a aids/HIV obriga-nos a debruçar para entender também a dinâmica atual da epidemiologia da infecção viral, pois permitirá quantificar e testar as hipóteses que podem vir a fundamentar os danos causados, pelo abandono das práticas de sexo seguro, à saúde individual e coletiva da população em risco. Por isso, descreve-se a seguir a características epidemiológicas da aids.

1.3. Epidemiologia da aids:

A distribuição de casos notificados de HIV/aids(136.945) nacionais, até junho de 2016, concentra-se majoritariamente nas regiões Sudeste (52,1%, 71.396 casos) e Sul (21,1%, 28.879 casos), e em menores proporções nas regiões Nordeste (13,8%, 18.840 casos), Centro-oeste (6,7%, 9.152 casos) e Norte (6,3%, 6.868 casos)[24].

Verificou-se que a razão de casos entre homens e mulheres aumentou de 1,5 em 2007 para 2,4 em 2015. Esse aumento do número de casos em homens ocorreu entre os HSH, cuja frequência relativa aumentou de 43,8% em 2007 para 60% em 2015 dos casos de aids por exposição sexual. Enquanto a proporção de heterossexuais masculinos nesse mesmo período reduziu de 47% para 37% dos casos notificados. Já entre as mulheres, o percentual de casos de transmissão heterossexual permaneceu estável, em torno de 96%, nesse mesmo período em todo território nacional[24].

Notou-se um aumento no percentual de aids (37,4%) nas faixas etárias entre 20 e 29 anos de idade em 2015, quando comparado com os casos notificados (32%) dessa mesma faixa etária em 2007. Já em relação a faixa etária entre 30 e 39 anos de idade, verificou uma redução na proporção dos casos de aids que variou de 33% para 28% no período compreendido entre 2007 e 2015[24]. Ressalta-se que o percentual de casos entre aqueles com 40 e 50 anos ou mais permaneceu estável em 28,1% nesses mesmo período[24].

Quanto ao grau de escolaridade, observou-se entre aqueles com até 8 anos de estudo uma redução do percentual do número de casos, cuja variação foi de 59% em 2007 para 41% em 2015. Ao contrário, aqueles casos com escolaridade entre 8 e 11 anos, e com mais de 11 anos de estudo tiveram, respectivamente, um aumento nas suas proporções de 29% e 11% em 2007 para 36% e 21% em 2015[24].

2. Importância do tema:

O perfil epidemiológico brasileiro das duas ISTs apresenta características sócio-demográficas muito semelhantes, podendo se dizer até mesmo que estas se superpõem. Esse cariz epidemiológico da coinfeção HIV/sífilis torna esse fenômeno frequente, e ao mesmo tempo o agrava ainda mais. Porque ambas as ISTs potencializam, uma a outra, os seus efeitos deletérios ao organismo humano, com consequências clínicas ominosas para homens, mulheres e crianças. Por exemplo, a retinopatia sífilítica pode coexistir com retinopatia causada pelo HIV ou por um outro agente etiológico oportunista (*Toxoplasma gondii* ou citomegalovírus) que está relacionado à infecção HIV, e vice-versa. Dessa forma, ocorre agravamento do quadro clínico e redução da acurácia do diagnóstico das retinopatias infecciosas, devido a superposição de alterações patológicas provocadas por estas infecções. Por seu turno, isso pode vir a dificultar a prescrição do tratamento mais eficaz e, em consequência, há um aumento do risco de sequelas das infecções na retina.

Ademais, o Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (Cremerj) e as seguintes autoridades governamentais ligadas à saúde da população, tais como, agentes do Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro (MPRJ), representantes da Secretaria de Estado de Saúde (SES) e do Ministério da Saúde (MS) reuniram-se recentemente para discutir o aumento dos casos de sífilis na Baixada Fluminense, e todos reconheceram o aumento alarmante (epidêmico) do número de casos de sífilis congênita em diversos hospitais maternidade, situados em cidades importantes da Baixada Fluminense[25].

3. Objetivo:

3.1 Objetivo geral

Estimar a prevalência sífilis adquirida, que incluiu os estágios clínicos da infecção pelo *T. pallidum*: sífilis primária, sífilis latente, e infecção muito recente ou cicatriz (memória) sorológica pós-tratamento em uma coorte de portadores do HIV.

3.2 Objetivo específico:

- a) Ajustar um modelo estatístico de fatores determinantes associados ao diagnóstico laboratorial da sífilis.
- b) Criar um teste diagnóstico de rastreio ambulatorial da infecção pelo *T. pallidum* a partir dos fatores de determinantes comportamentais e terapêuticos ajustados pelo modelo logístico múltiplo, e avaliar o seu desempenho, quando comparado aos resultados do teste treponêmico FTA-abs IgG.
- c) Estimar a prevalência sífilis adquirida ativa através do teste não-treponêmico (VDRL)

4. População e Métodos:

4.1 População do estudo

Estudo transversal em uma amostra convencional de pacientes portadores do HIV, em atendimento médico ambulatorial privado, no município do Rio de Janeiro, que foram assistidos entre maio de 2016 a maio de 2017.

Os pacientes elegíveis para participar do estudo realizaram, ao longo do seu acompanhamento clínico, exames de rastreio para sífilis; marcadores imunológicos e de carga viral, cujos resultados constam em seus prontuários médicos. Os participantes têm idade superior a 18 anos, e estão em uso da terapia antirretroviral (TARV) ou foram recomendados para iniciar essa terapia.

Todos os pacientes participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e realizaram os exames complementares elencados a seguir: fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-abs) IgG e IgM; Imunoensaio quimioluminescente com micropartículas (CMIA); Venereal Disease Research Laboratory (VDRL); Rapid Plasma Reagin (RPR); contagem de células CD4+, CD8+ e quantificação da carga viral. Além disso, eles responderam um questionário onde se averiguou sexo, idade, grau de escolaridade, comportamento de risco, comportamento sexual, medicações em uso, hábitos recreativos (uso de pílulas para disfunção erétil e uso de aplicativos de celulares para promover encontros), uso de preservativos, comorbidades, e história prévia de sífilis (Anexo I).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE: 64069517.7.0000.5258).

Este estudo não recebeu fomento financeiro e nem de nenhuma outra natureza de qualquer entidade ou pessoa física pública ou privada.

4.2. Métodos

4.2.1. Teste diagnósticos da sífilis:

Os testes diagnósticos para sífilis são divididos em duas categorias: exames diretos e testes imunológicos. Exame direto em campo escuro, a pesquisa do *T. pallidum* por microscopia de campo escuro pode ser realizada tanto nas lesões primárias como nas lesões secundárias da sífilis, em adultos ou em crianças. Possui sensibilidade entre 74% e 86%, e sua especificidade pode alcançar 97%, dependendo da experiência do técnico

que realiza o exame. Salienta-se que o resultado negativo em exame de campo escuro não exclui sífilis; assoma-se a isso o fato de que a detecção do treponema nas lesões de indivíduos com cancro primário pode ser anterior à soroconversão nos testes imunológicos. Por isso, mesmo quando o exame de microscopia de campo escuro for positivo, os testes imunológicos poderão apresentar resultados negativos [26].

Há quatro outros métodos diretos utilizados para a pesquisa direta. Esses métodos utilizam técnicas de microscopia com material corado, e são classificados, segundo a técnica utilizada: método Fontana-Tribondeau; método Burri; método coloração pelo Giemsa e método Levaduti. Todos esses métodos apresentam sensibilidades inferiores à microscopia de campo escuro, [26].

Os testes imunológicos são divididos em não treponêmicos e treponêmicos. Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardioplipina, que não são específicos para os antígenos do *T. pallidum*; os testes treponêmicos, por sua vez, detectam anticorpos específicos para os antígenos do *T. pallidum*.

Os testes não treponêmicos podem ser qualitativos ou quantitativos. Existem quatro tipos de testes não treponêmicos que utilizam a metodologia de floculação. O VDRL (Venereal Disease Research Laboratory); RPR (Rapid Test Reagin),USR (Unheated Serum Reagin) e TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test). Os testes não treponêmicos não definem o diagnóstico de sífilis [26].

As sensibilidades e especificidades dos testes não treponêmicos variam, respectivamente entre (71% -100%) e (97%-99%), de acordo com o estágio da infecção pelo *T. pallidum* e o tipo de teste empregado. Esses testes têm baixo custo e boa disponibilidade nos laboratórios. Como desvantagens, possuem baixa sensibilidade na sífilis primária, latente e tardia, além de produzirem resultados falso-positivos.

Testes treponêmicos utilizam lisados completos de *T. pallidum* ou antígenos treponêmicos recombinantes e detectam anticorpos específicos (geralmente IgM e IgG) contra componentes celulares dos treponemas. Os testes treponêmicos são os primeiros a apresentar resultado reagente após a infecção, sendo comuns na sífilis primária resultados reagentes em um teste treponêmico (o FTA-Abs pode tornar-se reativo aproximadamente três semanas após a infecção) e não reagentes em um teste não treponêmico. Esses testes são úteis também nos casos em que os testes não treponêmicos apresentam pouca sensibilidade, como, por exemplo, na sífilis tardia cujo VDRL e RPR têm sensibilidade

de 71% (IC95% 37-97) e 73% respectivamente. Quando um teste treponêmico é reativo após a realização de um teste não treponêmico também reativo, a especificidade do resultado aumenta, permitindo a confirmação do diagnóstico de sífilis.

Há 4 tipos de testes treponêmicos que estão descritos a seguir: Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção – FTA- Abs; Ensaio imunossorvente ligado à enzima – ELISA; Teste imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações (CMIA); e Testes de hemaglutinação e aglutinação (Ensaio de hemaglutinação para *T. pallidum* – TPHA).

O primeiro teste imunológico a se tornar reagente, em torno de 10 dias da evolução do cancro duro, é o FTA-Abs. Este é seguido pelos outros testes, treponêmicos e não treponêmicos. Para indivíduos com histórico de sífilis tratada, o diagnóstico, além de considerar a presença de lesões típicas, deve considerar o título encontrado no teste não treponêmico quantitativo. Na sífilis secundária, todos os testes que detectam anticorpos são reagentes. Nesse estágio, é esperado encontrar títulos altos nos testes quantitativos não treponêmicos. O diagnóstico da sífilis latente é baseado na história clínica do indivíduo e na combinação de resultados dos testes. Pacientes assintomáticos e sem história pregressa de sífilis que apresentem resultado reagente em qualquer teste imunológico deverão ser tratados. Na sífilis terciária, os testes que detectam anticorpos habitualmente são reagentes, principalmente os testes treponêmicos; os títulos dos anticorpos nos testes não treponêmicos tendem a ser baixos e raramente podem ser negativos [26].

4.2.2. Definição do diagnóstico de sífilis do estudo:

O diagnóstico de sífilis neste estudo foi definido pelo resultado reativo de um teste imunológico treponêmico (FTA-abs IgG), seguido pela reatividade de um teste não treponêmico (VDRL/RPR) para a confirmação do diagnóstico. Porém, caso o teste não treponêmico seja não reagente, preconiza-se a utilização de um terceiro teste para confirmação do resultado, o qual deve ser um teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste realizado [26]. Se o 2º teste treponêmico for positivo, considera-se a amostra reagente para sífilis.

Nesse caso considera-se as seguintes possibilidades:

1. O teste não treponêmico não foi capaz de detectar os anticorpos da amostra, por tratar-se de infecção muito recente; nessa condição a o VDRL foi repetido após 30 dias da data do exame inicial [26].
2. Trata-se de uma cicatriz sorológica pós-tratamento;
3. Pode ter ocorrido um resultado falso-negativo no teste não treponêmico.

4.2.3. Definição do diagnóstico da sífilis através dos testes não treponêmicos:

As realizações sorológicas dos testes não-treponêmico (VDRL e RPR) $\geq 1/8$ diagnosticou sífilis ativa. Essa definição de amostra reagente se justifica pela ocorrência de diferenças de interpretação dos títulos dos testes não-treponêmicos feitos pelo examinador. Além disso, os testes não-treponêmicos, muito embora apresentem acurácia semelhantes, podem apresentar variação de título em mais ou menos uma diluição no resultado final, sem que isso signifique erro [26].

4.2.4. Variável dependente do estudo:

Variável dependente de sífilis adquirida:

O critério de amostra reagente para sífilis adquirida em qualquer estágio da infecção baseou-se na reatividade do Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção – (FTA-abs) do tipo IgG, e teste não treponêmico (VDRL) reagente. Caso o resultado do VDRL tenha sido negativo, preconizou-se a utilização de um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste realizado, para confirmação do resultado [26]. Se o 2º teste treponêmico (Imunoensaio Quimioluminescente) foi positivo, considerou-se a amostra reagente para sífilis. [26].

4.2.5. Variáveis independentes de interesse do estudo:

a. As variáveis sócio-demográficas de interesse: desta dimensão estão a seguir: *sexo* (F=0 e M=1), *idade* (contínua), *categoria de risco* (heterossexuais=0 e HSH=1) e (heterossexuais masculinos=0, HSH=1 e mulheres=2); *escolaridade em anos de estudo* (variável quantitativa discreta); *bairro de moradia* (variável nominal qualitativa); *atividade laboral* (Não=0 e sim=1); *trabalho é formal?* (Com consolidação das leis trabalhistas [CLT] (Não=0 e sim=1); *faixas de renda média mensal:* - considerando o

valor do salário mínimo de R\$800,00- (entre 0 e 1 salário mínimo=0, entre 1 e 3 salários mínimos=1, entre 3 e 6 salários mínimos=2, entre 6 e 9 salários mínimos=3 e acima de 9 salários mínimos=4).

b. As variáveis de interesse clínicas: *Status Clínico* (presença de doença clínica) (Não=0 e Sim=1); *presença de doenças definidoras da aids* (escreve-las com o código internacional de doenças (10ª edição) (CID-10) sem ponto). Estágios clínicos da sífilis: *primária* (pacientes que apresentavam *FTA-abs IgM* reativo); *latente* (paciente que apresentavam *FTA-abs IgG* reativo e teste anti-treponêmico reativo; e *infecção muito recente ou cicatriz (memória) sorológica pós-tratamento* *FTA-abs IgG* reativo e teste anti-treponêmico não reativo e teste treponêmico (CMIA) reativo.

c. Variáveis de interesse laboratoriais estão agrupadas de acordo com a pertinência das provas laboratoriais. As reações sorológicas relacionadas à sífilis contempladas nesse estudo são qualitativas nominais (não reativo=0 e reativo=1) e discriminadas a seguir: *FTA-abs IgM*, *FTA-abs IgG*, *CMIA* e *RPR*. Já o *VDRL* está descrito como uma variável quantitativa discreta, cujos títulos com valores maiores ou iguais a 1/8 denotam infecção luética em atividade e *VDRL* categórica (qualitativa nominal) (não reativo apresenta com títulos $\leq 1/4$ =0 e reativo=1, apresenta com títulos $\geq 1/8$).

d. As provas laboratoriais que avaliam o sistema imunológico são as *contagens CD4+* (células/mm³), *CD8+* (células/mm³), e a *carga viral* (cópias/ml, pela técnica de polymerase chain reaction do ácido ribonucleico (PCR RNA), com limite de sensibilidade de 40 células/mm³).

e. Variáveis terapêuticas de interesse são: *o uso ou não da terapia antirretroviral (TARV)*, *o esquema atual que está em uso pelo paciente* (variável qualitativa nominal) e *o tempo de uso da TARV mensurado pela diferença em dias entre a data de observação do pesquisador e a data de início da TARV declarada pelo participante*.

f. Variáveis de interesse comportamental que abrange as medidas de proteção sexual para ISTs são descritas adiante e se referem aos últimos 365 dias anteriores ao dia

da entrevista: *quantos parceiros sexuais o entrevistado teve nesse período* (variável contínua discreta); *se usou preservativos (camisinha) em pelo menos 66% (2/3) das relações sexuais, nesse caso se considerou o paciente em uso pleno de preservativos - 100% - (sim=1). Em casos de abstinência sexual, se considerou o paciente em uso pleno de preservativos - 100% - (sim=1). Se o paciente declarou ter usado preservativos em um percentual menor que 66 (< 2/3), considerou-se como não tendo usado preservativos em nenhuma relação sexual (não=0), a respostas a essas perguntas foi relacionado os parceiros sexuais no último ano a partir da data da entrevista* (variável qualitativa nominal); *qual é o percentual de uso de preservativos nas relações sexuais* (variável quantitativa contínua declarada em percentuais); *o participante pratica sexo oral* (variável qualitativa nominal) (não=0 e sim=1); *qual é o percentual de uso de preservativos nas relações sexuais orais, considerou-se como em uso de preservativos aqueles que declararam utiliza-la em pelo menos 10% das relações sexuais, incluindo entre estes os em abstinência sexual - 100% - (sim=1), enquanto outros que declaram utilizar esses preservativos em percentual menor que 10% foram considerados como não utilizando preservativos orais (não=0)* (variável quantitativa contínua declarada em percentuais); *e no caso da categoria de risco ser HSH, perguntar se o participante tem relações sexuais com mulheres* (variável qualitativa nominal) (não=0 e sim=1).

4.2.6. Estatística descritiva:

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal serão descritas pelas suas médias (\pm desvio padrão) e testadas pelo teste t de Student, enquanto as variáveis com a distribuição não gaussiana serão descritas por suas medianas e, 1º e 3º quartis – variação interquartil - (IQR=25-75), e testadas pelo teste não paramétrico de U de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas (categóricas) nominais e ordinais serão estudadas através do teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de fisher, quando este for indicado. Um valor de $p \leq 0,05$ será considerado significativo[27].

4.2.7. Estatística analítica

A variável de desfecho (dependente) escolhida para o ajuste de um modelo de risco foi a reatividade ao exame treponêmico FTA-abs IgG, estudaremos a sua associação com as variáveis independentes de interesse desse estudo em duas condições amostrais, que descreveremos a seguir. Inicialmente, ajustaremos um modelo de risco para toda a

amostra do estudo, avaliando as associações estatísticas de cada variável de interesse de cada dimensão descrita anteriormente, e posteriormente, ajustaremos modelos de risco para uma subamostra composta dos pacientes homens que praticam sexo com outros homens.

Todas as variáveis independentes estudadas que estiverem associadas à presença de resultados positivos para FTA-abs IgG (variável dependente) através da estatística da razão de verossimilhança, no modelo univariado serão incluídas na análise multivariada. O teste de Hosmer-Lemeshow será realizado para medir o ajuste (goodness-of-fit) do modelo de regressão logística múltipla. A razão de chances (OR) e seus intervalos de confiança serão calculados juntos com seus valores de p. A hipótese nula (de que esses parâmetros calculados, as estimativas de razão de chance, são iguais a 1) poderá ser rejeitada, quando o valor de p dessa estatística for $\leq 0,05$ [28, 29].

As variáveis e suas razões de chance do modelo estatístico mais parcimonioso foram usadas para calcular a probabilidade esperada do diagnóstico da sífilis, cuja fórmula é descrita a seguir (Figura 1):

Cálculo das probabilidades diagnosticas da sífilis segundo o modelo estatístico ajustado pela regressão logística:

Fórmula 1: Cálculo das probabilidades diagnosticas da sífilis segundo o modelo estatístico ajustado pela regressão logística:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-g(x)}}$$

$$x = \text{Intercepto} + OR1 * (\text{Variável 1 ajustada}) + OR2 * (\text{Variável 2 ajustada}) + OR3 * (\text{Variável 3 ajustada}) + \dots \dots \dots$$

As *curvas Receiver operating characteristic (ROC)* podem ser traduzidas livremente como “eficiência do operador de recepção de sinais”. Trata-se, portanto, de uma medida da capacidade de um observador classificar corretamente um dado dentro de uma chave dicotômica. Sua importância para ciências médicas foi demonstrada a partir da década de 70 do século passado. Os testes diagnósticos clínicos ou laboratoriais, em pequena proporção, não acertam em 100% dos casos.

O grau de acerto consiste na probabilidade de diagnosticar corretamente uma doença, parâmetro que se define como sensibilidade, quantificado como a razão entre o

diagnóstico positivo verdadeiro para aqueles que estão doentes. Associado a esse parâmetro existe um outro que serve de contraprova, a especificidade, definida como a probabilidade de diagnosticar negativamente um caso que, de fato, não tenha a doença. Ambas as medidas integram o critério conhecido como validade, o grau em que o teste identifica aquilo que foi planejado para identificar.

A sensibilidade e a especificidade de um teste devem ser altas, embora não necessariamente iguais, para que tenha validade diagnóstica. Disso se conclui que qualquer teste deve ser validado para que possam ter confiabilidade, e isso se baseia em compará-lo com amostras previamente classificadas com grande precisão.

A validade de um diagnóstico está na capacidade do operador detectar o maior número possível de acertos (resultados positivos verdadeiros) e minimizar os erros (falsos resultados positivos). Em outras palavras, maximizando a sensibilidade e minimizando os falsos diagnósticos positivos. Isto é convenientemente avaliado pela curva ROC, registrando-se todos os valores de sensibilidade (a proporção de acertos verdadeiros) no eixo y , contra os valores correspondentes à proporção de falsos acertos (calculados como $1 - \text{especificidade}$), no eixo x [30].

A área sob a curva ROC é um indicador importante porque nos fornece uma medida da precisão total independente de um limiar particular. O valor da área abaixo da diagonal (0,5 ou 50%) não tem validade, pois, os acertos e erros entram na mesma proporção e são devidos ao acaso (como no jogo de uma moeda). Um valor igual a 1,0 ou 100% não chega a ser alcançado, pois, sempre há superposição na distribuição das proporções dos grupos. Portanto, usa-se a seguinte estimativa para se avaliar a precisão de um teste ou da capacidade de identificar corretamente uma condição usando curva ROC: Acima de 0,9 = excelente; 0,8 – 0,9 = bom; 0,7 – 0,8 = regular; 0,6 – 0,7 = ruim; e 0,5 – 0,6 = reprovado [30].

Por isso, as curvas ROC foram usadas para examinar o valor da probabilidade que melhor discriminou os pacientes portadores da sífilis segundo o critério descritos acima[30].

A probabilidade calculada para o diagnóstico da sífilis com maior sensibilidade na curva ROC foi escolhida para determinar um ponto de corte para o diagnóstico sífilis a partir das variáveis do modelo de regressão utilizado. Os casos com probabilidade maior ou

igual ao ponto de corte foram considerados com sífilis adquirida ativa; caso contrário eles foram considerados normais ou não infectados pelo *T. pallidum* [31, 32].

A concordância entre o diagnóstico predito pelo modelo de regressão múltipla e o diagnóstico laboratorial da sífilis foi estudado pela estatística Kappa de Cohen[33-36]. Os parâmetros de acurácia do teste diagnóstico para sífilis, criado a partir do modelo de regressão múltipla ajustado nesse estudo, foram calculados e estão discriminados a seguir: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VP+), valor preditivo negativo (VP-), razão de probabilidades positiva (RP+) e razão de probabilidades negativa (RP-) [37].

Entre as medidas que definem o desempenho de um teste diagnóstico, enfatizo as medidas de razão de probabilidade. Estas medidas são uma forma alternativa de descrever o desempenho de um teste diagnóstico, pois resumizam o mesmo tipo de informação que a sensibilidade e especificidade e podem ser usadas para *calcular a probabilidade de doença após um teste positivo ou negativo* [37]. Elas são definidas como a probabilidade de tal resultado (positivo ou negativo) em pessoas com a doença dividida pela probabilidade do mesmo resultado com pessoa sem a doença. A razão de probabilidade (RP) expressa quantas vezes mais (ou menos) provável é encontrar um resultado de um teste em pessoas doentes comparadas com as não-doentes.

Fórmula 2: Cálculo da razão de probabilidade e seus resultados possíveis

Razão de probabilidade (RP) positiva (+) e negativa (-)

Probabilidade de **um doente** ter o resultado do teste (+ ou -)

Probabilidade de **um não doente** ter o resultado do teste (+ ou -)

Resultados possíveis para razão de probabilidade:

RP >1 => ↑ probabilidade presença da doença

RP =1 => probabilidade não muda!

RP <1 => ↓ probabilidade da presença da doença

Em outras palavras, quanto maior a razão de probabilidade positiva, maior a probabilidade de doença em um indivíduo com teste positivo; quanto menor a razão de probabilidade negativa, menor a probabilidade de doença em um indivíduo com teste negativo [37].

5. Resultados:

5.1 Análise exploratória de dados

A coorte de pacientes infectados pelo HIV foi de 378 pacientes, e desse total, 16 pacientes não concordaram em participar do estudo. As características sócio-demográficas dessa fração dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Comparação das características sócio-demográficas dos pacientes participantes e excluídos do estudo.

Var.* Sócio- Demográficas	Pacientes Elegíveis ao estudo			Total +	Teste&
		Participantes N (%) ^ç	Excluídos N (%)		
Sexo	Feminino	66 (97)	2 (3)	68	χ $p = 0,63$
	Masculino	297 (96)	13 (4)	310	
Categoria de risco	Heterossexual	118 (96)	5 (4)	123	χ $p = 0,95$
	HSH [¶]	245 (96)	10(4)	255	
Escolaridade (Anos de estudo)	0 – 10 [¥]	25 (100)	0	25	χ $p = 0,32$
	≥11 ^{¥¥}	307 (96)	12 (4)	319	
Renda Mensal (Salários Mínimos) [‡]	0 - 3 ^{‡‡}	182 (98)	4 (2)	186	χ $p = 0,50$
	≥ 3 ^{‡‡‡}	142 (97)	5 (3)	147	
Idade [§]		38	40	378	t ^{••} $p = 0,75$

*, Variáveis; ∞, pacientes excluídos do estudo; ç, N (%), Frequência absoluta (Frequência relativa); +, Total de pacientes participantes; &, Testes estatísticos aplicados; χ , teste do qui-quadrado; £, valor de p (nível de significância < 0,05); ¶HSH, Homens que fazem sexo com outros homens; ¥, entre 0 a 10 anos de estudo; ¥¥, Maior ou igual a 11 anos de estudo; ‡, Salário mínimo mensal de R\$800,00 (oitocentos Reais); ‡‡, valor compreendido entre ausência de renda e 3 salários mínimos; ‡‡‡, valor compreendido em 3 salários mínimos ou mais; §, Idade média em anos (variável contínua); ••, Teste T de Student.

A população de estudo resultante foi de 362 pacientes, com idade mediana de 38 anos (média=40 anos), IQR=[31-49], e desses, 297 (82%) eram do sexo masculino. Já entre as categorias de risco elencadas no estudo, os homens que fazem sexo com homens (HSHs) e os heterossexuais (heteros) representaram, respectivamente, aproximadamente 67% (244) e 33% (118) dos participantes do estudo (Gráfico 1 e 2).

A escolaridade mediana da coorte foi de 14 [IQR= 11-16] anos de estudo (mínimo de 2 anos e o máximo de 24 anos). A maior parte dos pacientes (86%) estava trabalhando, e 65% destes (227) possuía vínculo empregatício formalizado através da assinatura da carteira profissional de trabalho (Gráfico 3).

A renda mensal de 44% da população do estudo esteve entre 1 e 3 salários mínimos (salário mínimo de R\$800,00), enquanto 28% dos entrevistados tinham uma renda mensal entre 3 e 6 salários mínimos. As demais faixas salariais (entre 6-9 e acima de 9 salários mínimos) compreenderam cada uma delas 14% da população de estudo (Gráfico 4).

Gráfico 1: Frequências absoluta e relativa do sexo na coorte de HIV em estudo

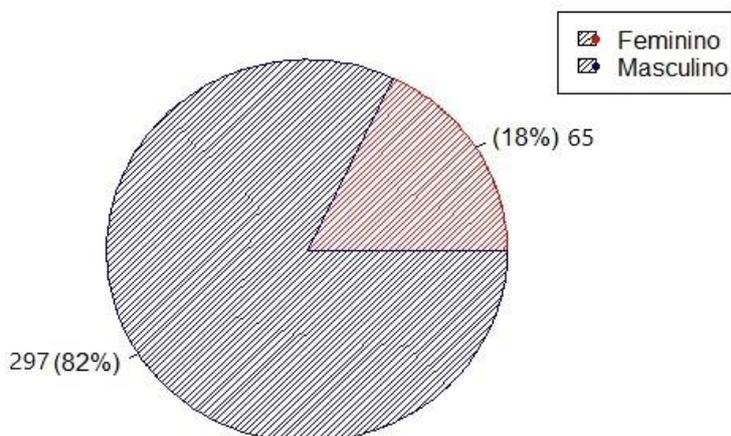
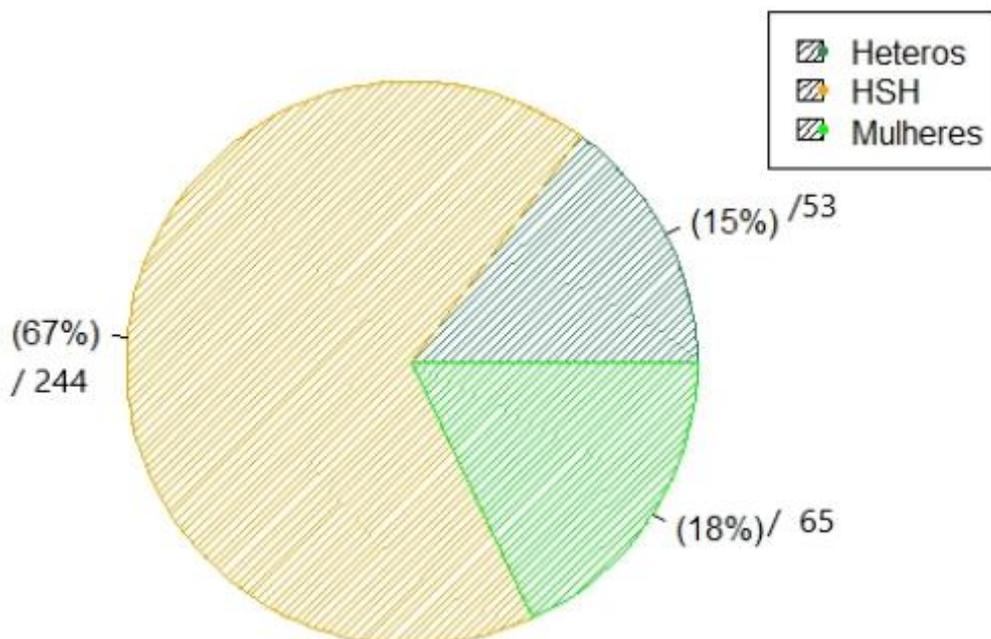
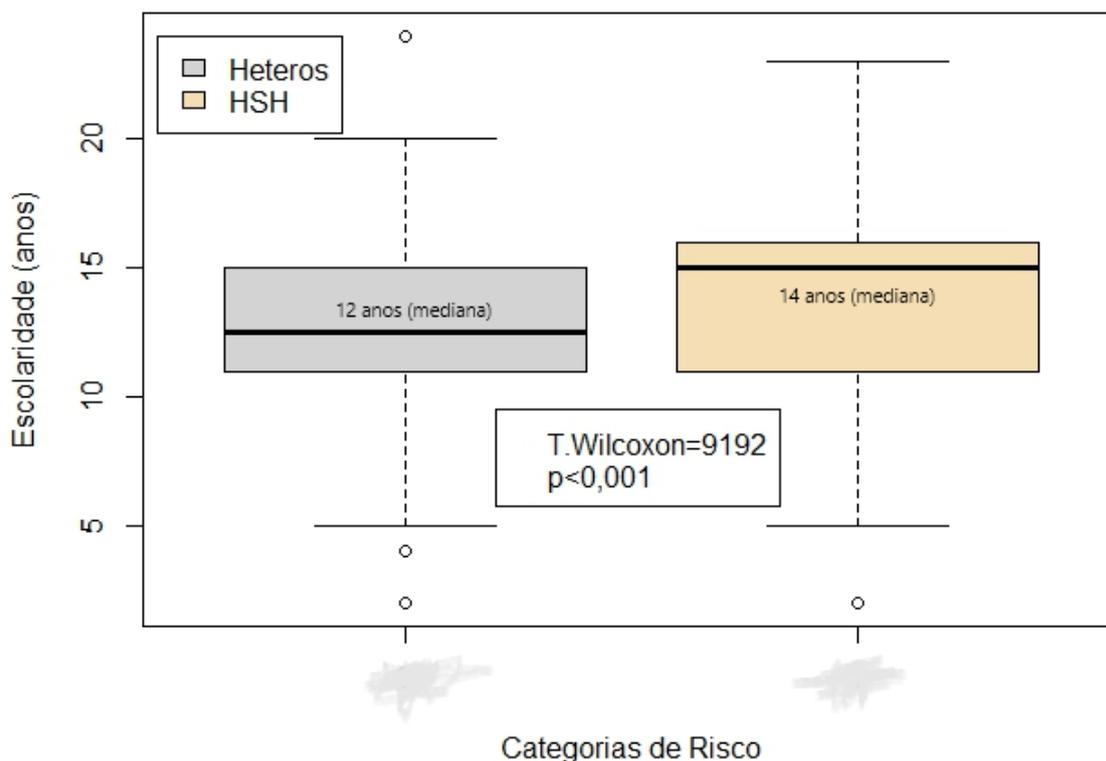


Gráfico 2: Frequências absoluta e relativa das categorias de risco na coorte de HIV em estudo



A região de moradia da população de estudo se dividiu em partes quase equitativas entre as regiões norte (26%), oeste (25%), sul (23%) e metropolitana (20%). Em menor proporção (6%) esteve representada a região central do município do Rio de Janeiro (Gráfico 5).

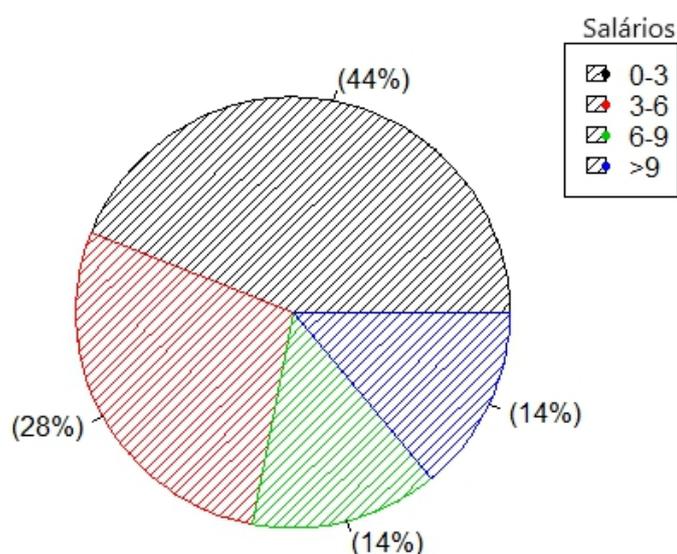
Gráfico 3: Escolaridade da coorte de HIV de acordo com a categoria de risco



O número mediano de parceiros sexuais dos participantes [Teste de normalidade de Shapiro (W) = 0.39; valor de $p < 0,0001$] do estudo foi de 1 [IQR=1-5]. Os HSHs (226) tiveram uma média (7 parceiros sexuais) significativamente maior, em comparação com homens e mulheres heterossexuais (114), que tiveram em média 3 parceiros sexuais (teste Mann-Whitney U = -8556; valor de $p < 0,0001$). Quando se comparou individualmente os HSHs com homens (5 parceiros em média) (teste Mann-Whitney U = 4114,5; valor de $p = 0,01$) e mulheres (1 parceiro em média) (teste Mann-Whitney U = 3555; valor de $p < 0,0001$) heterossexuais, verificou-se que ambos apresentaram diferenças estatísticas significativas (Gráfico 6).

Ressalta-se que 25% dos HSHs do estudo mantêm relações sexuais com mulheres, 27% destes fazem uso recreativo das pílulas para tratamento da disfunção erétil, enquanto 24% dos homens heterossexuais da coorte também as utilizam de forma recreativa (teste qui-quadrado=0,16; valor de $p=0,70$) Distintamente, a proporção de HSH (60%), que fizeram uso de aplicativos de celular para promover encontros amorosos, foi significativamente maior que os 10% e 24% observados respectivamente, entre heterossexuais masculinos (teste qui-quadrado=31,07; valor de $p<0,001$) e mulheres (teste qui-quadrado=15,7; valor de $p<0,001$) (Gráfico 7).

Gráfico 4: Frequência relativa das faixas salariais da coorte de HIV em estudo



Do total dos pacientes entrevistados, 90% fazem uso de preservativos em suas relações sexuais, e a mediana do uso de preservativos está em 100% (IQR=66-100). Não há diferença estatística na proporção de uso de preservativos entre HSH e Heterossexuais (teste qui-quadrado=0,11; valor de $p=0,8$). A prática de sexo oral é frequente em 80% dos entrevistados, e o uso de preservativos em todas práticas sexuais orais ocorre em 5% (14) dos entrevistados, enquanto 66% (238) dos pacientes não usam preservativos nas suas práticas sexuais orais (Gráfico 7).

Gráfico 5: Frequência relativa das regiões de moradia da coorte de HIV em estudo

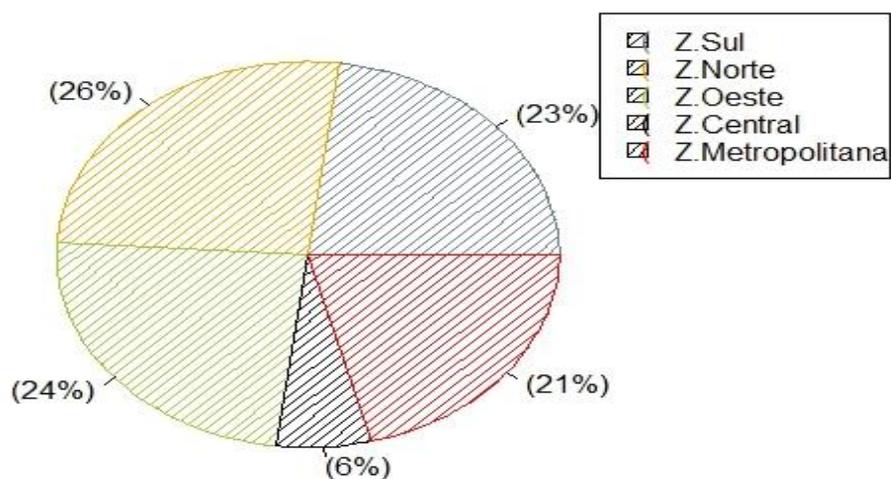


Gráfico 6: Frequência média do número de parceiros sexuais anuais segundo o comportamento sexual da coorte de HIV em estudo

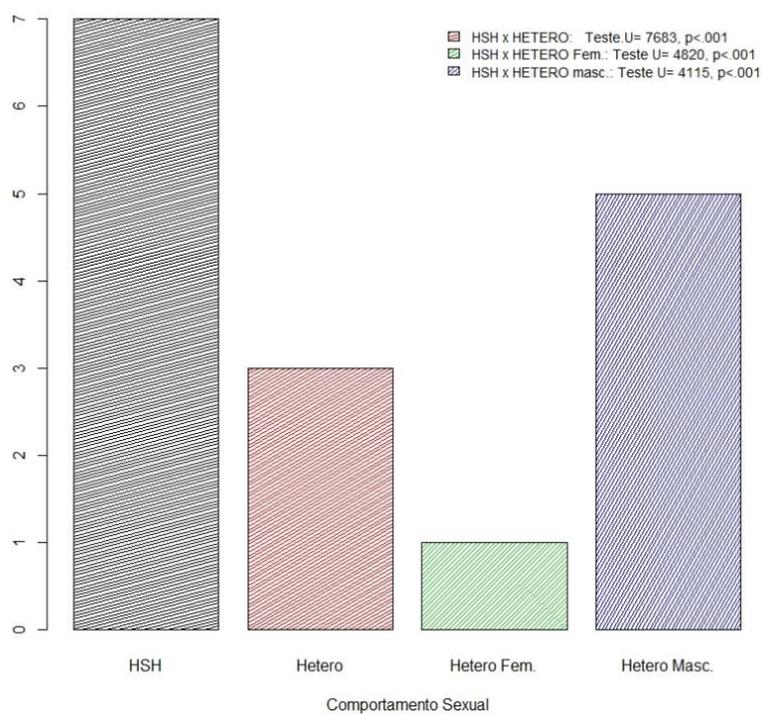
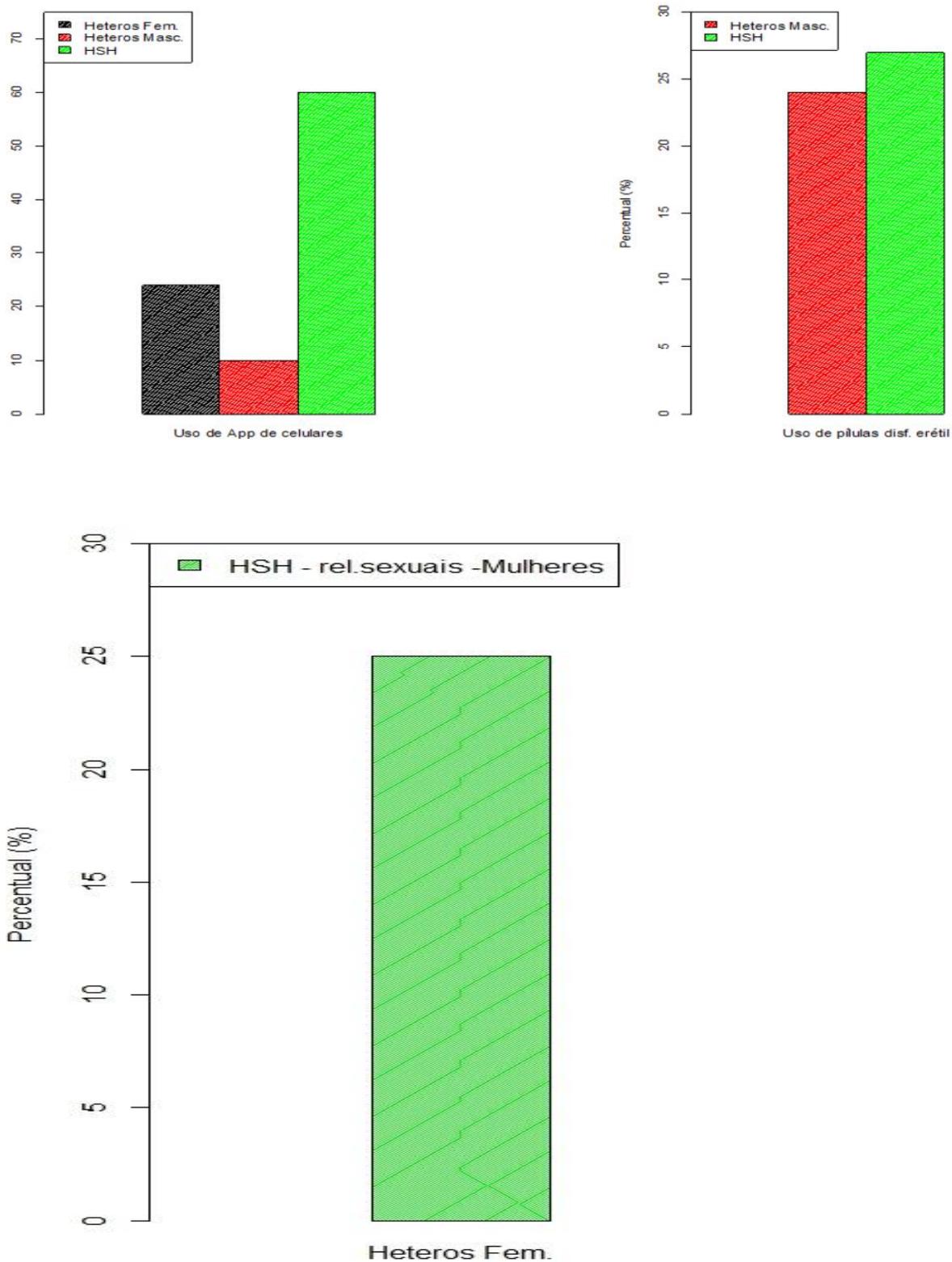


Gráfico 7: Frequência relativa do comportamento sexual segundo o relacionamento de homens que fazem sexo com homens com mulheres, uso de aplicativos celulares de encontros amorosos e pílulas para disfunção erétil para uso recreativo dos pacientes da coorte de HIV



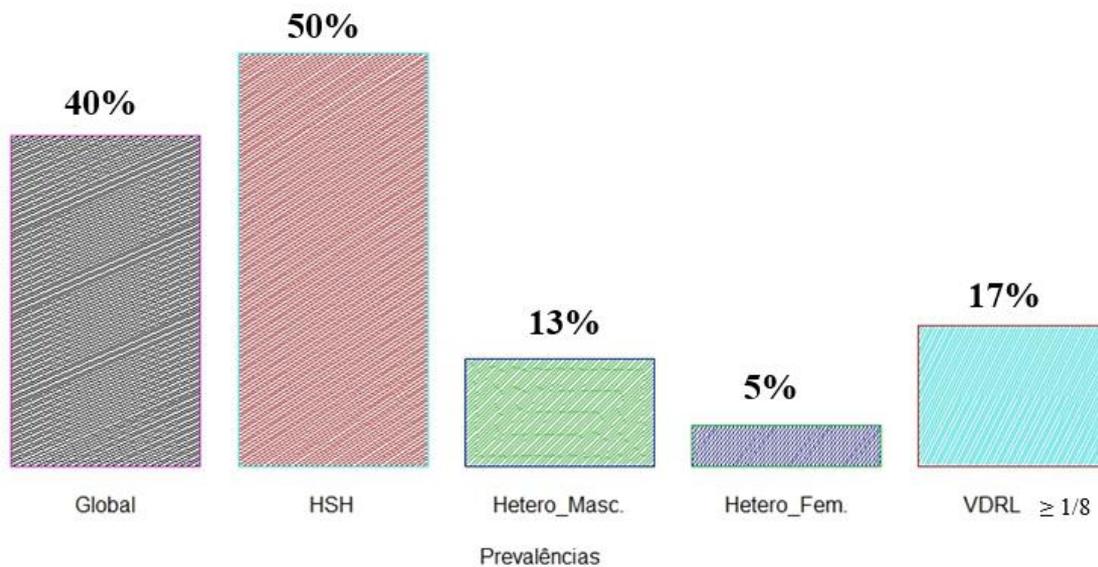
Os pacientes em sua maioria (99%, 359) estavam assintomáticos, apenas 5 pacientes apresentavam intercorrências médicas relacionadas ou não infecção HIV, que estão descritas a seguir: pneumocistose pulmonar, hepatite medicamentosa, neurotoxoplasmose, leucemia mieloide crônica e linfoma de Hodgkin.

Verificou-se na contagem das células CD4 (CD4+) [Teste de normalidade de Shapiro (W) = 0.98; valor de $p < 0,0001$] uma mediana de 545 células/mm³ (IQR=413-741), (média= 580 (± 284)), enquanto a contagem das células CD8 (CD8+) [Teste de normalidade de Shapiro (W) = 0.92; valor de $p < 0,0001$] mediana=860 células/mm³ (IQR=651-1141), (média=959 (± 461)). A mediana da contagem de cópias virais estava < 40 cópias/ml (indetectável), IQR= (< 40 - 620).

Ao minuciar as comparações desses exames laboratoriais, segundo a categoria de risco, verificou-se não ter havido diferença estatística nas contagens de CD4+ (teste Mann-Whitney U=13566; valor de $p=0,48$), CD8+ (teste Mann-Whitney U=12470; valor de $p=0,07$) e da carga viral (teste Mann-Whitney U=13641; valor de $p=0,78$) entre os grupos de HSHs e homens heterossexuais. Similarmente, não se observaram diferenças estatísticas significativas entre as medianas de CD8+ (teste Mann-Whitney U=6520; valor de $p=0,06$), de contagem de carga viral (teste Mann-Whitney U=7496; valor de $p=0,87$) e de CD4+ (teste Mann-Whitney U=6619; valor de $p=0,07$) das mulheres (CD4+=631 células/mm³; IQR=[414-940]) e dos HSHs (CD4+=540 células/mm³; IQR=[416-715]), quando comparadas entre si.

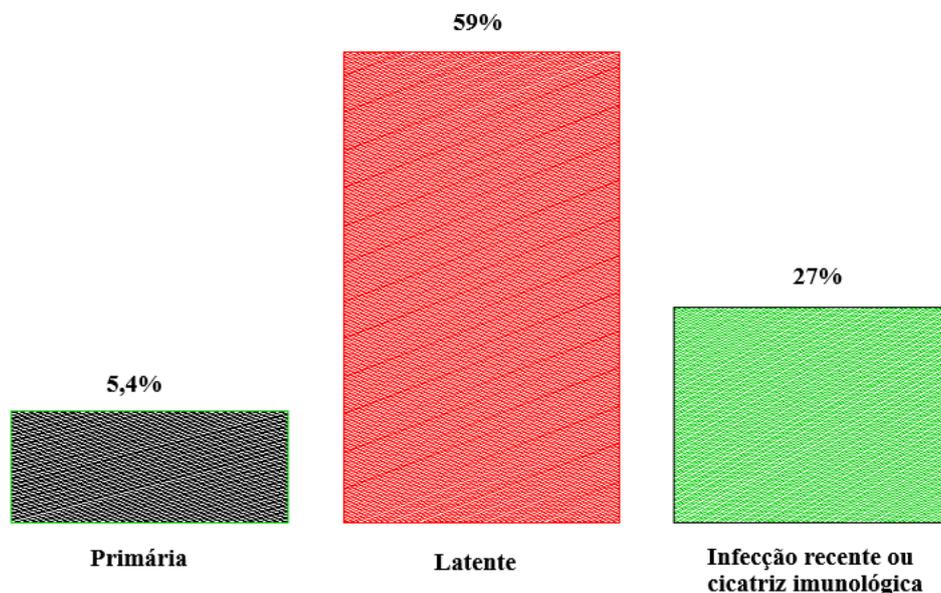
A prevalência global da infecção pelo *T. pallidum* na coorte de HIV foi de aproximadamente 40% (140 de 353 pacientes). A prevalência da infecção específica dos HSHs foi 50%, enquanto esta mesma medida de frequência de mulheres e homens heterossexuais estiveram, respectivamente, em 5% e 13%. A prevalência através do diagnóstico pelos anticorpos não-treponêmicos (VDRL $\geq 1/8$) foi de 17%. (Gráfico 8)

Gráfico 8: Prevalências da sífilis da coorte de HIV segundo comportamento sexual e títulos de exame laboratorial



Do total de participantes do estudo com FTA-abs IgG reativo (140 dos entrevistados), 60 (43%) destes 140 pacientes apresentavam o título do VDRL \geq 1/8, sendo considerado reativo para sífilis, portanto, sífilis em atividade. Do total de participantes, 19 (5,4%) deles tinham FTA-abs IgM reativos. Do total de casos de sífilis, 14% (19/140) dos casos diagnosticados com sífilis tinham forma primária, 59% (83/140) a forma latente, e 27% (38/140) a forma infecção muito recente ou cicatriz (memória) sorológica pós-tratamento (Gráfico 9).

Gráfico 9: Frequência relativa dos casos de sífilis segundo a forma clínica de apresentação



Os homens representaram a grande maioria dos casos (137 de 140 casos; 98%) com teste anti-treponêmico reativo, quando comparados com as mulheres (3 de 140 casos; 2%) (Teste qui-quadrado=38,1; valor de $p < 0,0001$). Entre as categorias de exposição, notou-se que os HSHs figuram com 93% (130 de 140) dos casos com FTA-abs IgG reativos (Teste qui-quadrado=67,1; valor de $p < 0,0001$). A faixa etária entre 20-29 anos de idade concebeu 91 (65%) dos 140 com teste reativo (Teste qui-quadrado=10,6; valor de $p = 0,001$). Os participantes de maior escolaridade (≥ 11 anos de estudo) representaram 98% (123 de 140) dos casos com a sorologia treponêmica de interesse reativa (Teste qui-quadrado=7,82; valor de $p = 0,005$) (Tabela 3).

Com relação ao número de parceiros, as diferenças nas proporções (percentuais) das categorias em estudo foram melhores inteligidas pelas diferenças percentuais dos resultados (reagente e não reagente) do teste treponêmico. Dessa forma, verificou-se entre aqueles com a categoria com menos de 3 parceiros, que 29% (66 dos 228) destes participantes tinham a reação anti-treponêmica positiva, enquanto no outro grupo, com ≥ 3 parceiros no período, observou-se uma maior concentração dos casos com sorologia anti-treponêmica positiva (60%; 61 de 102) (Teste qui-quadrado=28,3; valor de $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 2: Frequências absoluta e relativa dos valores de título do VDRL encontradas na coorte de HIV em estudo.

Valor do título do VDRL	Frequência absoluta (%)
0	260 (71,8)
1	8 (2,2)
2	13 (3,6)
4	20 (5,5)
8	9 (2,5)
16	12 (3,3)
32	14 (3,9)
64	8 (2,2)
128	5 (1,4)
256	6 (1,7)
512	2 (0,6)
1024	4 (1,1)
2048	1 (0,3)
Total	362 (100)

Quanto ao uso de preservativo em relações sexuais, verificou-se que tanto nos grupos em que os participantes utilizaram o preservativo em todas as relações sexuais (*grupo representado por aqueles que mantiveram relações sexuais com preservativo em uma*

proporção $\geq 2/3$ nos últimos 365 dias), quanto no grupo que não utilizou o preservativo em nenhuma relação sexual (grupo representado por aqueles que mantiveram relações sexuais com preservativo em uma proporção $< 2/3$ nos últimos 365 dias), as proporções de indivíduos com soro anti-treponêmico reagente (25%) e não reagente (75%) não apresentaram diferenças significativas (Teste qui-quadrado=0,003; valor de $p=0,96$) (Tabela 3).

O teste treponêmico reagente foi observado em aproximadamente 90% (113 de 125 casos) daqueles que praticavam sexo oral. Analisando diversamente a prática de sexo oral, verificou-se que 44% (113 de 257) do total de participantes do estudo, que praticavam sexo oral, apresentavam sorologia reagente para o FTA-abs IgG, enquanto os não praticantes de sexo oral (60 pacientes) corresponderam a 20% (12 de 60 pacientes) desse mesmo resultado de exame. A diferença de proporção de infectados pelo *T. pallidum* entre os grupos que praticavam e que não praticavam sexo oral teve diferença estatística (Teste qui-quadrado=11,7; valor de $p=0,001$) (Tabela 3).

Do total de participantes que afirmaram não utilizar preservativos no sexo oral (233 de 353; 66%), observou-se que 105 (45%) desses participantes abrangeram 75% dos casos de infecção pelo *T. pallidum* do estudo, detectados através do FTA-abs IgG (Teste Qui-quadrado=8,04; valor de $p=0,004$) (Tabela 3).

Verificou-se que as contagens de CD4+ (Teste Mann-Whitney=15136; valor de $p=0,72$), CD8+ (Teste Mann-Whitney=13006; valor de $p=0,08$), de carga viral (Teste Mann-Whitney=14504; valor de $p=0,70$) e o tempo de uso das medicações antirretrovirais (Teste Mann-Whitney=14733; valor de $p=0,85$) não foram estatisticamente distintas entre os grupos de participantes com reatividade ou não para a sorologia anti-treponêmica do tipo IgG (Tabela 4).

Tabela 3: Frequência absoluta e relativa do teste treponêmico IgG reagente segundo as variáveis sócio-demográficas e comportamentais.

Variáveis	Categorias	FTA-abs IgG reativo ^c	Teste Estatístico
		Freq. ¹ abs. ² . (%) [§]	p [¶]
Categoria de risco	HSHs [£]	130/239 (54)	<,001 ^x
	Heteros Masc. [¢]	7/52 (14)	
	Mulheres	3/62 (5)	
Idade	20 a 39 [∞]	91/192 (47)	<,001 ^x
	Demais idades ⁺	49/161 (30)	
Escolaridade	0->10 ^{&}	3/25 (12)	<,01 ^x
	≥ 11 [!]	120/298 (40)	
Renda ^{&&&&}	0->6 ^{&&}	93/229 (41)	,66 ^x
	>6 ^{&&&}	33/87 (38)	
Nº parceiros ^{!!}	<3 ^{!!!}	66/228 (29)	<,001 ^x
	≥3 ^{!!!!}	61/102 (60)	
Preservativos ^{∞∞∞}	Não	13/39 (33)	0,34 ^x
	Sim	110/266 (41)	
Sexo oral ^{∞∞∞∞}	Não	12/60 (20)	,001 ^x
	Sim	113/257 (44)	
Preservativo oral ^µ	Não ^{µµ}	105/233(45)	<,001 [¶]
	Sim ^{µµµ}	35/120 (29)	

Freq., Frequência; ¹abs., absoluta; [§] (%), percentual; [¶], Valor de p; ^x, teste do Qui-quadrado; [£] HSHs, Homens que fazem sexo com homens; [¢] Heteros, heterossexuais; [∞] 20 a 39, faixa etária de 20-39 anos; ⁺ Demais idades, as demais faixas etárias dos participantes; [&] 0->10, 0 a 10 anos de estudo; [!] ≥ 11 anos, Maior ou igual a 11 anos de estudo; [£] FTA-abs IgG +, FTA-abs (teste de absorção de anticorpos treponêmico fluorescente) tipo IgG reagente; ^Ω FTA-abs IgG-, FTA-abs (teste de absorção de anticorpos treponêmico fluorescente) tipo IgG não reagente; ^{!!} Nº, número; ^{!!!}<3, menos que 3 parceiros; ^{!!!!}≥3, maior ou igual a 3 parceiros; ^{&&&&} renda; renda mensal em salários mínimos- salário mínimo de referência R\$800,00; ^{&&} 0->6, renda mensal entre 0 e 6 salários mínimos; ^{&&&&}>6, renda mensal maior que 6 salários mínimos; ^{∞∞∞} preservativos, uso de preservativos em toda as relações sexuais. ^{∞∞∞∞} sexo oral; praticante de sexo oral; ^µ Preservativo oral; uso de preservativo nas relações sexuais orais; ^{µµ} Não, não usa preservativos nas relações sexuais orais; ^{µµµ} Sim, usa preservativos nas relações sexuais orais em quaisquer percentuais.

Tabela 4: Mediana e valores interquartis das contagens das células linfocitárias e virais e o tempo de uso dos antirretrovirais segundo o resultado do teste treponêmico IgG reagente.

Variáveis	Categorias	FTA-abs IgG reativo ^c	Teste Estatístico
		Mediana IQ 25-75 ^{ss} ..	p^{\ddagger}
CD4+ ^{ss}	FTA-abs IgG + [€]	536 [422-722] ^{ss}	,72 ^R
	FTA-abs IgG - ^Ω	549 [398-752] ^{ss}	
CD8+ ^{ssss}	FTA-abs IgG + [€]	902 [668-1242] ^{ss}	,08 ^R
	FTA-abs IgG - ^Ω	549 [629-1121] ^{ss}	
Log (cv) ^{sssss}	FTA-abs IgG + [€]	1,6 [1,6-3,1] ^{ss}	,70 ^R
	FTA-abs IgG - ^Ω	1,6 [1,-2,3] ^{ss}	
Tempo de ARV ^q (mês)	FTA-abs IgG + [€]	28[2-87] ^{ss}	,85 ^R
	FTA-abs IgG - ^Ω	24[2-87] ^{ss}	

[‡], Valor de p ; ^{ss} CD4+, Contagem linfocitária do tipo CD4; [€] FTA-abs IgG +, FTA-abs (teste de absorção de anticorpos treponêmico fluorescente) tipo IgG reagente; ^{ss}, mediana e Interquartil 25-75; ^Ω, teste Mann-Whitney U; ^{sssss} Log (cv), logaritmo neperiano da carga viral em cópias por mililitro; ^q Tempo de ARV, Tempo de uso de antirretrovirais (em mês).

5.2. Regressão Estatística:

Na análise por regressão logística múltipla verificou-se que os HSHs tiveram 11 vezes mais chances de terem tido contato com o *T. pallidum*, que os heterossexuais (Tabela 5). Já os participantes do estudo que declararam ter 3 ou mais parceiros sexuais anuais tiveram uma chance 2 vezes maior do que aqueles com menos de 3 parceiros sexuais anuais. O uso de preservativos nas relações sexuais orais ofereceu uma proteção de 60% à infecção treponêmica em comparação com aqueles que não a utilizaram durante os seus intercursos sexuais orais. Em outras palavras, aqueles que não utilizaram preservativo em suas relações orais tiveram uma chance aproximada 3 vezes maior de se infectar pelo *T. pallidum*. O tempo de tratamento com antirretrovirais aumentou a chance do diagnóstico da sífilis em 1% ao mês.

Os resíduos da regressão estatística foram estudados pela reapresentação gráfica dos resíduos de deviance (Gráfico 10) e pelo gráfico da distância de Cook, que evidenciaram um bom ajuste do modelo predito (Gráfico 11).

Tabela 5: Análise por regressão logística múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico de sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids em acompanhamento ambulatorial privado na cidade do Rio de Janeiro entre 2016 e 2017.

Variáveis	OR [§] brutas (IC95%) [§]	P valor	OR ajustadas (IC95%)	P valor [¶]
Cat. Risco [∞] (HSHs ^{∞∞∞} * vs Heteros ^{∞∞∞∞})	11,4 (5,6-22,9)	<0,0001	11 (5,1-23,5)	<,01
Nº de parceiros [€] (≥3* vs < 3)	3,7 (2,2,6)	<0,0001	2 (1,2-3,7)	,01
Uso de preservativo oral ^Ω (Sim* vs não)	0,4 (0,2-0,6)	<0,0001	0,4 (0,2-0,8)	,01
Tempo de uso dos ARVs (Mês) [€]	1,001 (0,99-1,004)	0,76	1,01 (1,003-1,011)	<, 01
INTERCEPTO			0,67	<, 01

Teste de Hosmer Lemeshow=12,386, valor de p=0,135; [§], Odds Ratio (Razão de chances); [§], Intervalo de confiança 95%; [∞], categoria de risco; ^{∞∞∞}, Homens que fazem sexo com outros homens; ^{∞∞∞∞}, heterossexuais; [¶], parâmetros do modelo são estimados pelo método de máxima verossimilhança e a sua contribuição no modelo é testada pela razão de verossimilhança; [€], Nº de parceiros sexuais no período de 1 ano anterior à data da entrevista – (duas categorias: maior ou igual a 3 parceiros sexuais e menor que 3 parceiros sexuais no período; ^Ω, Se fez uso de preservativos no sexo oral – (duas categorias: Sim e Não); [€], Tempo de uso de antirretrovirais na unidade de tempo em mês; *, categoria de referência.

Gráfico 10: Resíduos deviance padronizados do modelo de regressão logística múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico da sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids.

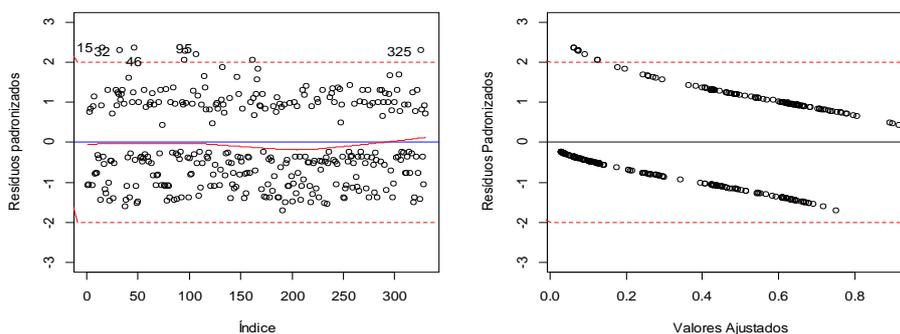
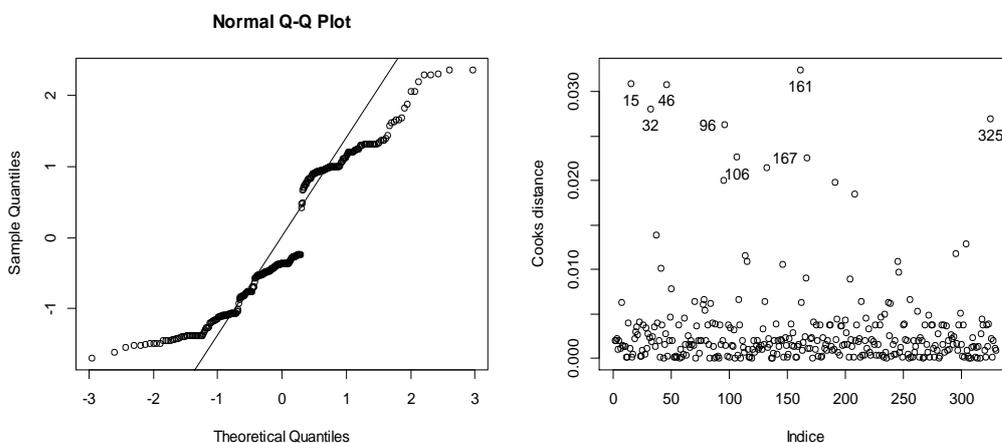


Gráfico 11: Distância de Cook do modelo de regressão logística múltipla dos fatores determinantes associados ao diagnóstico da sífilis nos 330 pacientes portadores do HIV/aids.

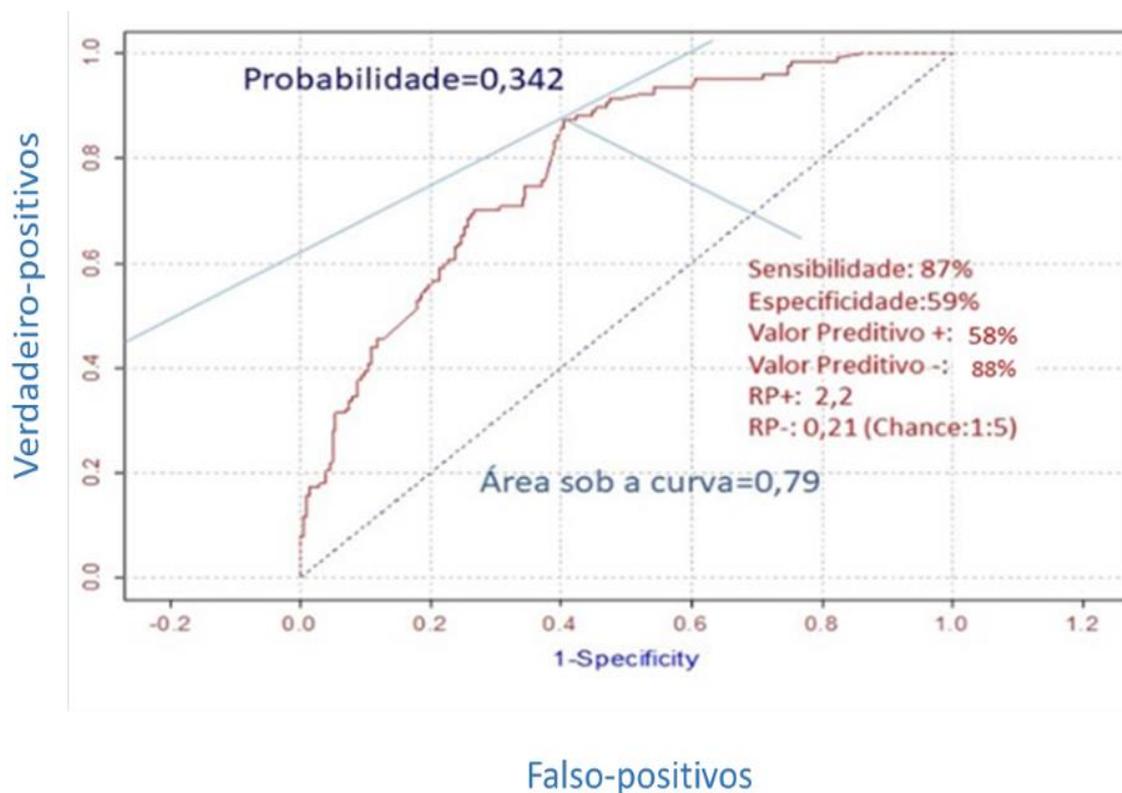


5.3. Teste diagnóstico:

A curva ROC evidenciou que a probabilidade 0,342, calculada pelo modelo logístico múltiplo, corresponde a um ponto da curva com a maior sensibilidade (máxima) [87,4% (IC95%: 80-93)], e uma especificidade correspondente de 59,6% (IC95%:52-66), para o teste diagnóstico da sífilis predito. Além disso, esse ponto de corte tem respectivamente valores preditivos positivo e negativo de 58% (IC95%:50-65) e 88% (IC95%: 82-93) para a identificação de casos de sífilis sorológicas (Gráfico 12), com acurácia e *area under the curve* (AUC), nesta ordem, de 0,70 e 0,79.

A probabilidade pré-teste (equivalente a prevalência) do diagnóstico da sífilis foi de aproximadamente 39%, enquanto a probabilidade pós-teste (equivalente a VP+) foi de aproximadamente 58%.

Gráfico 12: Curva ROC das probabilidades previstas para o diagnóstico sorológico de sífilis ajustadas a partir do modelo logístico múltiplo



As razões de probabilidades positiva e negativa do teste diagnóstico foram calculadas, e os seus valores estão descritos consecutivamente adiante: 2,2 (IC95%:1,8–2,6) e 0,21 (0,13-0,34). Para a RP+, isso significa dizer que o teste diagnóstico em avaliação apresenta uma probabilidade aproximadamente 2 vezes maior de ser positivo na presença da infecção treponêmica de sífilis do que na sua ausência. E este valor da RP+ representa um pequeno aumento na probabilidade de diagnosticar a sífilis através do teste diagnóstico predito pela regressão logística múltipla.

A RP- obteve um valor de 0,21. Isto significa dizer que em cada 5 testes diagnóstico negativos, um ocorreu em um indivíduo portador da sífilis, ou, em outras palavras, a chance de um teste diagnóstico negativo ocorrer em um indivíduo infectado pelo *T. pallidum* foi de 1:5 casos (Gráfico 13).

Gráfico 13: Cálculos da acurácia e razões de probabilidades do teste para sífilis a partir do modelo predito pela regressão logística.

		Diagnóstico de sífilis sorológica *		
		PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
<u>Diagnóstico de sífilis dado pelo Modelo Logístico</u>	Teste Reativo	111	82	193
	Teste Negativo	16	120	136
TOTAL		127	202	329

Prevalência: $\frac{111+16}{329} = 39\%$

Sensibilidade: $\frac{111}{127} = 87\%$

Especificidade: $\frac{120}{202} = 58\%$

Valor Preditivo Positivo: $\frac{111}{193} = 58\%$

Valor Preditivo Negativo: $\frac{16}{136} = 12\%$

Razão de Probabilidade Positiva: $\frac{111}{82} = 2,2 \text{ vezes}$

Razão de Probabilidade Negativa: $\frac{16}{120} = 0,21 \text{ (chance: 1:5)}$

5.4. Estudo de concordância

O modelo logístico múltiplo ajustado para o diagnóstico de lues diagnosticou 111 (87,4%) dos 127 casos de lues sorológico, e diagnosticou corretamente (acurácia) casos de lues sorológicos e não casos em 231 (70%) casos em 329 participantes. O coeficiente Kappa foi de 43% (IC95%: 34% - 52%), o que é considerado uma concordância moderada (boa) entre os achados obtidos por esses dois métodos (Tabela 6).

Tabela 6: Concordância entre as variáveis de diagnóstico da sífilis derivadas da modelo regressão múltipla e do exame sorológico treponêmico.

Métodos diagnósticos		Diagnóstico de sífilis sorológica *		
		Reativo	Negativo	Total
Diagnóstico de sífilis dado pelo Modelo Logístico	Teste Reativo	111	82	193
	Teste Negativo	16	120	136
	Total	127	202	329

Kappa: 43% (IC95%:34-52) – concordância moderada; *, diagnóstico sorológico pelo exame treponêmico de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção do tipo IgG (FTA-abs IgG).

6. Discussão

Algumas apresentações dos atributos sócio-demográficos da coorte de estudo estiveram em harmonia com aquelas observadas na população nacional vivendo com o HIV [24]. As características sócio-demográficas convergentes foram: categoria de risco, a grande maioria dos indivíduos da amostra era de HSHs; escolaridade, uma maior proporção de indivíduos com alta escolaridade e idade, cuja faixa etária de maior prevalência esteve entre 20-39 anos. Os pacientes que não quiseram participar do estudo estiveram em número reduzido, e não diferiram das características sócio-demográficas dos participantes do estudo. Portanto, a não inclusão destes pacientes não alterou as proporções e estimativas de chance calculadas nessa pesquisa.

Os participantes do estudo tiveram os seus locais de moradia bem distribuído por todas as regiões do município do Rio de Janeiro e seus arredores. Essa distribuição quase equitativa impediu que potenciais fatores, relacionados às suas regiões de moradia, influenciassem nos resultados obtidos. A maior proporção desses indivíduos estava classificada na classe D[38], e tinha uma relação de trabalho formalizada. A idade mediana da amostra esteve compreendida dentro do início da meia idade, o que reflete uma importante presença de jovens no estudo, tal como vem ocorrendo em todo o País.

As condições clínicas e laboratoriais dos pacientes envolvidos nesse estudo eram boas, haja vista o pequeno número de casos com doenças relacionadas à infecção HIV, CD4+ mediana dentro dos limites da normalidade, e não detecção das partículas virais do HIV no sangue periférico na grande maioria dos casos. Este estado de saúde foi ocasionado, muito provavelmente, pela disponibilidade de exames diagnósticos da infecção HIV, início da terapia antirretroviral logo após o diagnóstico e acesso universal dos pacientes à essas medicações.

Ressaltam-se outras medidas de saúde compreendidas dentro das recomendações prestadas pelas ciências da saúde e biológicos, que são empregadas no tratamento da infecção HIV. Entre elas estão o acesso à assistência médica (incluindo nesse grupo as assistências nutricional, psicológica e do serviço social) que disponibilizam informação, exames laboratoriais, apoio psicológico, medicações para tratamento das infecções oportunistas, e medicações de apoio às terapias antirretroviral, antiviral, antibiótica e antifúngica. Por consequência, esta abordagem interdisciplinar conduziu a um câmbio na história natural da infecção HIV, que se tornou crônica, proporcionando ao indivíduo

vivendo com HIV a retomada da condução da sua própria vida, tal como se verificou entre os pacientes desse estudo.

É nesse contexto inusitado de incremento do desenvolvimento tecnológico e científico que uma doença inexoravelmente fatal se transforma em potencialmente fatal em pouco menos de 20 anos da sua descrição inicial, em 1980. Observamos que a população da amostra de estudo, após reduzir a replicação viral e readquirir a sua saúde física, parece não ter aderido as medidas profiláticas da infecção HIV tão bem conhecidas e difundidas pelos meios de comunicação. Não se pode mais dizer sinceramente que alguém, que viva nos grandes centros urbanos, desconheça as vias de transmissão do HIV. Contudo, verificou-se que a grande maioria dos pacientes da coorte não utiliza preservativos em suas relações sexuais orais, alguns também não os utilizam nas relações sexuais vaginais e anais. Aqueles que afirmaram utiliza-los, os usavam de forma intermitente, apenas a minoria dos pacientes utilizava preservativos em todas as relações sexuais com penetração. Assomou-se a isso, um número de troca de parceiros sexuais anuais expressivo dos participantes do estudo, especialmente entre os HSHs.

Em outras palavras a população de estudo não adotou as medidas profiláticas que os protegem das reinfecções pelo HIV e suas consequências sobre a efetividade do tratamento antirretroviral, sugerindo acreditar no aparecimento da cura esterilizante (aquela em que o vírus desaparece do organismo) em futuro próximo. E nem mesmo a cura funcional (vírus entra em remissão, com reservatório latente mantido e indetectável no sangue periférico, e o paciente não precisa mais dos antirretrovirais) foi obtida consistentemente [40-41]. O objetivo terapêutico plausível é a manutenção da carga viral indetectável através do uso diário e mantido dos antirretrovirais.

O que se conjectura para tentar explicar a desatenção às medidas profiláticas das ISTs pelos participantes do estudo, é o conceito de que a felicidade apreendida pelo ato sexual tem características hedonistas, e deixa em segundo plano a felicidade possível, limitada pela moral e a ética de nossa sociedade, que limita a nossa liberdade de atitude e comportamento.

A primeira e mais importante ação profilática a ser adotada para sífilis é evitar o contato com a ferida aberta (cancro duro/protossifiloma), que pode estar localizada nas mucosas oral, peniana, anal e vaginal (colo uterino e vulva)[42]. Nessas circunstâncias, o uso do preservativo é a medida profilática necessária em todo o tipo de relação sexual. Contudo,

um beijo em um protossifiloma localizado nos lábios, ou na mucosa oral transmitirá o *T. pallidum*, pois não há como proteger os lábios e a língua do toque na mucosa lesionada da outra pessoa. Como se pode observar, há uma maior eficiência e um maior número de modos de transmissão da espiroqueta, quando comparados com os modos de transmissão do HIV.

Utilizou-se os exames imunológicos treponêmicos e não treponêmicos para detectar, tanto, os participantes com sífilis adquirida em atividade, quanto, aqueles que apresentavam apenas uma resposta imunológica remanescente. Logo, houve possibilidade de estabelecer a proporção de coinfectados pelo *T. pallidum* e HIV, ao longo do seguimento ambulatorial, e estabelecer a relevância dessa associação na população vivendo com HIV.

A prevalência de sífilis adquirida diagnosticada através dos testes não-treponêmicos (VDRL \geq 1/8) da coorte de HIV do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, realizado em 2005, foi 3 vezes (5,7% (40/696)) menor, quando comparados com os resultados verificados nesse estudo [11]. Constata-se uma alta prevalência da sífilis adquirida em participantes do estudo que tiveram uma maior troca de parceiros, com o uso irregular e em baixa proporção de preservativos nas relações sexuais com penetração e orais, naqueles homens que fazem sexo com outros homens. Sobreleva-se o fato nessa pesquisa de que os HSHs tiveram ou ainda mantêm relações sexuais com mulheres em uma proporção convergente com aquela estimada nacionalmente (23%) [16].

O maior número de casos de sífilis adquirida ocorreu nacionalmente entre os mais jovens, na faixa etária entre 20-39 anos, e com escolaridade mais alta, com pelo menos 9 anos de estudo, similarmente ao que se observou nessa coorte [24].

Quando se analisou, através do uso do preservativo, a associação dos tipos de sexo (oral, vaginal/anal) com a infecção pelo *T. pallidum*, notou-se que o não uso do preservativo no sexo oral expôs o indivíduo à infecção, e inversamente, aqueles que utilizavam preservativo no sexo oral, ou não o praticavam em seus intercursos sexuais, se expuseram e se infectaram em menor proporção pela espiroqueta.

O comportamento sexual dos HSHs teve a maior estimativa de chance verificada no estudo, seguidos, respectivamente, da rejeição ao uso de preservativo oral, e do número de troca de parceiros sexuais no período de um ano. A concorrência desses atributos sócio-demográficos e de comportamento sexual das infecções HIV e sífilis não são

singularidades verificadas apenas nesse estudo, pois a epidemiologia das duas ISTs é semelhante. E não é por acaso que a sífilis é a IST mais comumente associada à infecção HIV [11]. A troca de parceiros - que no grupo dos HSHs tem a maior média do estudo- e a rejeição ao uso de preservativos orais fizeram aumentar exponencialmente a chance de infecção pela espiroqueta.

O uso de preservativo nas relações de sexo oral continua a ser um assunto burlesco em qualquer meio social, onde a sua prática é comentada. Contudo, verificou-se nesse estudo de estimativas de frequência e chance de sífilis, que a não utilização do preservativo no sexo oral, acarretou aos participantes do estudo uma chance de sífilis bem maior do que o estimado para troca de parceiros. Adita-se a esta informação, o fato de que o uso de preservativos nas relações sexuais vaginais e anais não está associado estatisticamente à infecção treponêmica. Isto sugere que alguns protossifilomas estão nos lábios e/ou na cavidade oral, e o contato do lábio, língua ou genitália do parceiro sexual com a lesão primária da sífilis existente no aparelho digestivo é a via de transmissão da infecção.

Nesse contexto epidemiológico, é plausível conjecturar que a população de estudo não tem o conhecimento epidemiológico necessário sobre os meios de transmissão do *T.pallidum*, que instrumentalizaria um comportamento profilático para essa IST. Ademais, pode-se especular que os participantes dos estudos possam ter respondido sobre o uso de preservativos nas relações sexuais vaginais e anais sobre-estimando o seu uso; logo inserindo um viés de resposta neste atributo estudado, cujo efeito nas análises estatísticas foi a ausência de significância estatística.

O tratamento antirretroviral modificou o curso da doença HIV, e na medida que o tratamento continuado se processa ao longo do tempo, ocorre a reconstituição do sistema imune, um aumento do tempo de sobrevivência, e de sua qualidade. A recuperação da saúde do indivíduo restabelece as suas forças e sua libido, colocando-o em risco de ISTs.

Inferiu-se, nesse estudo, a função representativa (*proxy*) de diagnosticar a sífilis a partir de atributos da população em estudo, que foram ajustados em um modelo logístico para sífilis adquirida. É sabido que os testes imunológicos da sífilis têm um alto desempenho; isso, inequivocamente, reduziria a importância clínica do novo teste idealizado nesse estudo.

No entanto, a sífilis é uma doença infecciosa que não confere imunidade permanente ao hospedeiro, e em razão disso pode ocorrer inúmeras infecções pelo *T. pallidum* em caso

de novas exposições. É nesse contexto epidemiológico, que o novo teste diagnóstico teria sua indicação principal, pois é rotineiro que profissionais de saúde abordem, nas consultas médicas, aspectos do comportamento sexual dos seus pacientes. E uma vez constado a presença dos fatores determinantes da sífilis definidos pelo modelo estatístico predito, o profissional de saúde deve solicitar os exames complementares pertinentes a sífilis para seus pacientes.

Com o ponto de corte em 0,342 da curva ROC, o teste diagnóstico da sífilis predito pelo modelo logístico apresentou um desempenho com alta sensibilidade, média especificidade, e um valor limítrofe entre regular e bom da área sobre a curva (medida da precisão total). Esse desempenho o classifica como um marcador de rastreamento da sífilis. Acresce-se a isso, o incremento, de quase 50%, da probabilidade pós-teste (valor do VP+) quando comparado ao valor da probabilidade pré-teste (prevalência da sífilis no estudo).

Em testes de sensibilidade alta, o resultado desejado é o negativo. Porque nesse caso há uma chance menor de ocorrer um resultado falso-negativo. Inversamente, caso o resultado do teste predito seja positivo, há uma probabilidade maior de que o participante seja um falso-positivo. Ademais, testes com alta sensibilidade acarretam em VP- alto, tal como se observou no estudo de desempenho desse teste [37].

Uma potencial explicação para um valor médio da especificidade do teste diagnóstico seria a ausência de informações sobre o comportamento sexual dos parceiros sexuais dos participantes do estudo. Entre essas informações estão, por exemplo, as relativas ao número de parceiros sexuais e uso de preservativo nas relações sexuais orais. Pois, existiria a possibilidade destes parceiros sexuais terem sido infectados em relações sexuais paralelas e, posteriormente, infectarem o paciente participante do estudo. Deste modo, participantes do estudo sem fatores determinantes para sífilis, que deveriam ter o resultado do teste em avaliação negativo, estavam infectados pelo *T. pallidum*.

O cálculo das RP+ e RP-, permitiu-nos entender, de uma outra forma, a acurácia do teste diagnóstico predito da sífilis. Pois se observou, que no caso da RP+, a cada dois testes verdadeiramente positivos, houve um teste falso-positivo, pois, o paciente não era portador da sífilis. Por outro lado, na RP-, o teste diagnóstico foi 4 vezes verdadeiro-negativo para 1 teste falso-negativo, neste teste, o paciente era um portador da sífilis adquirida.

Sublinha-se nesse estudo, a boa acurácia do teste diagnóstico em avaliação, que pretendeu tangenciar o diagnóstico de uma infecção bacteriana crônica e, muitas vezes, assintomática, através de atributos diferentes daqueles pertencentes às dimensões clínicas e laboratoriais dos pacientes da amostra de estudo.

7. Conclusão:

Observou-se uma alta prevalência da sífilis adquirida na população adulta vivendo com HIV/aids, independente do critério diagnóstico da sífilis (teste treponêmico ou não-treponêmico) adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Entre as formas clínicas da infecção treponêmica, verificou-se que a mais comum foi a latente.

Os atributos sócio-demográficos, comportamento sexual e tempo de tratamento com antirretrovirais foram os que melhor explicaram a infecção pelo *T. pallidum*, na amostra do estudo.

O teste diagnóstico da sífilis pode ser usado para rastreamento de casos de sífilis em pacientes vivendo com HIV; e uma das características relevantes de seu desempenho foi a elevação da probabilidade pós-teste do diagnóstico de sífilis e o alto valor preditivo negativo. O desempenho do teste diagnóstico o habilitou para realizar a triagem em consultas médicas ambulatoriais. Pois a sua concordância diagnóstica com os testes imunológicos de referência foi classificada no limite das definições entre regular e boa.

O teste diagnóstico é de fácil aplicação, as perguntas que o constitui fazem parte dos questionamentos normais de um ambulatório de infecções sexualmente transmissíveis, e o seu desempenho é bom. Por isso, eu acredito que caso seja dado ao teste diagnóstico a devida divulgação, ele ajudará a identificar potenciais casos de sífilis com boa acurácia nos ambulatórios da especialidade e de clínica médica.

8. Bibliografia:

1. (MS1), M.d.S. *Infecções Sexualmente Transmissíveis*. 2016 [cited 2016 17/12/2016]; Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-sao-dst>.
2. Prevention, C.f.D.C.a. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015*. MMWR series 2015 June 5, 2015; Available from: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>.
3. Organization, W.H. *Sixty-ninth World Health Assembly closes*. 2016 [cited 2016 03 december 2016]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/wha69-28-may-2016/en/>.
4. Borisenko, K.K., A.M. Tichonova Li Fau - Renton, and A.M. Renton, *Syphilis and other sexually transmitted infections in the Russian Federation*. International Journal of STD & aids, 1999. **10**: p. 665-668.
5. Fenton, K.A., et al., *Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century*. The Lancet Infectious Diseases, 2008. **8**(4): p. 244-253.
6. Lynn, W.A. and S. Lightman, *Syphilis and HIV: a dangerous combination*. (1473-3099 (Print)).
7. Ashton, M., et al., *An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester*. Sexually Transmitted Infections, 2003. **79**(4): p. 291-293.
8. Ciesielski, C.A., *Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: An epidemiologic review*. Current Infectious Disease Reports, 2003. **5**(2): p. 145-152.
9. Doherty, L., et al., *Syphilis: old problem, new strategy*. (1756-1833 (Electronic)).
10. (CDC), C.f.D.C.a.P. *Reported STDs in the United States (2015 National Data for Chlamydia, Gonorrhea, and Syphilis)*. 2015; Available from: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/factsheets/std-trends-508.pdf>.
11. Signorini, D.J., et al., *[Prevalence of HIV-syphilis coinfection in a university hospital in the city of Rio de Janeiro in 2005]*. Rev Soc Bras Med Trop, 2007. **40**(3): p. 282-5.
12. Karp, G., et al., *Syphilis and HIV co-infection*. European Journal of Internal Medicine, 2009. **20**(1): p. 9-13.
13. Ficarra, G. and R. Carlos, *Syphilis: The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications*. Head and Neck Pathology, 2009. **3**(3): p. 195-206.
14. Prevention, D.o.S. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006*. 2006 [cited 2016 9-december-2016]; Available from: <https://www.cdc.gov/std/stats06/pdf/surv2006.pdf>.
15. Prevention, D.o.S. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015*. 2016 October 2016 [cited 2016 9-december-2016]; Available from: <https://www.cdc.gov/std/stats15/std-surveillance-2015-print.pdf>.
16. Wade, A.S., et al., *HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal*. aids, 2005. **19**(18).
17. (MS), M.d.S. *Boletim Epidemiológico Sífilis 2016*. 2016 [cited 2016 11-12-2016]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59209/dst_aids_boletim_de_sifil_1_pdf_32008.pdf.
18. Lynn, W.A. and S. Lightman, *Syphilis and HIV: a dangerous combination*. The Lancet Infectious Diseases, 2004. **4**(7): p. 456-466.
19. Buchacz, K., et al., *Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections*. AIDS, 2004. **18**(15).
20. Reynolds, S.J., et al., *High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India*. Sexually Transmitted Infections, 2006. **82**(2): p. 121-126.

21. Fleming, D.T. and J.N. Wasserheit, *From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection*. Sexually Transmitted Infections, 1999. **75**(1): p. 3-17.
22. Hook, E.W. and R.W. Peeling, *Syphilis Control — A Continuing Challenge*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(2): p. 122-124.
23. Sellati, T.J., et al., *Virulent Treponema pallidum, Lipoprotein, and Synthetic Lipopeptides Induce CCR5 on Human Monocytes and Enhance Their Susceptibility to Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1*. Journal of Infectious Diseases, 2000. **181**(1): p. 283-293.
24. (MS2), M.d.S. *Boletim Epidemiológico - Aids e DST*. 2016 [cited 2016 16/12/2016]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2_016_1_pdf_16375.pdf.
25. CREMERJ, *Sífilis congênita: MP monitora ocorrências*. Jornal do CREMERJ, 2016. **Outubro de 2016**(299): p. 7.
26. (MS), M.d.S. *MANUAL TÉCNICO PARA DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS*. 2016 [cited 2016 07-12-2016]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59213/manual_sifilis_10_2016_pdf_19611.pdf.
27. Team, R.C., *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2015, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
28. Hosmer DW, L.S., *Applied logistic regression*. New York: J. Wiley. 1989.
29. Hosmer, D.W.L., S.; Sturdivant, R. X. , ed. *Applied Logistic Regression*. 2013, John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey.
30. Bendix Carstensen, M.P., Esa Laara, Michael Hills, *Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology*. 2014.
31. Edson Zangiacomini Martinez, F.L.-N., Basílio de Bragança Pereira, *Curva ROC para Testes Diagnósticos*. Caderno de Saúde Coletiva, 2003. **11**(1): p. 7-31.
32. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 29-36.
33. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986. **1**(8476): p. 307-10.
34. Landis Jr Fau - Koch, G.G. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. (0006-341X (Print)).
35. Firestone, M.S.T.N.C.H.J.M.J.S.R.T.J.R.J.R.-C.P.S.P.S.K.Y.S., *epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data*. 2015.
36. Rotondi, M.A., *epibasix: Elementary Epidemiological Functions for Epidemiology and Biostatistics*. 2012.

9. Anexo I

Questionário a ser respondido pelos participantes da pesquisa no momento do seu recrutamento, após assinatura do TCLE.

Questionário:

- 1) Qual a sua escolaridade (em anos de estudo)? ex. 8 anos de estudo equivalem ao fundamental completo. Soma-se mais 3 do ensino médio, e temos 11 anos de estudo.
- 2) Nos últimos 365 dias a partir desta entrevista, quantos (número aproximado) parceiros sexuais você teve?
- 3) Nas suas relações sexuais com penetração, você usou preservativos (camisinha)?
 - a) Sim
 - b) Não
- 4) Se você usou preservativos, em que percentual você os utilizou? "exemplo de resposta: 100%, 66%, 10% etc... em percentuais"
- 5) Você fez sexo oral com seu(s) parceiro(s)?
 - a) Sim
 - b) Não
- 6) Se você utilizou preservativos (camisinha) com o seu(s) parceiro(s), em que percentual você as utilizou? (colocar o número percentual 10%,20% , 0%,)
- 7) Você está trabalhando atualmente?
 - a) Sim
 - b) Não
- 8) Você tem atualmente a sua carteira de trabalho assinada?
 - a) Sim
 - b) Não

- 9) Qual é o seu rendimento médio salarial? Considerando o salário mínimo de R\$800,00, em que faixa de renda abaixo você se inclui? *
- a. Renda salarial mensal de até 1 salário mensal.
 - b. Renda salarial mensal entre 1 e 3 salários mínimos
 - c. Renda salarial mensal entre 3 e 6 salário mínimos
 - d. Renda salarial mensal entre 6 e 9 salário mínimos
 - e. Renda salarial mensal acima de 9 salário mínimo
- 10) Qual é o seu bairro de moradia atualmente?
- 11) Caso o paciente mantenha relações sexuais com outro homem, pergunta-lo se ele tem relações sexuais com mulheres (Resposta: sim/não) .

