



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

DAVID DA COSTA NUNES JUNIOR

**RELAÇÃO ENTRE A SÍFILIS E OS RETROVÍRUS
HUMANOS NA CIDADE DE SALVADOR, BAHIA.**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2019

DAVID DA COSTA NUNES JUNIOR

**RELAÇÃO ENTRE A SÍFILIS E OS RETROVÍRUS HUMANOS
NA CIDADE DE SALVADOR, BAHIA.**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Salvador

2019

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

N972 Nunes Junior, David da Costa
Relação entre a sífilis e os retrovírus humanos na cidade de Salvador, Bahia. /
David da Costa Nunes Junior. – 2019.
99f.: il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Bemardo Galvão Castro Filho

Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. HIV. 2. Sífilis. 3. Coinfecção. 4. HTLV. 5. Prevalência.

I. Título.

CDU: 616.972

DAVID DA COSTA NUNES JUNIOR

“RELAÇÃO ENTRE A SÍFILIS E OS RETROVÍRUS HUMANOS NA CIDADE DE SALVADOR, BAHIA”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 20 de dezembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Edson O'Dwyer Junior
Doutor em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Milena Bastos Brito
Doutora em Ciências Médicas
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Olívia Lúcia Nunes Costa
Doutora em Medicina (Obstetrícia e Ginecologia)
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Prof.ª Dr.ª Letícia Marques dos Santos
Doutora em Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Prof.ª Dr.ª Ana Gabriela Alvares Travassos
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Estadual da Bahia, UNEB

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

FBDC – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências.

FIOCRUZ – Bahia – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz.

UFBA – Universidade Federal da Bahia.

Para David e Nicinha que sempre acreditaram
que seria possível, mesmo quando o possível
se mostrava tão distante.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Bernardo Galvão, meu orientador, que esteve ao meu lado nesta longa jornada e me acolheu de maneira incondicional, como só um verdadeiro amigo sabe fazer.

À Anamélia, meu porto seguro, pela generosidade de fazer parte da minha vida.

À Milena Bastos, pelos conselhos e cuidado na hora das críticas necessárias.

À Edson O'dwyer Jr pelas orientações, mas principalmente pela forma de compartilhar o mundo com as pessoas em sua volta.

À Leticia Marques pela atenção, respeito e disponibilidade.

À Denise Matias pelo incentivo, conselhos e pelo exemplo a ser seguido.

À Taise Caires por ter me acolhido e me feito manter a crença nas pessoas.

Aos meus filhos, Thais, Rafael e Mateus por cuidarem de mim, cada um do seu jeito.

Aos meus amigos Alexandre Dumas, Claudio, Noilson e Carol pelo incentivo e pela certeza que sempre torceram para que tudo terminasse bem.

Que nada nos limite, que nada nos defina, que nada nos sujeite. Que a liberdade seja nossa própria substância, já que viver é ser livre.

Simone de Beauvoir

RESUMO

Introdução: A cidade de Salvador apresenta significativas desigualdades nos seus indicadores sociais, culturais, econômicos e de saúde, condições relacionadas a uma maior vulnerabilidade na aquisição de infecções sexualmente transmissíveis para a sua população. Os Retrovírus Humanos (RH) e o *Treponema pallidum* apresentam uma estreita relação que compreende fatores de risco semelhantes, compartilhamento das principais vias de transmissão e a possibilidade de interferência nos respectivos processos de adoecimento. Estudos promovidos nesta cidade identificaram uma soroprevalência para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) de 0,55% e de 1,76% para o Vírus Linfotrópico de Célula T Humana Reversa (HTLV). **Objetivo do estudo:** Estabelecer a relação entre a incidência de Sífilis e os RH, a partir da determinação da prevalência do *Treponema pallidum* e da sua associação com os fatores de risco estudados. **Método:** Trata-se de um estudo de corte transversal, que faz parte de um projeto maior intitulado Projeto Bahia Azul, utilizado para avaliar a saúde das pessoas residentes em espaços interurbanos denominadas áreas sentinela. Dados sobre saneamento, sexo, idade, renda e escolaridade foram coletados através de um questionário e os soros dos participantes foram testados para a presença dos RH e do *Treponema pallidum*. Frequência de distribuições foram determinadas para cada variável, pontos de corte estabelecidos e realizada uma análise descritiva empregando frequência e percentagens para a distribuição das variáveis. A *odds ratio* (OR) foi calculada para estimar o grau da relação entre os testes positivos e os fatores de risco e análise multivariada de regressão logística foi utilizada para estimar o efeito de cada variável, empregando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 para Windows. **Resultados:** A pesquisa foi conduzida em 3045 amostras. A soroprevalência para o *Treponema pallidum* foi de 1,31% (IC95% 0,34-0,88) e os maiores indicadores foram determinados na faixa etária de 16 a 49 (1,67%, IC95% 1,05-2,27), no grupo masculino (1,45%, IC95% 0,80-2,09), em pessoas com tempo de estudo \leq sete anos (1,54%, IC95% 1,00-2,67), naqueles que possuíam uma renda familiar \leq dois salários mínimos (1,53%, IC95% 0,90-2,14) e que residiam em locais com condições de saneamento inadequadas (1,36%, IC95% 0,90-1,82). As maiores taxas foram determinadas entre aqueles coinfectados pelo HIV (31,58% IC95% 10,09-53,06) e pelo HTLV (23,26% IC95% 10,47-36,03). Após a realização da análise multivariada com regressão logística binária, foi visto no modelo final uma forte relação entre a Sífilis e os RH, com determinação de uma de OR de 38,2 ($p < 0,001$; IC95% 12,4-117,8) para HIV e 37,02 ($p < 0,001$; IC95% 14,30-95,84) para HTLV. Em seguida a identificação da forte relação do *Treponema pallidum* com o HTLV foi realizada uma reanálise, a partir das amostras positivas para HTLV. O resultado revelou que a Sífilis esteve presente em 23,53% dos indivíduos com HTLV e uma OR de 36,7% (IC95% 14,96-90,41). **Conclusão:** Os achados da pesquisa apontam uma prevalência importante do *Treponema pallidum* na cidade de Salvador, uma forte relação entre o mesmo e os RH e que entre adultos a transmissão horizontal é a principal rota de infecção pelo HTLV nesta cidade, provavelmente através de contato sexual.

Palavras-chave: Sífilis. HIV. HTLV. Coinfecção. Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: The city of Salvador presents significant inequalities in its social, cultural, economic and health indicators, conditions related to greater vulnerability in the acquisition of sexually transmitted infections for its population. Human retroviruses (RH) and *Treponema pallidum* present a close relationship that includes similar risk factors, sharing of the main transmission routes and the possibility of interference in the respective disease processes. Studies conducted in this city have determined a seroprevalence for human immunodeficiency virus (HIV) of 0.55% and 1.76% for human T-cell lymphotropic virus (HTLV). **Objective:** Establish the relationship between syphilis and human retroviruses, based on the initial determination of the prevalence of *Treponema pallidum* and its association with the risk factors studied. **Method:** This is a cross-sectional study, which is part of a larger project titled Projeto Bahia Azul, used to evaluate the health of people living in interurban spaces called sentinel areas. Data on sanitation, sex, age, income and schooling were collected through a questionnaire and the sera from the participants were tested for the presence of RH and *Treponema pallidum*. Frequencies of distributions were determined for each variable, established cutoff points and a descriptive analysis was performed using frequency and percentages for the distribution of variables. The odds ratio (OR) was calculated to estimate the degree of the relationship between positive tests and risk factors and multivariate logistic regression analysis was used to estimate the effect of each variable using the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0 for Windows. **Results:** The study used 3045 samples. The prevalence for *Treponema pallidum* was 1.31% (CI 95% 0.34-0.88) and the highest seroprevalence indicators were determined in the age group 16-49 (1.67%, CI 95% 1.05- 2.67), in the male group (1.45%, CI 95% 0.80-2.09), in people with a study time of \leq seven years (1.54%, CI 95% 1.00-2.67) , those who had a family income \leq two minimum wages (1.53%, CI 95% 0.90-2.14) and who lived in places with inadequate sanitation conditions (1.36%, CI 95% 0.90-1.82). The highest rates were determined among those coinfecting with HIV (31.58% CI 95% 10.09-53.06) and HTLV (23.26% CI 95% 10.47-36.03). After the multivariate analysis with binary logistic regression, a strong relationship between syphilis and HR was found in the final model, with an OR of 38.2 ($p < 0.001$, 95% CI 12.4-117.8) for HIV and 37.02 ($p < 0.001$; CI 95%: 14.30-95.84) for HTLV. Following the identification of the strong relationship between syphilis and HTLV, a reanalysis was performed from HTLV positive samples. The result showed that syphilis was present in 23.53% of individuals with HTLV and an OR of 36.7% (CI 95%: 14.96-90.41). **Conclusion:** The research findings point to an important prevalence of *Treponema pallidum* in the city of Salvador, a strong relationship between it and Human retroviruses, and that among adults, horizontal transmission is the main route of HTLV infection in the capital of Bahia, probably through sexual contact.

Key words: Syphilis. HIV. HTLV. Coinfection. Prevalence.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Descrição da população e a relação do *T. pallidum* com as variáveis estudadas.. 59
- Tabela 2** - Análise de regressão logística das amostras positivas para Sífilis e variáveis estudadas..... 60
- Tabela 3** - População estudada e a relação do HTLV com as variáveis analisadas..... 62
- Tabela 4** - Odds Ration entre a associação da infecção por HTLV-1 e variáveis estudadas.. 63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Sigla inglesa para Acquired Immunodeficiency Syndrome.
ARV	ARV – Antirretrovirais.
CDC	Sigla inglesa para Centers of Diseases Control and Prevention.
DFA-TP	Sigla inglesa para Diret Fluorescent-antibody Testing for <i>Treponema pallidum</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EIA	Ensaio imunoenzimático.
ELISA	Sigla inglesa para Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FTA-ABS	Sigla inglesa para Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test
gp120	Glicoproteína de Superfície
gp160	Glicoproteína Trimérica Precursora
gp41	Glicoproteína Transmembrana
HBV	Vírus da Hepatite B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HIV-2	Vírus da imunodeficiência humana tipo 2
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HTLV	Vírus linfotrópico de célula T humana
HTLV -1	Vírus linfotrópico de célula T humana tipo 1
HTLV -2	Vírus linfotrópico de célula T humana tipo 2
HTLV III	Vírus linfotrópico de célula T humana tipo III
IB	Sigla inglesa para Immunoblot
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBR	Sigla inglesa para Immunoblot rápido
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGG	Imunoglobulina G

IGM	Imunoglobulina M
ISC	Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia
IST	Infeções Sexualmente Transmissíveis
LAV	Vírus associado à linfadenopatia
LCR	Liquor cefaloraquidiano
LTR	Sigla inglesa para Long Terminal Repeats
MCE	Microscopia de campo Escuro
ml	mililitro
mm	milímetros
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Sigla inglesa para Polimerase Chain Reaction
PSF	Programa de Saúde da Família
RH	Retrovirus Humanos
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico
RPR	Sigla inglesa para Rapid Test Reagin
SC	Sífilis congênita
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SRA	Síndrome da infecção retroviral aguda
TARV	Terapia Altamente Eficaz Com Antirretrovirais
TB	Tuberculose
TR	Testes rápidos
TV	Transmissão vertical
UF	Unidade da Federação
VDRL	Sigla inglesa para Venereal Disease Research Laboratory
WB	Sigla inglesa para Western Blot
µm	Unidade Internacional

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Primário	16
2.2	Secundários	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	Retrovírus Humanos	17
3.2	Vírus da Imunodeficiência Humana	17
3.2.1	Breve histórico do HIV	17
3.2.2	Agente etiológico.....	18
3.2.3	Transmissão do HIV.....	19
3.2.4	Aspectos clínicos do HIV	21
3.2.5	Diagnóstico.....	22
3.2.6	Tratamento do HIV.....	23
3.2.7	Epidemiologia do vírus da imunodeficiência humana	25
3.2.7.1	<i>Indicadores mundiais do HIV</i>	25
3.2.7.2	<i>Indicadores do HIV no Brasil</i>	28
3.3	Vírus Linfotrópico de Célula T Humana	30
3.3.1	Breve histórico do HTLV	30
3.3.2	Agente etiológico do HTLV	30
3.3.3	Diagnóstico do HTLV	31
3.3.4	Aspectos clínicos do HTLV	32
3.3.5	Tratamento do HTLV	33
3.3.6	Epidemiologia do vírus linfotrópico de célula T humana	34
3.3.6.1	<i>Indicadores mundiais do HTLV</i>	34
3.3.6.2	<i>Indicadores do HTLV no Brasil</i>	35
3.3.7	Transmissão do HTLV	36
3.4	Sífilis	37
3.4.1	Breve histórico da Sífilis	37
3.4.2	Agente etiológico.....	38
3.4.3	Transmissão do <i>T. pallidum</i>	38
3.4.4	Manifestações clínicas da Sífilis.....	40
3.4.4.1	<i>Sífilis Primária</i>	40
3.4.4.2	<i>Sífilis secundária</i>	41
3.4.4.3	<i>Sífilis latente (recente e tardia)</i>	41
3.4.4.4	<i>Sífilis Tardia ou Terciária</i>	42
3.4.4.5	<i>Sífilis congênita</i>	42
3.4.5	Diagnóstico.....	43
3.4.5.1	<i>Técnicas de identificação direta</i>	43
3.4.5.1.1	<i>Microscopia de campo escuro</i>	43
3.4.5.1.2	<i>Pesquisa direta com material corado</i>	44
3.4.5.1.3	<i>Imunofluorescência Direta</i>	44

3.4.5.1.4	<i>Técnicas de Biologia Molecular</i>	44
3.4.5.2	<i>Testes sorológicos</i>	44
3.4.5.3	<i>Testes Não Treponêmicos</i>	45
3.4.5.4	<i>Testes Treponêmicos</i>	47
3.4.6	Tratamento da Sífilis	47
3.4.7	Epidemiologia da Sífilis	49
3.4.7.1	<i>Indicadores mundiais</i>	49
3.4.7.2	<i>Indicadores no Brasil</i>	50
4	COINFEÇÃO ENTRE OS RETROVÍRUS HUMANOS E A SÍFILIS	53
5	MATERIAL E MÉTODOS	54
5.1	Métodos Laboratoriais	55
5.2	Análise dos Dados	55
6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	57
7	RESULTADOS	58
7.1	População Estudada	58
7.2	Casos Positivos para o <i>T. pallidum</i>	58
7.3	Avaliação das Amostras Positivas para HTLV	61
8	DISCUSSÃO	64
9	CONCLUSÕES	71
10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	72
11	RECOMENDAÇÕES	73
	REFERÊNCIAS	74
	ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

A Cidade de Salvador, capital do Estado da Bahia, com uma população neste ano de 2018 estimada em 2.857.329 milhões de habitantes é o município mais populoso da Região Nordeste do Brasil e está entre os mais importantes polos econômicos do país⁽¹⁾. A população deste município, embora composta na sua maior parte por afrodescendentes, possui em sua composição contribuições significativas de diversos outros povos, como portugueses, espanhóis e indígenas e esta mistura pode ser vista na religiosidade, gastronomia e manifestações culturais do seu povo, atraindo principalmente as atividades turísticas e culturais, um grande número de pessoas das mais diversas partes do mundo, especialmente em grandes eventos públicos⁽²⁾.

Apesar de ser um polo econômico importante, é uma cidade marcada por profundas desigualdades nos seus indicadores econômicos, sociais e de saúde. A análise do seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) revela que dentro da cidade, este pode se reduzir a níveis da África ou se elevar a níveis europeus dependendo da região considerada, caracterizando um padrão em que áreas com baixo nível socioeconômico concentram as piores condições de vida e saúde⁽³⁾. Essa conjunção de fatores produz um espaço de relações sociais de maior vulnerabilidade para a aquisição de infecções sexualmente transmissíveis (IST), especialmente nas faixas social e economicamente menos favorecidas.

Os Retrovírus Humanos, cuja a origem se remete ao continente africano, e o *Treponema pallidum*, agente causador da Sífilis, apresentam uma estreita relação que compreende fatores de risco semelhantes, o compartilhamento das principais vias de transmissão e a possibilidade de interferência nos respectivos processos de adoecimento^(4,5). Dados da literatura revelam que as infecções sexualmente transmissíveis, incluindo a Sífilis, podem interferir na transmissão e aquisição dos RH e que estes, por sua vez, intervêm no curso da evolução natural da infecção treponêmica, com o surgimento de formas não usuais da Sífilis^(6,7).

Os retrovírus que atingem o ser humano estão presentes na cidade de Salvador e estudos realizados em amostras da população geral determinaram uma prevalência para o vírus da imunodeficiência humana de 0,55%⁽⁸⁾ e de 1,76% para o vírus linfotrópico de célula T humano⁽⁹⁾.

Neste contexto, diante da importante prevalência do HIV e do HTLV observada na população soteropolitana, da estreita relação existente entre os mesmos e a Sífilis e pelas características étnicas, culturais, sociais e econômicas existentes nesta cidade, conhecer a prevalência do *Treponema pallidum* e a relação dos mesmos com os Retrovírus Humanos, se apresenta como um instrumento que pode auxiliar na construção de políticas públicas de saúde visando a prevenção destas enfermidades na Cidade de Salvador.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

- Descrever a relação da soroprevalência do *Treponema pallidum* e os Retrovírus Humanos na população geral de Salvador.

2.2 Secundários

- Estimar a prevalência dos testes positivos para o *Treponema pallidum* na população geral de Salvador.
- Identificar a associação entre os testes positivos para o *Treponema pallidum* e variáveis socioeconômicas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Retrovírus Humanos

Desde a identificação do vírus linfotrópico de célula T humano tipo I (HTLV-1, em língua inglesa) ocorrida na década de oitenta do século passado, os retrovírus que infectam os seres humanos tornaram-se foco crescente de atenção da comunidade científica mundial^(10,11) e neste contexto, a pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ocupa lugar de destaque e se mantém como um tema sempre presente na discussão das políticas de saúde por todo o mundo, com importantes desdobramentos sociais e econômicos. Entretanto, a dimensão ocupada por esta pandemia terminou por monopolizar a atenção da comunidade científica, em prejuízo dos conhecimentos sobre os demais retrovírus que acometem o ser humano⁽¹²⁾.

Tanto o HIV como o HTLV são exemplos de agentes infecciosos que surgiram como consequência de diversos episódios de transmissão de doenças primárias nos animais e que acometem também os seres humanos e têm em comum o fato de exibirem um mecanismo de replicação, onde sua informação genética é codificada pelo Ácido Ribonucleico (RNA em língua inglesa), o que se torna possível graças à existência de uma enzima que transcreve a fita simples de RNA em uma dupla hélice do Ácido Desoxirribonucleico (DNA em língua inglesa) no interior da célula hospedeira chamada de Transcriptase Reversa^(10,11).

3.2 Vírus da Imunodeficiência Humana

3.2.1 Breve histórico do HIV

A primeira vez que a Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) foi mencionada, ocorreu em 1981 quando o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) registrou a identificação dos primeiros casos de imunodeficiência relacionada a pneumonia por *Pneumocystis carinii* em grupos de homens que fazem sexo com outros homens (HSH)⁽¹³⁾. Posteriormente, no ano de 1983, um grupo de pesquisadores do Instituto Pasteur liderados pelos pesquisadores Luc Montanier e Françoise Barré-Sinoussi isolaram o agente causador desta nova patologia e o designaram de “vírus associado à linfadenopatia” (LAV, em língua inglesa)⁽¹⁴⁾. No ano seguinte estudos promovidos nos EUA, que tinha a frente o Dr. Robert Gallo, confirmaram que o vírus isolado era o causador da

AIDS e o denominaram de vírus linfotrópico de célula T humano tipo III (HTLV-III, em língua inglesa)^(11,14,15).

Finalmente em 1986, as denominações HTLV-III e LAV foram renomeadas para vírus da imunodeficiência humana⁽¹⁶⁾ ocorrendo no mesmo ano o isolamento do um novo vírus entre doentes na Região Oeste da África que foram chamados de vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2, em língua inglesa), idêntico ao vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1, em língua inglesa) em relação a sua morfologia, via de transmissão, replicação intracelular e tropismo por linfócitos, embora com menor virulência e menor capacidade de se disseminar que o HIV⁽¹⁵⁾.

Não obstante a AIDS tenha sido reconhecida em 1981, estudos filogenéticos moleculares indicam que o HIV esteve presente na África Central desde o início do século XX, provavelmente em populações localizadas e que a atual pandemia pode ter emergido a partir dessas populações^(16,17).

3.2.2 Agente etiológico

O HIV-1 e HIV-2 são membros da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*, possuem uma partícula viral cujo tamanho varia entre 100-120 nm que é formada por um núcleo proteico contendo duas cópias idênticas de RNA, as quais constituem seu genoma e enzimas virais (Transcriptase Reversa, Integrase e Protease), envolvidos por um envelope lipoproteico, onde se inserem as proteínas GP120 e GP41 responsáveis pela interação com os receptores celulares e entrada do vírus na célula⁽¹⁸⁾.

O HIV-1, o tipo mais frequentemente encontrado, é subdividido filogeneticamente em quatro grupos virais distintos, cada um dos quais resultou de um evento diferente de transmissão zoonótica e que também podem diferir na taxa de transmissão ou progressão da doença. Estima-se que o HIV-2 seja responsável por aproximadamente 5% das infecções globais e embora sua presença tenha sido relatada em todo o mundo, é uma importante causa de infecção na África Ocidental e áreas com laços históricos com a África Ocidental, como Portugal, Espanha, Goa e Índia⁽¹⁸⁾.

3.2.3 Transmissão do HIV

Os principais alvos da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana são as células do sistema imunológico, linfócitos T, que expressam marcador de superfície celular CD4. Inicialmente no ciclo de replicação viral, ocorre a ligação da proteína GP120 do envelope viral com a molécula de CD4 da célula-alvo, produzindo uma sequência de interações, que culminam com a fusão das membranas celular e viral. O núcleo capsídeo viral ao penetrar no citoplasma da célula-alvo, libera o seu RNA que sofre a ação da enzima Transcriptase Reversa e é transcrito em DNA, que por sua vez é integrado ao DNA da célula através da ação da enzima viral Integrase^(19,20).

Após esta fase, o vírus poderá permanecer sem se manifestar por um período variável de tempo e com a ativação da célula, ocorrerá transcrição do DNA viral em RNA viral, com o desenvolvimento de novos vírus e a destruição da célula hospedeira, comprometendo por consequência o sistema imunológico do hospedeiro e favorecendo o desenvolvimento de infecções e processo neoplásicos^(18,20).

O HIV é transmitido primordialmente por meio de relações sexuais, exposição a sangue infectado e transmissão perinatal. A importância relativa desses diferentes modos de transmissão na condução da epidemia do HIV varia geograficamente e evoluiu com o tempo. Os modos de transmissão sofrem amplas variações e estão relacionados a diversas variáveis que envolvem o hospedeiro, a exemplo de fatores econômicos e sociais, fase evolutiva da infecção e questões diretamente ligadas ao vírus, como a carga viral da fonte individual, tipo de exposição sexual e a presença de outras IST⁽¹⁸⁾.

Não obstante o risco de transmissão do HIV esteja presente em todas as práticas em que ocorre troca de secreções, o sangue e hemoderivados se apresentam como os mais eficientes instrumentos de sua disseminação e a contaminação através de transfusão foi identificada logo que surgiram os primeiros casos da doença⁽²¹⁾. Na atualidade, foi observado um declínio acentuado dos indicadores de infecção por esse meio nos locais que praticam o emprego eficaz de medidas de controle da qualidade do sangue utilizado. Ainda nesse sentido, o uso de drogas injetáveis com o compartilhado de seringas e agulhas, se mantém como um relevante fator de risco na difusão da infecção através da via sanguínea, representando um risco de infecção que varia de 0,6% a 2,4%⁽²²⁾. Embora com desprezível valor epidemiológico, está

também determinada a existência da ocorrência de transmissão através de acidente percutâneo, com taxas próximas de 0,2%⁽²³⁾.

A via vertical ou perinatal da infecção é responsável por 90% das infecções por HIV entre crianças em todo o mundo, podendo ocorrer durante a gestação, no momento do parto e no período de amamentação, sendo afetada por fatores como a carga viral, estágio evolutivo da infecção materna, duração e tipo de parto^(18,24). O vírus também é identificado no leite materno e a expectativa de transmissão por essa rota está relacionada a quantidade de partículas virais livres e associadas a células ingeridas pela criança e a presença de mastites⁽²⁵⁾.

Alguns estudos descrevem que outros fluidos, como a saliva, possam conter o HIV. Todavia a concentração do vírus observada é pequena nessas secreções, situação que torna pouco provável a transmissão através destes meios⁽²⁶⁾. Outras situações de menor valor epidemiológico também têm sido apontadas como de risco potencial para a infecção pelo HIV, como por exemplo, durante procedimentos odontológicos e transplantes de órgãos^(27,28).

Desde o surgimento da infecção, a atividade sexual, especialmente relacionada a determinadas práticas, foi percebida como um importante variável relacionada a transmissão do HIV. Diversos estudos foram conduzidos com objetivo de determinar o potencial risco infeccioso relacionado às diferentes práticas sexuais e sua eficiência em relação a transmissão. Qualquer contato que envolva a troca de fluidos entre os parceiros está associado a risco de transmissão e a presença de sangue durante o intercursos sexual, como por exemplo no período menstrual, situação que adquire especial importância para esta forma de transmissão do vírus⁽²⁹⁾. A ocorrência de algum quadro inflamatório ou infeccioso prévio ou concomitante ao coito, atividade sexual recente e a presença de uma IST em curso são fatores relacionados a maior possibilidade de se transmitir e de se contrair o HIV através desta rota. Neste contexto, a relação sexual anal receptiva é isoladamente a prática sexual com maior risco de infecção^(29,30). Relatos da literatura sugerem também que indivíduos não circuncidados estão mais expostos a infecção⁽³¹⁾.

3.2.4 Aspectos clínicos do HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos⁽¹⁸⁾.

A história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana pode ser dividida nas seguintes etapas: transmissão viral; infecção aguda; soroconversão, com o desenvolvimento de anticorpos detectáveis, situação que geralmente ocorre nas primeiras semanas após o contato com o vírus; infecção crônica; fase assintomática; infecção precoce sintomática e o desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, caracterizada por uma contagem de células CD4 <200 células ou pela presença de qualquer condição definidora de AIDS e finalmente pela infecção avançada por HIV onde ocorre a determinação da contagem de células CD4 <50 células⁽³²⁾.

A infecção aguda, também chamada de Síndrome da Infecção Retroviral Aguda (SRA) ou infecção primária, ocorre entre cinco a 30 dias após a infecção, atingindo cerca de 50% a 90% dos pacientes, é autolimitada e a maior parte dos sinais e sintomas desaparece em três a quatro semanas. Seu diagnóstico é normalmente retrospectivo e se caracteriza por uma viremia elevada e uma resposta imune intensa. Observa-se durante o pico de viremia, uma diminuição rápida dos linfócitos TCD4, que posteriormente aumentam, mas geralmente não retornam aos níveis prévios à infecção, associado a um aumento do número absoluto de linfócitos TCD8 circulantes, notando-se uma inversão da relação CD4/CD8, que se torna menor que um. Os achados clínicos são autolimitados duram em média 14 dias e se caracterizam por febre, linfadenopatia, dor na garganta, erupção cutânea, mialgia, artralgia e cefaleia. No entanto, uma proporção substancial de pacientes com infecção precoce pelo HIV é assintomática e a sorologia para a infecção pelo HIV pode variar bastante nessa fase⁽¹⁸⁾.

Ao final dessa fase, observa-se um certo equilíbrio entre replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, tendo início a fase latente que dura em média oito a dez anos. Neste período o achado clínico é mínimo ou inexistente podendo alguns pacientes apresentar uma linfadenopatia generalizada, persistente e indolor⁽¹⁸⁾. Progressivamente é estabelecida uma incapacidade do sistema imune em controlar a replicação viral levando a destruição do sistema linfoide e redução do número de células TCD4 de intensidade variável, além de

processos oportunistas de menor gravidade, principalmente em pele e mucosas. Finalmente se instala uma falência grave do sistema imunológico, culminando com o desenvolvimento de infecções oportunistas, processo neoplásicos e complicações neurológicas que, na ausência de tratamento, podem levar ao óbito⁽¹⁸⁾.

A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento e tuberculose (TB) ativa em indivíduos com TB latente e uma vez que esta enfermidade é a principal causa de óbito por doença infecciosa com origem definida em pacientes com HIV, a mesma deve ser pesquisada em todas as consultas. Ainda neste contexto, todas as pessoas recentemente diagnosticadas com HIV devem ser rastreadas para quanto a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV em inglês) e vacinadas se susceptíveis⁽¹⁸⁾.

No aspecto relacionado a prevenção de outras doenças infecciosas, adultos e adolescentes que vivem com HIV podem receber todas as vacinas do calendário, desde que não apresentem deficiência imunológica importante, embora sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave⁽¹⁸⁾.

Chama a atenção a existência de um pequeno subconjunto de indivíduos infectados pelo HIV que mantém níveis plasmáticos de carga viral do HIV abaixo do nível de quantificação durante anos, sem uso de terapia antirretroviral. Esses indivíduos são frequentemente chamados de "controladores de elite"⁽¹⁸⁾.

3.2.5 Diagnóstico

A possibilidade de diagnóstico da infecção pelo HIV tem implicações diretas na prevenção e terapia da doença⁽³³⁾ e está fundamentado na realização da suspeita clínica e o emprego de avaliações laboratoriais específicas. A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, pesquisa comorbidades e coinfeções no início da terapia. Também fornece informações laboratoriais basais pré-tratamento, bem como orienta se há necessidade de imunizações ou profilaxias. Os ensaios utilizados para detecção da infecção pelo HIV compreendem testes de detecção de anticorpos, exames de detecção de antígenos, técnicas de cultura viral e de amplificação do genoma do vírus. As avaliações que detectam os anticorpos são empregadas para triagem inicial, enquanto as demais técnicas são utilizadas na observação direta do vírus ou de suas partículas e empregadas em situações específicas, tais como esclarecimento de exames sorológicos

indeterminados ou duvidosos, acompanhamento laboratorial de pacientes e mensuração da carga viral para controle de tratamento^(33,34).

O rastreio da infecção é produzido inicialmente através do emprego de um teste de triagem, que se positivo é seguido pela realização de um teste confirmatório⁽³⁶⁾. Habitualmente, o rastreamento é feito por um ensaio imunoenzimático (EIA), que detecta a presença de anticorpos específicos contra os antígenos virais, no sangue ou em outros fluidos corporais⁽³⁵⁾.

Os testes confirmatórios mais comumente utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HIV são o *western Blot* (WB), *Imunoblot* (IB) e o *Imunoblot rápido* (IBR). São métodos com excelente performance utilizados na detecção de proteínas em amostras de tecidos biológicos ou extratos. Todavia, apresentam desvantagens como custo elevado, uma sensibilidade baixa para diagnosticar a infecção aguda e a necessidade de uma interpretação subjetiva, situação que constitui um obstáculo para a realização de um resultado rápido⁽³⁵⁾.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos uma série de testes rápidos (TR) para o diagnóstico do HIV. Esses exames são imunoenaios simples baseados nos princípios dos EIA, que permitem a detecção de anticorpos no soro, plasma, sangue total, urina e fluido oral em um curto intervalo de tempo, aproximadamente entre 15 a 30 minutos e que fomentaram um significativo impacto na ampliação do diagnóstico do HIV⁽³⁶⁾.

3.2.6 Tratamento do HIV

Está documentado os benefícios globais da supressão viral e da melhora da função imunológica como resultado da terapia altamente eficaz com antirretrovirais (TARV) e que seu emprego supera largamente os riscos associados aos efeitos adversos de alguns antirretrovirais⁽¹⁸⁾.

O principal objetivo do emprego de medicações antirretrovirais é reduzir a morbidade e mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos infectados, restaurando e preservando a função imunológica por meio da supressão da carga viral, prevenindo a progressão para AIDS e reduzindo o risco de transmissão a indivíduos não infectados. Nas gestantes infectadas a terapia antirretroviral está indicada independentemente de critérios clínicos e imunológicos e não deverá ser suspensa após o parto e neste sentido a efetiva supressão da replicação do HIV promovida é um fator determinante na redução da transmissão vertical⁽³⁷⁾.

O início imediato dos antirretrovirais (ARV) está recomendado para todas as pessoas HIV positivas independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico, especialmente nos indivíduos sintomáticos com imunodeficiência avançada ou moderada, independentemente da contagem de células CD4, uma vez que a presença de sintomas já demonstra fragilidade imunológica e incapacidade de controle viral^(18,37).

Os antirretrovirais são fármacos usados para o tratamento do HIV e a TARV (terapia altamente eficaz com antirretrovirais) é recomendada independente da contagem de células CD4, tendo melhor resposta se o seu emprego é iniciado ainda no começo da infecção⁽³⁷⁾. Nos seis primeiros meses do início da TARV comumente é observada uma melhora clínica e imunológica, assim como a supressão viral. Todavia em algumas situações, observa-se um quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado, chamado de Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SRI) associado ao início da TARV. Essa síndrome se manifesta como piora “paradoxal” de doenças infecciosas preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves. O seu diagnóstico é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem entre 4 a 8 semanas após o início da TARV, devendo na sua suspeita ser priorizado o diagnóstico e tratamento das doenças oportunistas. Na maior parte dos casos, sua resolução é espontânea, envolvendo tratamento sintomático, não devendo a TARV ser interrompida, exceto em casos graves⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Na atualidade, existem inúmeras drogas empregadas para o tratamento da infecção pelo HIV. Essas medicações são classificadas em Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN); Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos (ITRNN); Inibidores de Protease (IP), Inibidores de fusão, Inibidores de Integrase, Inibidores de Correceptor^(40,41).

O uso de ARV representa também uma potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV. Um conjunto robusto de evidências forneceram fortes evidências de que o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV pode reduzir significativamente a transmissão sexual do HIV. Níveis baixos de carga viral sérica do HIV estão associados a menores concentrações do vírus nas secreções genitais. Assim, uma pessoa com HIV, sem nenhuma outra IST, seguindo o tratamento antirretroviral corretamente e com carga viral suprimida, tem poucas chances de transmitir o HIV pela via sexual. O uso do preservativo continua sendo recomendado como forma de cuidado adicional para evitar reinfecção pelo HIV e para prevenção de outras IST e hepatites^(40,41).

O controle do tratamento é realizado pela da contagem de CD4 e da carga viral e a viremia deve ser monitorada nos seis primeiros meses após o início do tratamento, aos 12 meses e depois anualmente se o paciente não apresentar doenças concomitantes ou gestação. A carga viral persistente é definida quando superior a 1000 cópias/ml após pelo menos seis meses do início ou novo regime de TARV e o sucesso terapêutico é estabelecido quando verificadas duas medidas consecutivas abaixo de 1000 cópias/ml. Na impossibilidade da realização da contagem de carga viral, recomenda-se a monitorização clínica e de células TCD4, que possibilita a identificação de indivíduos em maior risco para progressão da doença e óbito^(41,42).

3.2.7 Epidemiologia do vírus da imunodeficiência humana

3.2.7.1 Indicadores mundiais do HIV

Na atualidade, a epidemia global do HIV atingiu todos os países e quase todas as populações do mundo. A disseminação da doença tem sido particularmente alarmante em países com recursos limitados, todavia, continua a ameaçar outras populações, principalmente na Europa Oriental, na América Latina e no Caribe⁽³⁷⁾.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou para a existência de 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS e que 59% tiveram acesso ao tratamento, incluindo 80% das gestantes positivas. Foi também registrado o surgimento de 1,8 milhão de novas infecções e 35,4 milhões de mortes por causas relacionadas à AIDS desde o início da epidemia. Contudo, mesmo que expressivos, os indicadores de novas infecções quando comparados ao pico da infecção, ocorrido em 1996, revelam uma redução de 47%, assim como um decréscimo de 51% das mortes relacionadas à AIDS desde ápice em 20014. Ainda neste sentido, os dados globais da infecção apontam que entre os países com melhores índices de desenvolvimento tem sido observado o que é chamado de uma epidemia controlada, caracterizada por baixos indicadores de transmissão e presença de portadores do vírus apresentando boa qualidade de vida, situação que proporciona o retorno de suas atividades sociais cotidianas e a retomada ou formação de novas parcerias sexuais, com consequente exposição a transmissão do vírus ou aquisição de outras IST⁽³⁷⁾.

Quando realizada uma análise isolada da prevalência global do HIV, é observada uma certa estabilização ou mesmo aumento dos seus índices em alguns países, devido a maior sobrevivência de pessoas infectadas em consequência da ampliação do diagnóstico e acesso ao tratamento antirretroviral. Recentemente, entretanto, a OMS tem alertado para a observação dos níveis crescentes de resistência aos medicamentos antirretrovirais utilizados e o impacto que pode causar nos indicadores futuros da AIDS⁽³⁷⁾.

Na África a epidemia de AIDS causou um declínio dramático na expectativa de vida das pessoas, que só agora apresenta indicativos de estar se recuperando após o acesso aos antirretrovirais. Os países da África Subsaariana, juntamente com os do Caribe, têm as taxas nacionais mais altas de prevalência de HIV mundial e embora apenas aproximadamente 10% da população do mundo viva na África Subsaariana, a região abriga quase três quartos da população infectada pelo HIV⁽⁴⁰⁾. Neste local a infecção por HIV é epidêmica e generalizada, estando relacionada principalmente à transmissão heterossexual, registrando-se uma taxa geral de prevalência do HIV de 7% e indicadores superiores a 25% em alguns países, com as mulheres representando 50% da população adulta infectada e 56% das novas infecções na região. A vulnerabilidade feminina é particularmente evidente entre os adolescentes, onde a prevalência do HIV entre mulheres de 15 a 19 anos é cinco vezes maior que entre os homens da mesma idade, com grande parte da transmissão heterossexual ocorrendo entre parcerias estabelecidas⁽³⁷⁾.

Da população infectada pelo HIV na África Subsaariana, 25% estão na África do Sul e 13% na Nigéria, embora os dados recentes apontem que as maiores epidemias na África Subsaariana (África do Sul, Nigéria, Etiópia, Zâmbia e Zimbábue) se estabilizaram ou estão mostrando sinais de declínio. Profissionais do sexo e homens que fazem sexo com outros homens representam um grupo de alto risco nesta região. Indicadores da África Oriental e Austral também revelam que o número de novas infecções pelo HIV caiu de 1,1 milhão em 2010 para 790 mil em 2016, o que representa um declínio de 29%⁽³⁷⁾.

Depois da África Subsaariana, o Caribe tem a segunda maior taxa de prevalência de HIV no mundo. Em 2016, entre os dezesseis países da região caribenha 310.000 pessoas estão vivendo com HIV e a prevalência geral do vírus foi de 1,3%, sendo que o Haiti e as Bahamas continuam como os mais afetados, com uma prevalência nacional estimada de 2,1% no Haiti e 3,3% nas Bahamas⁽³⁷⁾.

Estima-se que 5,1 milhões de indivíduos infectados pelo HIV (14% do total global) vivem na Ásia e nas ilhas do Pacífico, que compreendem trinta países e 60% da população mundial. Com exceção da Tailândia, onde a prevalência do HIV é de 1,1%, os níveis nacionais de prevalência do vírus permanecem comparativamente baixos (menos de 1%) na maioria dos países. Em 2016, houve 270.000 novas infecções na região, um declínio de 13% em relação a 2010 e é vista uma variação significativa por país, com a epidemia envolvendo principalmente populações-chave de alto risco, embora esteja se expandindo de forma constante em populações de menor risco por meio da transmissão aos parceiros sexuais de populações-chave⁽³⁷⁾.

Na China, o governo estima que 880.000 pessoas estão infectados com o HIV, o que representa uma prevalência de aproximadamente 0,05% da população geral. Neste país a epidemia foi anteriormente impulsionada pela transmissão através do uso de drogas injetáveis. Na atualidade a transmissão heterossexual se tornou o modo predominante de transmissão do HIV, embora os HSH respondam por 12% das novas infecções estimadas pelo HIV, onde uma associação significativa também foi encontrada com uma prevalência crescente de Sífilis⁽³⁷⁾.

As estimativas para a Índia baseiam-se principalmente em dados de testes anônimos de clínicas públicas para atendimento pré-natal e para pacientes com outras infecções sexualmente transmissíveis e aproximadamente 85% da transmissão do HIV na Índia ocorre através do contato sexual. Barreiras ao controle da epidemia incluem a falta de aceitação social de preservativos e leis que tornam a homossexualidade ilegal e punível com prisão⁽³⁷⁾.

Até o final de 2016, haviam 2,1 milhões de infecções por HIV na Europa, incluindo a Rússia. A prevalência do HIV é em média neste continente de 0,9%, mas a epidemia do HIV em muitos países da Europa Oriental e da Ásia Central está crescendo, em contraste com outras partes do mundo sendo os indicadores do vírus nessa região fortemente impulsionados por pessoas que usam drogas injetáveis. O modo de transmissão predominante para novos diagnósticos difere por região. Na Europa Ocidental e Central, a transmissão sexual entre HSH foi a via mais comum, seguida pela transmissão heterossexual. Em contraste, na Europa Oriental, o contato heterossexual foi responsável pelos diagnósticos mais novos, seguidos pelo uso de drogas injetáveis⁽³⁷⁾.

Nos Estados Unidos da América em 2017, cerca de 1,2 milhão de pessoas estavam infectados pelo HIV e a prevalência nacional do vírus em adultos foi estimada em cerca de 0,5%. Neste país são observadas importantes diferenças regionais e estaduais. As taxas mais altas de infecção são encontradas nos Estados do Sul e na Califórnia. Há também variações acentuadas por raça e gênero. A taxa de novos diagnósticos de HIV em 2016 foi maior entre os homens do que entre as mulheres, assim como entre afro-americanos, que compõem 12% da população dos Estados Unidos e representam 44% dos novos diagnósticos de HIV e entre os hispânicos/latinos, que são 18% da população e representam 25% dos novos casos. Cerca de 70% das infecções recentes em 2016 ocorreram entre HSH, 24% entre heterossexuais e 6% entre pessoas que usam drogas injetáveis, excluindo neste grupo aqueles homens que apresentam contato sexual com outros homens⁽³⁷⁾.

Indicadores da América Latina revelam que a epidemia de AIDS se mantém estável com uma prevalência estimada de 0,6% (0,5 - 0,6%) e um número de pessoas vivendo com HIV estimado em 1,8 milhões (1,8 a 2,2 milhões)⁽³⁹⁾. Todavia, tem sido observado entre subgrupos populacionais específicos, como HSH, clientes de profissionais do sexo, usuários de drogas, indicadores mais elevados de soroprevalência do HIV⁽³⁷⁾.

3.2.7.2 Indicadores do HIV no Brasil

O Brasil tem enfrentado na atualidade uma epidemia estável do HIV e centralizada em alguns grupos de maior vulnerabilidade. De 1980 a 2017, foram identificados no país 882.810 casos de AIDS e uma média de 40 mil novos casos anualmente nos últimos cinco anos. A dimensão continental do Brasil implica em uma distribuição heterogênea do número de casos notificados por região do país e apesar de indicadores elevados, a análise das taxas de detecção de casos positivos aponta que seus indicadores vêm caindo gradativamente no Brasil nos últimos anos. De 2013 para 2014, a redução foi de 3,6%; de 2014 para 2015, de 4,2% e de 2015 para 2016, de 5,2%, com registros de uma maior concentração dos casos nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos e no sexo masculino, que responde por 52,9%⁽⁴²⁾.

Dados oficiais revelam que a prevalência do HIV na população em geral é de 0,4%, enquanto que a prevalência em populações vulneráveis como usuários de drogas, homens que fazem sexo com homens, mulheres profissionais do sexo tem sido estimada em 5,9%,

10,5%, e 4,9%, respectivamente⁽⁴⁰⁾. No ano de 2016, foram notificados 37.884 casos de infecção pelo HIV, sendo 3.912 (10,3%) casos na Região Norte, 7.693 (20,3%) casos na Região Nordeste, 15.759 (41,6%) na Região Sudeste, 7.688 (20,3%) na Região Sul e 2.832 (7,5%) na Região Centro-Oeste⁽⁴²⁾.

A avaliação entre as unidades da federação (UF) referente às taxas de detecção de AIDS mostram que os estados de Roraima e Rio Grande do Sul apresentaram as maiores taxas, com valores de 33,4 e 31,8 casos/100 mil habitantes, respectivamente. Entre as capitais, apenas Palmas, Brasília e Rio Branco revelam valores inferiores a taxa nacional, 16,8, 15,4 e 10,9 casos/100 mil habitantes, respectivamente. Porto Alegre apresentou taxa de 65,9 casos/100 mil habitantes, em 2016, valor superior ao dobro da taxa do Rio Grande do Sul e 3,6 vezes maior que a taxa do Brasil⁽⁴²⁾.

A distribuição dos casos positivos segundo o sexo, revela que a taxa de detecção de AIDS em homens nos últimos dez anos tem apresentado uma tendência de crescimento. Em 2006, a taxa foi de 24,1 casos/100 mil habitantes, a qual passou para 25,8 em 2016, representando um aumento de 7,1%. Entre as mulheres, nota-se tendência de queda dessa taxa nos últimos dez anos, que passou de 15,9 casos/100 mil habitantes, em 2006, para 11,6 em 2016. Sendo observada uma razão de sexos em 2016 de 22 casos de AIDS em homens para cada 10 casos em mulheres⁽⁴²⁾.

A taxa de detecção do vírus vem aumentando na Bahia nos últimos anos: era de quatro casos a cada 100.000 habitantes em 2014, subiu para 4,5 em 2015 e atingiu 4,9 em 2016. O número é quase duas vezes maior que o registrado no país em 2016, que é 2,6 casos a cada 100.000 habitantes' com uma tendência de queda de casos em mulheres e aumento em homens. Em 2016, foram 22 casos de AIDS em homens para cada 10 casos em mulheres. A taxa de detecção quase triplicou entre os homens de 15 a 19 anos, passando de 2,4 casos por 100 mil habitantes, em 2006, para 6,7 casos em 2016. De 2007 até junho de 2017, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde, 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 30.297 (15,6%) na Região Nordeste⁽⁴²⁾. Os municípios de Salvador, Feira de Santana e Juazeiro são os que mais registraram novos casos de AIDS em 2017, acometendo mais homens do que mulheres, com o predomínio da via sexual de transmissão⁽⁴²⁾. Estudo de soroprevalência em uma amostra representativa da população determinou uma taxa de 0,5% na capital baiana⁽⁸⁾.

3.3 Vírus Linfotrópico de Célula T Humana

3.3.1 Breve histórico do HTLV

Os Vírus Linfotrópicos de Célula T Humana tipo 1 e tipo 2 foram os primeiros retrovírus identificados em humanos, em 1980 e 1982 respectivamente, já que até a sua identificação só haviam relatos de retrovírus infectando animais. O HTLV foi identificado em todos os continentes e o registro de seus achados em diversas populações de áreas remotas do mundo, indica a perspectiva de que a infecção exista entre humanos há milhares de anos. A origem dos vírus é ainda controversa e estudos da heterogeneidade molecular entre os isolados virais de várias regiões apontam que o HTLV teria emergido do contato entre humanos e primatas não humanos infectados no continente africano, sugerindo a possibilidade de transmissão zoonótica e sido levado para as ilhas do Caribe pelo tráfico de escravos, e para o Japão pela tripulação africana dos navios portugueses nos séculos XVI e XVII^(10,43).

Novos tipos de HTLV (HTLV-3 e HTLV-4) foram identificados mais recentemente em populações de Camarões que apresentam contato com primatas não humanos, não havendo relatos de transmissão ou desenvolvimento de doenças por eles até o momento⁽⁴³⁾.

3.3.2 Agente etiológico do HTLV

O Vírus Linfotrópico Humano apresenta uma estrutura morfológica esférica, mede cerca de 110-140 nm de diâmetro e infecta preferentemente células T periféricas. O HTLV-1 possui tropismo pelos linfócitos TCD4+ de memória e linfócitos TCD8+ e, em contraste, o tipo 2 é encontrado predominantemente em células CD8+. A estrutura externa do vírus é coberta por espículas e composta por um envelope formado por uma camada lipídica que possui duas subunidades protéicas, as glicoproteínas de superfície (gp46) e transmembranas (gp21). Apresenta um core central denso (80 a 100nm), o qual constitui o núcleo capsídeo e contém duas cópias idênticas do RNA viral associado ao Complexo Ceplicase e Protease, envolvendo as proteínas P15, P24 e P19, proteínas da matriz, do capsídeo e do núcleo capsídeo, respectivamente. O Complexo Replicase é composto pelas enzimas Transcriptase Reversa, RNA e Integrase⁽¹⁸⁾.

O seu genoma é constituído por quatro genes, gag, env e pol, codificadores de proteínas do vírus e apresenta uma região denominada de X, codificadora das proteínas regulatórias não

estruturais, Tax e Rex. Na forma proviral, o genoma viral é rodeado por duas sequências terminais longas repetidas denominadas “Long Terminal Repeats” (LTR), que controlam a integração e a expressão proviral, não se detectando partículas virais livres do HTLV 1 ou 2 no plasma ou fluidos biológicos dos infectados⁽¹⁸⁾.

O HTLV tipo 1 e 2 apresentam uma similaridade de 65% da sequência de nucleotídeos, apesar de seu genoma não possuir uma variabilidade genética muito grande. As variações, existentes permitem classificar o vírus em quatro diferentes subtipos (A-D): Cosmopolita, o mais disseminado, o Japonês, o Transcontinental e o da África do Norte e do Leste. O HTLV-2 por sua vez é dividido em quatro subtipos: a, b, c e d, não existindo na atualidade evidências de que patologias particulares possam estar associadas aos diversos subtipos⁽¹⁸⁾.

3.3.3 Diagnóstico do HTLV

O diagnóstico da infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano apresenta como desafio não apenas a capacidade de detectá-lo como a competência de diferenciar os dois tipos. O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV está baseado na detecção de anticorpos específicos contra o vírus e são divididos em testes de triagem e os de confirmação. Os ensaios de triagem detectam anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2 e possuem um valor preditivo positivo baixo, sendo necessária a confirmação do resultado por meio dos ensaios confirmatórios, que detêm maior especificidade e que podem também discriminar a presença de anticorpos específicos contra o HTLV-1 e HTLV-2⁽¹⁸⁾.

O teste mais utilizado na triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático, que é simples, rápido, possui boa sensibilidade e pode ser usado em grande escala. Todavia esse exame é incapaz de diferenciar a infecção pelo tipo 1 ou 2, em virtude da significativa homologia observada nas proteínas do vírus. Um outro ensaio empregado na triagem do HTLV é a reação de aglutinação, que se caracterizam pelas partículas sensibilizadas aglutinarem-se na presença de anticorpos anti-HTLV encontrados no soro ou plasma dos indivíduos infectados. Esses testes apresentam alta sensibilidade, são de fácil e rápida execução e não requerem equipamentos específicos. Entretanto, a semelhança do ensaio imunoenzimático, podem gerar resultados falso-positivos e não são capazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2^(18,44,45).

No tocante aos testes confirmatórios, não é estabelecido um teste padrão ouro para HTLV. Todos os ensaios apresentam limitações. Dentre eles aquele mais empregado é o teste de *Western Blot*. Entretanto, esse ensaio pode apresentar resultados indeterminados, que associado ao seu alto custo, dificulta o seu emprego mais amplo. Uma opção que se apresenta ao WB é a Imunofluorescência indireta (IFI), cuja sensibilidade e especificidade são altas, porém, a leitura depende da experiência de quem o executa, podendo produzir falsos resultados^(44,45).

Após infecção, o HTLV integra-se ao DNA da célula, sendo denominado como provirus e diferente do HIV, não apresenta viremia plasmática (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro). Devido a esta característica o método mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV é a detecção do DNA proviral, através da reação em cadeia de polimerase (PCR). E nesse sentido a PCR tem se tornado o método de referência para determinar o status de infecção e distinguir HTLV-1 de HTLV-2, tornando valiosa na caracterização de amostras não tipadas por sorologia, na resolução dos casos indeterminados nos testes de *Western Blot* e para a detecção da infecção durante o período compreendido entre a exposição e a soroconversão⁽⁴⁵⁾.

3.3.4 Aspectos clínicos do HTLV

A infecção pelo HTLV tem período de latência prolongado. O desenvolvimento da doença pode se iniciar, aproximadamente, 30 a 40 anos após a infecção e em torno de 95% dos indivíduos soropositivos para HTLV-1 permanecerão assintomáticos e se não reconhecidos poderão permanecer como reservatório do vírus e sustentar a cadeia de transmissão. As propriedades patogênicas do HTLV-1 e HTLV-2 conservam marcantes diferenças e distintas condições parecem influenciar na interação do vírus com seu hospedeiro e a forma como esta interação se desenvolve será o fator determinante para que se estabeleça a condição de indivíduo portador assintomático ou que apresente doença manifesta⁽⁴⁶⁾. Embora os mecanismos pelos quais um portador assintomático do vírus venha evoluir para doença ainda não sejam conhecidos com exatidão, tem sido observado que pacientes com doença neurológica exibem uma carga proviral maior do que os portadores assintomáticos e acredita-se que a carga proviral é determinada por alelos contidos no sistema HLA, inferindo-se deste modo, que determinantes genéticos possam estar associados à transição do quadro assintomático para doença^(47,48).

Registros na literatura descrevem amplas demonstrações que implicam HTLV-1 ao desenvolvimento de diversas enfermidades clínicas, embora para o HTLV-2 esta relação ainda se revele pouco menos consistente^(48,49). Um percentual de aproximadamente de 5% dos portadores desenvolvem manifestações clínicas graves e com prognóstico reservado como a Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), paraparesia espástica tropical-mielopatia associada ao HTLV-1 (TSP/HAM). Outras patologias também têm sido descritas em associação com a infecção pelo HTLV-1, como uveíte, dermatite infectiva, artrites, síndrome de Sjogren, tireoiditis, artropatias, polimiositis, e algumas infecções como estrongiloidíase, escabiose e tuberculose⁽⁴⁸⁾.

O HTLV-2 é considerado um vírus de menor virulência do que o HTLV-1 e embora inicialmente não tenha sido associado ao desenvolvimento de doenças de maneira clara, na atualidade alguns estudos têm relatado que a infecção por esse vírus está relacionada a distúrbios neurológicos e um aumento de doenças infecciosas e linfoproliferativas como a leucemia de células pilosas, a eritrodermatite, a polineuropatias e, em coinfetados com HIV, a infecções bacterianas e micoses fungoides⁽⁴⁹⁾.

3.3.5 Tratamento do HTLV

O tratamento não é indicado para indivíduos assintomáticos, apenas para aqueles que desenvolveram as doenças associadas ao vírus, e o manejo desses pacientes limita-se ao diagnóstico precoce de manifestações clínicas e à prevenção da transmissão a outros. Este último inclui evitar o aleitamento materno em áreas endêmicas, a triagem de doadores de sangue, bem como a promoção do sexo seguro e o desencorajamento do compartilhamento de agulhas⁽⁵⁰⁾.

Existem estudos limitados com emprego de terapia antirretroviral específica para a infecção pelo HTLV-1. A combinação do inibidor da Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeos (NRTI), Zidovudina, com o Interferon Alfa, tem sido usada com algum benefício em pacientes com a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto⁽⁵¹⁾.

Os dados sobre Lamivudina (3TC), outro NRTI, são misturados com alguns benefícios *in vitro* e *in vivo* observados, apesar de uma aparente ausência de atividade antiviral. Em um estudo, o 3TC inibiu o crescimento a longo prazo de células mononucleares do sangue

periférico infectadas pelo HTLV-I, apesar da falta de atividade antiviral em concentrações clinicamente relevantes⁽⁵²⁾.

3.3.6 Epidemiologia do vírus linfotrófico de célula T humana

3.3.6.1 Indicadores mundiais do HTLV

O HTLV-1 está presente nas diversas regiões geográficas do mundo, embora a sua verdadeira prevalência em muitas áreas populosas, não seja completamente conhecida devido à impossibilidade de aplicação de testagens sistemáticas, produzindo uma incerteza em torno de qualquer estimativa global de prevalência⁽⁵³⁾. Ainda assim, estima-se que existam entre 15 a 20 milhões de pessoas infectadas no mundo, sendo a maioria de portadores assintomáticos⁽⁵⁴⁾.

A sua distribuição apresenta características peculiares, como uma significativa variação espacial, onde áreas de maior concentração são contornadas por outras de prevalência bem baixas. Além de uma concentração em grupos étnicos ou em subpopulações de risco, um crescimento de seus indicadores com a idade e uma frequência mais importante entre as mulheres⁽⁵⁶⁾.

O HTLV-1 possui indicadores mais elevados no Japão, África, no Caribe, na América Central e América do Sul, o HTLV-2, por sua vez, concentra-se entre os grupos indígenas das Américas, estando presente também na África e entre usuários de drogas da América e Europa⁽⁵⁵⁾. Entre os países da América do Norte as prevalências observadas nos EUA e Canadá demonstram baixas taxas de infecção (0,01% a 0,39%), com predomínio entre emigrantes originários de áreas endêmicas, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo⁽⁵⁶⁾.

Na América Central, a região do Caribe se destaca como um dos locais de mais alta prevalência para o HTLV-1 em todo o mundo, sendo descritos índices médios de 5%⁽⁵⁵⁾. Os indicadores da África revelam importante variação nas suas taxas de prevalência e embora os dados levantados devam ser analisados com cautela em consequência da importante subnotificação, neste continente existem registros de regiões com indicadores endêmicos como na África Subsaariana, que apresentam taxas próximas a 5,5%⁽⁵⁷⁾.

A infecção pelo HTLV-1 tem sido também observada na Europa, embora a sua existência seja rara e está mais associada a grupos populacionais de risco, como usuário de drogas injetáveis e pessoas oriundas de regiões de alta prevalência. Estudos conduzidos entre gestantes na

Bélgica, França, Alemanha, Itália, Portugal, Espanha e Reino Unido determinaram taxas de prevalência que variaram de 0,7 por 10.000 na Alemanha a 11,5 por 10.000 na França⁽⁵⁴⁾.

A Ásia apresenta taxas de prevalência que variam de 0 a 37% e entre os diversos países do continente, o Japão se mostra como o país de mais altas taxas de prevalência de HTLV-1 com predomínio das regiões localizadas no Sudoeste, como Okinawa, Shikoku e Kyushu. Não são frequentes indicadores elevados na Coreia e China e os registros positivos nestes países estão normalmente relacionados com pessoas de ascendência ou de origem japonesa⁽⁵⁵⁾. No Vietnã foi encontrado um registro de prevalência de 60% em usuários de drogas injetáveis⁽⁵⁹⁾. As pesquisas de prevalência promovidas na Austrália e Oceania determinaram taxas de infecção de até 14% em comunidades nativas de Papua Nova Guiné e estudo realizado entre doadores de sangue revelou positividade em 0.18% das amostras analisadas^(54,58,59).

Na América do Sul, avaliações promovidas em diversas regiões têm demonstrado a presença do HTLV-I em todos os países, embora com a existência de diferentes indicadores de prevalência. Pesquisas desenvolvidas entre doadores de sangue na Argentina apontam indicadores de 0,6 a 1%, contrastando com taxas inferiores a 0.1% no Sul do país e registros provenientes de dados de bancos de sangue na Colômbia revelaram índices de 0,07%^(60,61).

3.3.6.2 Indicadores do HTLV no Brasil

Desde que foi isolado pela primeira vez no Brasil, a presença do HTLV tem sido amplamente demonstrada no país e a semelhança do panorama de distribuição mundial, possui uma significativa variação nas suas taxas de soroprevalência a depender da região geográfica e do grupo analisado. Os estudos epidemiológicos da infecção pelo HTLV se iniciaram em 1993, quando o Ministério da Saúde tornou obrigatória a triagem sorológica desse vírus em bancos de sangue e confirmam a presença do HTLV-1 e HTLV-2 em todo o país. Estima-se que cerca de 800.000 a 2,5 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus no Brasil, fato que torna o país com o maior número absoluto de casos em todo o mundo⁽⁶²⁾.

Estudo entre doadores de sangue em diversas cidades do Brasil determinou uma soroprevalência variável entre 0,08 (Manaus-Amazonas e Florianópolis-Santa Catarina) a 1,3% (Salvador-Bahia)⁽⁶³⁾. Pesquisas promovidas entre outros grupos populacionais apontaram resultados diversos como a conduzida entre emigrantes do Japão que descreveu uma prevalência de 6,8%⁽⁶⁴⁾. Em gestantes foram estabelecidas taxas de 0,66% no Rio de

Janeiro⁽⁶⁵⁾, 0,076% em Minas Gerais⁽⁶⁶⁾ e de 0,3% no Estado do Pará⁽⁶⁷⁾ e entre homens que fazem sexo com outros homens na cidade de Campinas/São Paulo foi determinada uma taxa de 1,5%⁽⁶⁸⁾.

No Estado da Bahia o HTLV se mostra presente de forma importante. Pesquisa em amostra significativa da população geral de Salvador estimou uma soroprevalência da infecção pelo HTLV-1 de 1,8%⁽⁹⁾, dado que consolida a cidade como local de mais elevada prevalência de infecção pelo HTLV do país. Outros estudos, em subgrupos populacionais nesta mesma cidade, determinaram soroprevalências de 35,2% entre usuários de drogas injetáveis⁽⁶⁹⁾, 2,48% entre pacientes em hemodiálise⁽⁷⁰⁾, 0,84%⁷¹ e 0,88⁽⁷²⁾ em grupos de gestantes e 1,96% em população assistida pelo Programa Saúde da Família (PSF)⁽⁷³⁾.

3.3.7 Transmissão do HTLV

O HTLV é transmitido pela via vertical, principalmente por amamentação, embora a rota transplacentária seja também lembrada como possível, por relações sexuais na presença de linfócitos infectados no sêmen e na secreção vaginal e pela via parenteral, através de transfusão de produtos celulares infectados e do compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas⁽¹⁸⁾.

A infecção por via vertical tem sido relacionada à carga proviral da mãe, altos títulos de anticorpos e amamentação prolongada⁽⁷²⁾ e neste contexto, o congelamento e descongelamento do leite materno mostrou-se uma maneira eficaz de reduzir a transmissão⁽⁷⁴⁾. A rota de transmissão vertical, por outra via que não por aleitamento materno, permanece ainda incerta e dados da literatura revelam que entre 2,5 a 5% dos filhos de mulheres infectadas serão soroconvertidos, mesmo na ausência de aleitamento materno⁽⁷⁵⁾. Pesquisas têm demonstrado que o provírus do HTLV-1 pode ser identificado no sangue do cordão umbilical e a infecção intrauterina foi demonstrada através da comprovação histopatológica de infecção placentária em gestantes portadoras do vírus e da identificação de sequências do vírus em células mononucleares fetais obtidas no sangue do cordão umbilical⁽⁷⁶⁾.

A transfusão de componentes celulares no sangue contaminado infectado é um meio comprovadamente eficiente de transmissão do HTLV e foi uma importante questão epidemiológica no passado, período onde ocorria com frequência a exposição a transfusão de sangue não testado⁽⁷⁷⁾. Ainda neste contexto, o compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas ocupa um significativo espaço entre as rotas de disseminação do HTLV^(78,79).

Também é observada descrição na literatura da existência de um risco potencial de transmissão após a exposição ocupacional ao sangue infectado ou secreções biológicas e referência ao possível risco de transmissão do HTLV através de órgãos transplantados⁽⁸⁰⁾.

A rota sexual de transmissão do HTLV está bem estabelecida e é o segundo modo mais comum de transmissão, encontrando na transmissão de homem para mulher a sua forma mais eficiente. Dados da literatura, descrevem que existe cerca de 60% de eficiência na transmissão sexual do homem para mulher e aproximadamente 4%, quando da mulher para o homem e que esta condição está relacionada à carga pró-viral⁽⁸¹⁾. O risco de transmissão também está associado com a duração da relação, sugerindo que o contato sexual repetido aumenta a probabilidade de transmissão viral⁽⁸²⁾. Ainda neste contexto, estudos revelam que a infecção pelo HTLV-1 é mais prevalente entre homens que se envolvem em relações sexuais com homens do que entre aqueles que se envolvem em relações sexuais com mulheres⁽⁸³⁾.

Existe relato na literatura da presença do HTLV nas secreções genitais de indivíduos infectados e que a sua transmissão sexual pode ser facilitada pelas IST que causam úlceras genitais, como a Sífilis, o Herpes Vírus tipo 2 e o Cancro. Da mesma forma, outras IST podem desencadear o recrutamento de células inflamatórias, aumentando, assim, o risco de aquisição e infecção pelo HTLV⁸⁴. O fluido seminal tem sido relatado como contribuinte para aumentar a transmissão e replicação de HTLV⁽⁸⁵⁾.

3.4 Sífilis

3.4.1 Breve histórico da Sífilis

A origem da Sífilis ainda hoje está envolvida por dúvidas e controvérsias⁽¹⁴⁾, produzindo frequentemente um embate entre a ciência e a narrativa folclórica que acompanha a doença treponêmica, se confundido a sua história em muitos momentos com a história da medicina e da própria humanidade, não respeitando barreiras geográficas, raciais, econômicas, sociais ou culturais⁽⁸⁶⁾.

Nenhuma outra enfermidade provocou tantas disputas em relação ao seu local de procedência e diversas teorias foram propostas para explicar seu surgimento, sendo a mais difundida a chamada Teoria Colombiana, que descreve a doença como sendo originária das Américas e que teria atingido a Europa através de tripulantes da esquadra de Cristóvão Colombo no

retorno de sua viagem ao Novo Mundo. Posteriormente a infecção teria se disseminado por quase todo continente europeu, facilitada pelas migrações desencadeadas pelas guerras e pelos movimentos das tropas, atingindo os diversos estratos da sociedade e transformando-se em uma pandemia grave e frequentemente fatal⁽⁸⁷⁾. Na atualidade as controvérsias a respeito do local do surgimento da Sífilis ainda permanecem presentes e estudos antropológicos a partir de material oriundos de esqueletos de habitantes da América e da Europa trazem resultados conflitantes, alguns reforçando a Teoria Colombiana outros a refutando^(86,88).

3.4.2 Agente etiológico

A associação entre o *Treponema pallidum*, seu agente etiológico, e a Sífilis foi observada pela primeira vez em 1905 por Schaudinn e Hoffman que demonstraram espiroquetas em amostra de fluidos de lesões produzidas pela Sífilis que apresentavam dificuldade para serem coradas com o emprego de técnicas usuais e que receberam o nome de pálido (em latim *pallidum*)⁽¹⁴⁾. Tratar-se de uma bactéria exclusiva do ser humano, gram-negativa, microaerófila, não cultivável, espiralada, móvel e que tem tropismo por diversos órgãos e tecidos. Apresenta sensibilidade ao meio externo e não sobrevive por muito tempo na ausência de seu hospedeiro natural⁽⁸⁹⁾.

Membro da ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae* e gênero *Treponema*, possui forma espiralada medindo cerca de cinco a vinte micrômetros (μm) de comprimento e apenas 0,1 a 0,2 μm de diâmetro. É protegido por um envelope externo de base protéica, não possuindo membrana celular. As suas dimensões e a pequena diferença de densidade entre o seu corpo e o envelope proteico, coloca o *T. pallidum* abaixo da resolução da microscopia de campo claro, aspecto que compromete a sua visualizado ao microscópio comum. Com o emprego do microscópio de campo escuro, todavia, mostra-se um organismo delicado em forma de saca-rolhas e que exhibe um movimento rotativo característico, com flexão e movimento de ida e volta. A motilidade e habilidade de aderir às células contribuem para a virulência desse patógeno, resultando em sua extrema capacidade de invasão rápida, fixação em superfícies celulares e penetração nas junções endoteliais e nos tecidos^(90,91).

3.4.3 Transmissão do *T. pallidum*

O *T. pallidum* penetra na pele através das superfícies cutâneas e mucosas, principalmente quando há soluções de continuidade no epitélio e os achados clínicos e a evolução da infecção

decorrem da imunidade celular e humoral do hospedeiro. A partir da terceira semana após a infecção é observado um progressivo crescimento da hipersensibilidade celular, levando a cura espontânea em 60% dos casos. Já o mecanismo humoral está presente desde a primeira semana, persistindo por toda a vida, embora não promova capacidade de proteção imunitária, significando que novas infecções poderão ocorrer havendo outras exposições ao patógeno^(90,91).

A forma predominante de transmissão do *T. pallidum* é através do contato sexual, responsável pela Sífilis adquirida. Sua efetividade está relacionada ao tempo de infecção, presença de lesões infectantes, contato íntimo e da espiroquetemia. O contágio maior ocorre nos estágios iniciais da infecção, sendo reduzido gradativamente a medida que ocorre a progressão da doença⁽⁹¹⁾. Pesquisas revelam que o *T. pallidum* pode ser transmitido pelo sexo oral, beijo ou por qualquer outro contato íntimo com a lesão infectada⁽⁹²⁾. A maioria das transmissões pela via sexual ocorrem devido à penetração do treponema através de pequenos ferimentos durante o coito e estima-se que entre 16 a 30% dos indivíduos que mantêm contato sexual desprotegido com uma pessoa infectada irão se infectar⁽⁹¹⁾.

Na atualidade, a possibilidade da transmissão do *T. pallidum* através de uso de sangue ou hemoderivados, embora tecnicamente possível, não se mostra eficaz na prática em decorrência do emprego de abrangentes avaliações sorológicas realizada entre doadores e pelo pouco tempo de sobrevivência da bactéria fora do organismo humano, especialmente em baixas temperaturas, como as usadas para a conservação das bolsas de sangue, tornando excepcional a transmissão da Sífilis nessa circunstância⁽⁹¹⁾.

A transmissão vertical (TV), responsável pela Sífilis congênita pode ser efetiva em qualquer momento da gestação, ocorrendo principalmente através da disseminação transplacentária e em menor frequência durante o parto, quando do contato do feto com lesões em atividade na mãe. O maior risco de TV ocorre quando a mãe se encontra na fase primária e secundária da infecção (7 a 100%), seguida das fases latente recente (40%) e terciária (10%)⁽⁹¹⁾. Outras vias de transmissão são descritas na literatura e, embora de escasso valor epidemiológico, apontam para existência de transmissão pelo compartilhamento de seringas⁽⁹³⁾, em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos⁽⁹⁴⁾ e através de tatuagens⁽⁹⁵⁾.

3.4.4 Manifestações clínicas da Sífilis

A Sífilis é uma infecção sistêmica, exclusiva do ser humano e quando não tratada precocemente pode evoluir para uma enfermidade crônica e sistêmica, com sequelas irreversíveis a longo prazo. Distingue-se por ser uma infecção de múltiplos estágios⁽³⁸⁾, apresentar achados clínicos diversos, podendo mimetizar outras doenças, tendo por esse motivo sido chamada no passado de “a grande imitadora”⁽⁹⁶⁾.

A evolução da doença não tratada apresenta estágios com aspectos imunológicos e histopatológicos próprios onde podem ser observadas manifestações clínicas e laboratoriais intensas e outros períodos de silêncio clínico⁽⁹¹⁾. Classicamente, os estágios evolutivos da Sífilis não tratada são classificados como Sífilis Recente, que engloba a Sífilis Primária, Secundária e Latente (cronologicamente dividida em Latente Recente até um ano após a exposição e Latente Tardia com mais de um ano de evolução) e Sífilis Tardia, caracterizada pelas manifestações da Sífilis Terciária. Na ausência de tratamento efetivo, 35% dos infectados permanecerão em estado de latência por tempo indefinido e os demais progredirão para a Sífilis Terciária^(91,97).

3.4.4.1 Sífilis Primária

No primeiro estágio da evolução, conhecido como Sífilis Primária ocorre inicialmente uma intensa resposta inflamatória no local da inoculação associado a um período de multiplicação e disseminação do *T. pallidum* na corrente sanguínea e vasos linfáticos. A porta de entrada localiza-se na região genital em 90% a 95% dos casos. Após um intervalo variável de dez a noventa dias (média de 21 dias), surge a lesão inicial, chamada de Cancro Duro ou Protossifiloma, no local da inoculação. Em 15 a 30% dos casos a lesão não é percebida ou pode se apresentar de forma atípica, simulando outras IST ulcerativas, como Herpes, Cancro Mole ou Úlceras Traumáticas⁽⁹⁶⁾. O Cancro Duro é extremamente contagioso e se caracteriza por ser uma úlcera indolor, com base rasa e limpa, avermelhada, bordas elevadas, endurecidas com discreta serosidade e que desaparece entre um a dois meses, comumente não deixando cicatriz. Frequentemente podem ser observados linfonodos aumentados de volume, indolores e localizados unilateralmente na região inguinal⁽⁹²⁾.

No grupo masculino a localização preferencial do Cancro é a região de suco bálano-prepucial, prepúcio e glande⁽⁹⁶⁾ e entre os homens que fazem sexo com outros homens, os locais mais

comuns de aparecimento da lesão são o ânus e o reto⁽⁹⁷⁾. Na mulher podem ocorrer lesões no interior do trato genital, paredes vaginais e colo uterino, impossibilitando muitas vezes de serem vistas, ou nas partes externas, principalmente em grandes e pequenos lábios, fúrcula e períneo⁽⁹⁸⁾. Quando não tratado, o Cancro persiste, em média, uma a seis semanas, desaparecendo espontaneamente após esse período⁽⁹¹⁾.

3.4.4.2 Sífilis secundária

As lesões da Sífilis secundária podem se manifestar na vigência do Cancro ou mais frequentemente após sua regressão, podendo ser confundida com outras doenças. No quadro clínico inicial dessa fase é observado o surgimento lesões de pele em forma de máculas com aspecto eritematoso (Roséola Sifilítica) que se caracterizam pelo aparecimento em episódios e aspecto simétrico em sua distribuição, lembrando muitas vezes um quadro alérgico ou viral que gradualmente evoluem para lesões papulosas^(91,92).

Nesta fase também são acometidas as superfícies mucosas, com o surgimento de lesões extremamente contagiosas principalmente na região genitoanal e que podem ser confundidas com verrugas genitais. A alopecia temporária do couro cabeludo em regiões temporais e occipital podem estar presentes e mais raramente, ocorre comprometimento dos supercílios, cílios, bigode e barba, além do envolvimento ungueal. Embora possíveis, a presença de lesões oftalmológicas, auditiva, musculoesquelético, renal, hepática, gástrica e cardiopulmonar, foram descritas na literatura⁽⁴⁰⁾ e mesmo na ausência de tratamento, as lesões cutâneas e as manifestações clínicas desaparecerão espontaneamente, instalando-se a Fase Latente da Sífilis⁽⁹⁹⁾.

3.4.4.3 Sífilis latente (recente e tardia)

A Sífilis Latente ou Assintomática é caracterizada pelo desaparecimento das manifestações clínicas e pela presença de reações sorológicas positivas. Se divide em Recente e Tardia. A Fase Latente Recente se estende do desaparecimento dos sintomas da fase secundária até o final do primeiro ano da doença e o quadro assintomático com mais de um ano de duração recebe o nome de Sífilis Latente Tardia⁽⁹⁹⁾.

3.4.4.4 *Sífilis Tardia ou Terciária*

Embora grave, é na atualidade um evento raro entre os infectados com resposta imunológica preservada. Aproximadamente um terço dos indivíduos em Fase Latente não tratada desenvolverá a Sífilis Terciária, permanecendo os outros dois terços latentes por toda a vida. As manifestações clínicas deste período, se presentes, geralmente não aparecerão até 20 a 40 anos após o início da infecção. As três principais apresentações clínicas da Sífilis Tardia são as manifestações cutâneas, as cardiovasculares e a neurosífilis⁽⁹⁹⁾.

Entre as manifestações cutâneas da Sífilis Tardia, são observadas as lesões nodulares, gomosas e envolvimento das mucosas. Essas lesões tendem a se agrupar, formando placas com aspecto circular e podem ser encontradas em qualquer parte do corpo, embora predominem na superfície extensora dos braços, dorso e face e podem simular a tubérculos cutânea, Leishmaniose, Esporotricose e tumores. Entre as lesões cardiovasculares, destacam-se a aortíte, a estenose coronária, a insuficiência da válvula aórtica e miocardite. Em período anterior a terapia com penicilina, a progressão para doença neurológica ocorria em quase 90% dos casos. Entre as manifestações neurológicas mais importantes, destacam-se a Meningite Sifilítica Aguda, que ocorre no primeiro ano após a infecção⁽⁹⁹⁾.

3.4.4.5 *Sífilis congênita*

A Sífilis Congênita (SC) é uma forma grave e potencialmente fatal da doença e importante causa de morbidade neonatal⁽⁹⁹⁾. Pode se desenvolver no contexto da existência de uma infecção preexistente a gravidez ou com a ocorrência da infecção durante a gestação e mostra-se como importante parâmetro para avaliação da qualidade de assistência materno-infantil, refletindo a sua existência, em uma falha do sistema de saúde e do processo educacional da população⁽¹⁰⁰⁾.

Embora possível, a contaminação do feto por contato com lesões infectadas na mãe durante o processo de parturição é rara e desprezível do ponto de vista epidemiológico. A transmissão transplacentária é a via primordial de TV da Sífilis Congênita e pode ser efetiva em qualquer momento da gestação. A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é 70% a 100% na Sífilis Primária, 40% na Latente Precoce e 10% na Latente Tardia. A infecção do feto está relacionada a resultados adversos como abortamento, prematuridade, morte fetal e neonatal, baixo peso, anomalias congênitas e outras sequelas tardias a exemplo de surdez, interferências

no desenvolvimento dentário, fissura perioral, danos em ossos longos e perfuração de septo nasal^(99,101).

3.4.5 Diagnóstico

Em decorrência das características do seu agente etiológico e por seus achados clínicos se mostrarem semelhantes a outros diversos processos infecciosos e não infecciosos, o diagnóstico da Sífilis se apresenta uma tarefa frequentemente complexa e desafiadora⁽⁹²⁾ e neste contexto, as avaliações diagnósticas empregadas para definição da infecção adquirem fundamental importância e são classificadas em métodos que evidenciam a presença do *T. pallidum* ou por testes sorológicos⁽¹⁰²⁾.

As técnicas que utilizam a identificação direta se mostram como relevantes instrumentos para o diagnóstico precoce, todavia são geralmente limitadas a centros especializados no diagnóstico e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis por dependerem da viabilidade do treponema, experiência do observador e das configurações laboratoriais, tornando o seu emprego raro na prática clínica e o fato do *T. pallidum* não ser cultivável, aliado a limitada possibilidade de emprego das demais técnicas, termina por colocar os métodos sorológicos como principal instrumento para o diagnóstico da Sífilis⁽¹⁰²⁾.

3.4.5.1 Técnicas de identificação direta

3.4.5.1.1 Microscopia de campo escuro

A pesquisa do *T. pallidum* por intermédio da Microscopia em Campo Escuro (MCE) é uma técnica de rápida execução e baixo custo, que permite o diagnóstico imediato da infecção em suas fases primária e secundária. Apresenta uma sensibilidade de 74 a 86% e uma especificidade de 77 a 100%. Esta técnica obriga, no entanto, à observação imediata da lâmina para não haver perda da mobilidade do treponema, e a presença de um microscopista experiente em consequência da impossibilidade de muitas vezes não se distinguir o *treponema pallidum* de outros treponemas saprófitos da área genital, motivo pelo qual é raramente utilizada⁽¹⁰³⁾.

3.4.5.1.2 Pesquisa direta com material corado

Trata-se de uma técnica de microscopia que emprega diversas substâncias como corantes. A mostra para esse exame deve ser coletada da mesma maneira que a amostra para o exame de Microscopia com Campo Escuro e coradas. Comparativamente possuem resultados inferiores à MCE e abrangem o método de Fontana-Tribondeau (impregnação pela prata), o método de Burri (tinta da china), o procedimento de coloração por Giensa e o método de Levaditi, que emprega a prata em cortes histológicos⁽¹⁰³⁾.

3.4.5.1.3 Imunofluorescência Direta

A Imunofluorescência Direta (*Direct Fluorescent Antibody Staining of Treponema Pallidum*, DFA-TP) se fundamenta na capacidade de detectar o antígeno e não requer a presença de treponemas vivos. Avalia a presença do treponema através da análise de fragmento de pele suspeita com colocação de anticorpo marcado. Trata-se de um exame de boa especificidade e alta sensibilidade que pode ser efetuado por técnicos menos especializados e não obriga à execução imediata do exame após a colheita. É, todavia uma técnica dispendiosa e que necessita a disponibilidade de um microscópio de fluorescência e assim como na microscopia de campo escuro, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de Sífilis⁽¹⁰³⁾.

3.4.5.1.4 Técnicas de Biologia Molecular

A PCR (Reação em Cadeia da Polimerase, em português) tem sido proposta para o diagnóstico de Sífilis Primária e Secundária. É um instrumento útil especialmente quando os anticorpos ainda são indetectáveis e apresenta sensibilidade de 79,8% e especificidade de 95,3%. Todavia a sua utilização é limitada, restrita aos laboratórios de pesquisa⁽¹⁰⁴⁾.

3.4.5.2 Testes sorológicos

Os testes sorológicos são considerados o centro do diagnóstico da Sífilis, devido a facilidade de suas execuções, custo e efetividade. São habitualmente divididos em Testes Treponêmicos e Testes Não Treponêmicos e as suas performances variam de acordo com o estágio de infecção⁽¹⁰⁸⁾. O primeiro teste sorológico para diagnosticar a Sífilis tornou-se disponível em 1906 através de Wassermann e colaboradores, com a utilização da Técnica de Fixação de Complemento permitindo desta forma o diagnóstico da Sífilis na ausência de manifestações

clínicas. Este teste se mostrou de padronização difícil abrindo espaço para que diversas técnicas de emprego mais fáceis fossem desenvolvidas ao longo do tempo, estando hoje em desuso⁽¹⁰⁵⁾.

3.4.5.3 Testes Não Treponêmicos

Os Testes Não Treponêmicos abrangem as técnicas de Fixação de Complemento e Reações de Macro ou Microfloculação. As Reações de Floculação substituíram os testes iniciais de Fixação de Complemento, têm uma boa sensibilidade e são fáceis de executar. Os testes que utilizam essa técnica identificam os anticorpos da classe IgM e IgG contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência da Sífilis e contra a Cardiolipina liberada pelos treponemas, podendo ser qualitativos ou quantitativos. Embora ambos utilizem o mesmo reagente, o Teste Não Treponêmico qualitativo fornece apenas a informação sobre a existência ou não de anticorpos na amostra testada, já o teste quantitativo permite estimar a quantidade dos anticorpos presentes, mediante a diluição seriada da amostra^(105,106).

Estes testes podem não positivar até sexta semana de infecção, atingindo o pico máximo após o sexto mês e, na ausência de tratamento correto, podem permanecer com titulações elevadas, por um período de até dois anos. Na vigência de tratamento adequado e em pessoas sem comprometimento do seu estado imunológico, os anticorpos se reduzem, tornando-se negativos nos seis primeiros meses. A não redução em até quatro vezes de títulos dentro de seis a 12 meses após a terapia, pode ser indicativo de falha do tratamento, embora, mesmo na vigência de tratamento, aproximadamente 20% dos casos possam evoluir com resultados reativos⁽¹⁰⁵⁾.

Existe na literatura a descrição de quatro tipos de Testes Não Treponêmicos que utilizam a metodologia de floculação. O VDRL (do inglês, *Venereal Disease Research Laboratory*) é um teste de floculação microscópica, baseado no uso de uma suspensão antigênica composta por uma solução alcoólica contendo Cardiolipina, Colesterol e Lecitina Purificada e que utiliza o soro inativado como amostra e que se positiva entre cinco a seis semanas após a infecção, ou 10 a 14 dias após o aparecimento do cancro duro. A sua sensibilidade está em torno de 93% e com sensibilidade variando em função da fase evolutiva da doença, 60% da Sífilis primária, 100% na fase secundária e 60% nas formas tardias. O RPR (do inglês, *Rapid Test Reagin*), oUSR (do inglês *Unheated Serum Reagin*) e o TRUST (do inglês *Toluidine Red Unheated Serum Test*) são modificações do VDRL para aumentar a estabilidade da suspensão antigênica e possibilitar a leitura do resultado a olho nú⁽¹⁰⁶⁾.

Os anticorpos, todavia, não são produzidos exclusivamente como resposta a infecção pelo *T. pallidum*, existindo outras condições que também levam à destruição celular, gerando resultados falso-positivos. Dessa forma, somente o teste não treponêmico não confirma a infecção pelo *T. pallidum* e, portanto, não define o diagnóstico de Sífilis. A escolha do teste não treponêmico a ser utilizado depende principalmente do tipo de amostra, fase evolutiva da infecção e dos equipamentos disponíveis⁽¹⁰⁶⁾.

Na realização dos Testes Não Treponêmicos, especialmente na Sífilis secundária, pode ocorrer resultados falso-negativos em decorrência do chamado Fenômeno Prozona, situação que decorre da relação desproporcional entre as quantidades de antígenos e anticorpos. Deste modo, é importante que ao se realizar qualquer teste qualitativo não treponêmico, a amostra sempre seja testada pura e na diluição 1:8. Testes falsos positivos podem ocorrer entre 2 a 5%, durante a gravidez, idade avançada, neoplasias, utilização de drogas, doenças autoimunes, viroses e tuberculose. Diante de um resultado positivo, não se pode afirmar se a infecção é presente ou passada e frequentemente a reatividade ocorre em baixas diluições (inferiores a 1:8)⁽¹⁰⁶⁾.

O teste quantitativo deve ser realizado nas amostras que forem reagentes no teste qualitativo e são empregados para o monitoramento da resposta ao tratamento. Como desvantagens, possuem baixa sensibilidade na Sífilis Primária e também na Sífilis Latente e Tardia, além de produzirem resultados falso-positivos, em situações de ocorrência de outras enfermidades que causam degeneração celular. Pode ser quantificado por meio de diluições em série do soro, plasma ou LCR para determinar o título de anticorpos presentes nas amostras que tiveram resultados reagentes^(105,106).

O acompanhamento pós-tratamento deve ser trimestral no primeiro ano e semestral no segundo, devendo ocorrer a negatificação e eventualmente a persistência de baixos títulos, situação que corresponde a chamada “Cicatriz Sorológica”, onde é observada a persistência de títulos de até 1:4 após dois anos, com provas treponêmicas positivas. A titulação é obtida por meio de diluições seriadas, e o resultado será o valor da última diluição que apresentar reatividade no teste. Assim sendo, no monitoramento da resposta ao tratamento, recomenda-se a utilização do mesmo teste inicial utilizado no diagnóstico, para que possa haver a correta comparação dos títulos obtidos e, se possível, que este tenha seu resultado interpretado pelo mesmo profissional que interpretou o primeiro⁽¹⁰²⁾.

3.4.5.4 Testes Treponêmicos

Os Testes Treponêmicos são os primeiros a apresentar resultado reagente após a infecção e utilizam Antígenos Treponêmicos ou Lisados de *T. pallidum* para detectar anticorpos específicos contra componentes celulares dos treponemas. São extremamente úteis nos casos em que os Testes Não Treponêmicos apresentam pouca sensibilidade, como, por exemplo, na Sífilis Tardia e em aproximadamente 85% dos casos, permanecem reagentes durante toda a vida, independentemente de tratamento, não se mostrando por isso úteis para o monitoramento da resposta à terapia e não podem ser usados para distinguir Sífilis ativa de infecção passada. Aproximadamente 1% da população apresenta resultados falso-positivos para os testes treponêmicos^(105,106).

Entre os Testes Treponêmicos disponíveis para o diagnóstico da Sífilis são descritos o Teste de Anticorpo Treponêmico Fluorescente com Absorção, FTA-Abs, o Ensaio Imunossorvente Ligado à Enzima, ELISA, o Teste Imunológico com Revelação Quimioluminescente, os testes de Aglutinação e os chamados Testes Rápidos Treponêmicos^(102,105).

Os exames imunoenzimáticas e as suas técnicas correlatas, como o EIA e o CMIA, que utilizam antígenos recombinantes derivados do *T. pallidum*, foram desenvolvidos como o objetivo inicial de substituir o FTA-abs e MHA-TP como testes confirmatórios, possuindo uma melhor sensibilidade e especificidade que os mesmos⁽¹⁰⁵⁾.

3.4.6 Tratamento da Sífilis

Diversas tentativas de terapêutica foram realizadas ao longo do tempo no combate à Sífilis. A utilização de mercúrio e posteriormente os compostos de bismuto, tratamentos com metais pesados e inoculação de malária foram propostos por vários anos. Porém apenas em 1943, os primeiros casos de Sífilis foram tratados com sucesso através da utilização de Penicilina, tornando as demais formas de tratamentos obsoletas e dando início a um esquema terapêutico que perdura desde então e que possibilitou uma verdadeira revolução na história natural da enfermidade⁽¹⁰⁷⁾.

A Penicilina G é considerada a droga de escolha para o tratamento de indivíduos infectados pelo *T. pallidum*, sendo observada, todavia, uma grande variação na preparação utilizada, dose e tempo do que estão relacionados a fase evolutiva da infecção. A administração por via

oral não é utilizada em consequência da reduzida biodisponibilidade e níveis plasmáticos insuficiente⁽¹⁰⁸⁾.

As existências de outras substâncias na terapia da Sífilis adquirida esbarram quase que invariavelmente na resistência desenvolvida contra elas pelo *T. pallidum* e pelos efeitos tóxicos produzidos, limitando seu emprego na gravidez. A Penicilina é considerada a única droga eficaz no tratamento de mulheres grávidas, e tentativas de reduzir a sensibilidade dos pacientes a esta droga tem sido empregada na existência de processos alérgicos que envolvem seu uso através da dessensibilização com a Penicilina V oral⁽¹⁰⁹⁾.

O tratamento da Sífilis na gestação requer seguimento sorológico quantitativo mensal, devendo a grávida ser novamente tratada caso não ocorra resposta ou se houver aumento de pelo menos duas diluições na titulação. As gestantes com história comprovada de alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e na impossibilidade, deve ser administrada a eritromicina na forma de estearato, mas o feto será considerado não tratado e devendo ser notificado como caso de Sífilis congênita^(94,115).

Novas medicações foram agregadas ao arsenal terapêutico contra a Sífilis e têm sido alternativas à Penicilina para o tratamento da Sífilis com resultados efetivos. São exemplos delas a Azitromicina, os Macrolídeos e as Cefalosporinas de amplo espectro, como a Ceftriaxone. Todavia a penicilina ainda se mostra como a alternativa mais aceita, quer por produzir pouca resistência, seu baixo custo, bem como sua alta eficácia^(91,108,109).

A reação descrita por Jarish e Herxheimer pode ocorrer, em aproximadamente entre 30 a 50% dos pacientes, entre quatro e 12 horas após iniciado o tratamento de pacientes com penicilina em todos os estágios da Sífilis e está relacionada a antígenos lipoprotéicos da parede do *T. pallidum* liberados após a morte dos treponemas. Consiste na presença de febre, artralgias, cefaléia, calafrios, mialgias e exacerbação das lesões associadas a leucitose com linfopenia. Dados da literatura revelam a ocorrência de situação análoga também com o emprego, de eritromicina, amoxicilina, tetraciclina e quinolonas. O quadro desaparece em período de seis a doze horas, sendo normalmente necessário apenas o tratamento sintomático com analgésicos e antitérmicos. Durante a gravidez sua ocorrência pode estar relacionada e óbito fetal e prematuridade⁽⁹⁹⁾.

3.4.7 Epidemiologia da Sífilis

3.4.7.1 Indicadores mundiais

Dados da Organização Mundial da Saúde descreve a existência de aproximadamente 18 milhões de indivíduos infectados pelo *T. pallidum* no mundo, reforçando que a Sífilis ainda permanece como uma doença de importante prevalência em paralelo às epidemias da Síndrome da Imunodeficiência Humana e do uso de drogas ilícitas. Seus indicadores mundiais são influenciados por uma série complexa de variáveis, comprometendo a determinação das suas taxas, situação que reflete principalmente o precário controle do sistema de notificação e fragilidades na disponibilidade de diagnóstico entre a maioria dos países com condições econômicas desfavorecidas⁽¹¹⁰⁾.

O *T. pallidum* está presente mais com mais frequência nas regiões metropolitanas, apresentando uma prevalência variável dentro de uma mesma região e entre subgrupos populacionais, resultado da interação de aspectos sociais, econômicos, condições higiênicas precárias, comportamento sexual de risco e diferenças nos acessos ao diagnóstico e tratamentos apropriados^(91,110).

Embora os números reais de incidência e prevalência da Sífilis permaneçam muitas vezes cercados de incertezas, dados recentes da literatura revelam que seus indicadores, ainda que em patamares elevados, vêm sendo reduzidos globalmente nos últimos anos e que grandes diferenças nas suas taxas persistem entre as diversas regiões do mundo, especialmente em alguns grupos populacionais de diversos países⁽¹¹⁰⁾. Um estudo recentemente publicado e que produziu análises da prevalência de Sífilis em 154 países ao longo de quatro décadas, determinou que a prevalência tem diminuído nas últimas três décadas em vários pontos percentuais em todas as regiões do mundo. Esta pesquisa foi conduzida usando dados do período entre 1990 a 2016 e determinou uma prevalência média global não ponderada de 1,61% (IC 95%, 1,51-1,71) e que quando ponderada pelo tamanho da população da região foi de 1,11% (IC 95%, de 95% 99–1,22). A análise da prevalência regional variou amplamente, de 0,12% na Europa para 3,04% na África, não diferindo entre homens e mulheres e embora tenham sido observadas diferenças nas taxas de declínio, esta mudança se manteve consistente em todas as regiões, sugerindo um fenômeno global. Não ficando claro, todavia, se as reduções observadas refletem quedas na incidência e ou menor duração da infecção ativa⁽¹¹¹⁾.

Ainda que a evidência para os declínios no nível regional seja forte, isso pode não necessariamente refletir declínios de prevalência em países específicos ou mesmo entre subpopulações específicas. É possível também, que as reduções na população em geral possam representar mudanças ocorridas em redes sexuais específicas, como em redes comerciais de sexo heterossexual, enquanto a prevalência pode estar aumentando em outras redes sexuais, como por exemplo entre homens que fazem sexo com outros homens, os usuários de drogas e reclusos do sistema prisional, onde dados de vigilância indicam que a prevalência de Sífilis se mantém elevada⁽¹¹¹⁾.

Algumas teorias têm sido propostas para explicar o arrefecimento dos indicadores observados e se sua ocorrência se deve a uma resposta à infecção pelo HIV, incluindo intervenções de prevenção primária, modificação no comportamento de risco sexual e rompimento das redes sexuais em consequência do efeito da mortalidade pela AIDS⁽¹¹²⁾.

Também neste sentido, a análise dos resultados produzidos a partir do estudo promovido pela Organização Mundial da Saúde para estimar a prevalência global e regional e a incidência de Clamídia, Gonorreia, Tricomoníase e Sífilis e que foi baseado em dados de prevalência do período de 2005 até 2012, igualmente sugere para Sífilis uma diminuições ao longo do tempo, com uma prevalência global entre as mulheres de 15 a 49 anos de 0,5% (0,4 a 0,6%), uma variação regional de 0,2% a 1,8% e entre homens indicadores globais de 0,48% (0,3-0,7%), com valores regionais variando de 0,2% a 1,8%. Sendo também observada uma prevalência de Sífilis mais alta na Região Africana⁽¹¹³⁾.

3.4.7.2 Indicadores no Brasil

No território brasileiro os registros oficiais são muitas vezes precários e nem sempre representam à situação epidemiológica real. Todavia, nos últimos cinco anos, tem sido registrado um aumento constante do número de Sífilis em gestantes e também da sua forma congênita e adquirida no país. Estes dados, segundo fontes oficiais, podem ser atribuídos a melhoria do sistema de informação, aumento da cobertura de testagem, em consequencia da ampliação do emprego de testes rápidos, pela redução do uso de preservativos, resistência dos profissionais de saúde à administração da penicilina na atenção básica e pelo desabastecimento mundial da Penicilina observado em período recente⁽¹¹⁴⁾.

Em 2016 foram notificados no país 87.593 casos de Sífilis Adquirida, 37.436 casos de Sífilis em Gestantes e 20.474 casos de Sífilis Congênita, com uma maior proporção dos casos notificados na Região Sudeste. A elevação da taxa de incidência de Sífilis Congênita e as taxas de detecção de Sífilis em Gestante por mil nascidos vivos aumentaram cerca de três vezes no período de 2010 e 2016, passando de 2,4 para 6,8 e de 3,5 para 12,4 casos por mil nascidos vivos, respectivamente⁽¹¹⁴⁾.

Para a Sífilis Adquirida foi detectado um aumento de 2,0 casos por 100 mil habitantes em 2010 para 42,5 casos por 100 mil habitantes em 2016. Do total dos registros, 59,2% ocorreram na Região Sudeste, 21,2% no Sul, 10,4% no Nordeste, 5,3% no Centro-Oeste e 3,9% no Norte. Embora, como já foi dito, essa informação precise ser analisada com cautela em decorrência de ser ainda recente a implementação da notificação do agravo e os números observados podem não refletir com fidelidade a situação da Sífilis Adquirida no país⁽¹¹⁴⁾.

Em relação aos estados, em 2016, a taxa de detecção mais elevada da Sífilis Adquirida foi observada no Rio Grande do Sul (93,7 casos/100 mil habitantes) e a mais baixa na Paraíba (4,4 casos/100 mil habitantes). Além do Rio Grande do Sul, oito estados apresentaram taxas de detecção superiores à taxa média nacional: Espírito Santo (82,5 casos/100 mil habitantes), Santa Catarina (77,8 casos/100 mil habitantes), São Paulo (67,4 casos/100 mil habitantes), Mato Grosso do Sul (51,9 casos/100 mil habitantes), Roraima (48,4 casos/100 mil habitantes), Paraná (46,7 casos/100 mil habitantes), Distrito Federal (43,9 casos/100 mil habitantes) e Tocantins (43,7 casos/100 mil habitantes). No tocante às capitais, Florianópolis e Vitória são as que apresentam taxas de detecção mais elevadas: 244,5 e 190,0 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Além dessas, Belo Horizonte, São Paulo e Porto Alegre também mostram taxas acima de 100 casos por 100 mil habitantes⁽¹¹⁴⁾.

A maior parte das notificações de Sífilis Adquirida ocorreu em indivíduos entre 20 e 29 anos (34,1%), seguidos daqueles na faixa entre 30 e 39 anos de idade (22,1%). As notificações de indivíduos nas faixas de 13 a 19 anos e 20 a 29 anos vêm apresentando tendência de aumento desde 2010 e entre 2010 e 2016, o incremento no percentual da faixa etária de 13 a 19 anos foi de 39,9% e na faixa etária de 20 a 29 anos foi de 13,8%⁽¹¹⁴⁾.

A informação sobre escolaridade revelou que 16,7% dos indivíduos com testes positivos possuíam ensino médio completo e 21,3%, ensino fundamental incompleto. Já no quesito relativo a distribuição dos casos notificados referente a raça/cor em 2016, a maior parte das

peças notificadas eram brancas (38,5%), seguidas de 33,1% de peças pardas e 9,3% de peças negras⁽¹¹⁴⁾.

Dados sobre estudos da prevalência de Sífilis no Brasil mostraram amplas variações na dependência da população avaliada. Pesquisa realizada em mulheres acompanhadas pelo Programa de Saúde da Família na Cidade de Vitória, capital do Espírito Santo no ano de 2006 determinou uma soroprevalência de 1,2%⁽¹¹⁵⁾; entre peças privadas de liberdade na Região Centro-Oeste do Brasil evidenciou indicadores de 10,5%⁽¹¹⁶⁾; em mulheres residentes na zona rural do Nordeste do Brasil foi observada uma taxa de 0,2%⁽¹¹⁷⁾; entre doadores de sangue no Estado de Santa Catarina foi registrada taxa de 0,14%⁽¹¹⁸⁾ e em recrutas das forças armadas no Brasil de 0,53%⁽¹¹⁹⁾. Estudos conduzidos entre gestantes determinaram taxas de 1,02% em uma coorte nacional de base hospitalar⁽¹²⁰⁾. Na Cidade de Salvador ainda neste grupo populacional foram determinadas taxas de 0,51% entre parturientes atendidas em uma maternidade de referência para alto risco em 2013⁽¹²¹⁾ e de 9,5% entre gestantes com testes positivos para HIV, em um serviço especializado para tratamento de IST⁽¹²²⁾.

4 COINFEÇÃO ENTRE OS RETROVÍRUS HUMANOS E A SÍFILIS

A Sífilis tem sido um desafio persistente para a saúde pública, principalmente no contexto da pandemia de HIV⁽¹⁸⁾. Relatos da literatura revelam que surtos da Sífilis têm sido correlacionados a taxas de coinfeção com HIV e que a associação entre o Retrovírus Humanos e a Sífilis apresenta uma ação sinérgica, caracterizada tanto pela elevação da transmissibilidade dos primeiros^(4,5,8), em consequência das úlceras e às inflamações produzidas pelo *T. pallidum*^(4,84,85), assim como pela alteração do curso clínico da Sífilis, com o surgimento de formas atípicas da doença, aumento da probabilidade de recidivas e confusão no diagnóstico provocado pelos retrovírus que acometem os humanos^(6,7,123-126). Ainda neste contexto, dados da literatura revelam que o emprego de terapia apropriada para as IST em pacientes infectados pelo HIV reduz a presença de carga viral do HIV em secreções genitais e consequentemente sua infectividade e que a condição de existência da Sífilis em atividade ou o seu relato no passado está associada a maior risco para infecção pelo HIV e que este risco se apresenta mais elevado ao longo do tempo de exposições, representando desta forma um sinalizador da possível presença do HIV^(85,124). Igualmente está documentado que o diagnóstico e tratamento adequado, além de reduzir a chance de transmissão de Sífilis também reduz a chance de transmissão do HIV^(85,123,125).

A soroprevalência da infecção conjunta entre o *T. pallidum* e o HIV possui uma ampla variação a depender da população analisada⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾ e revelam taxas elevadas em grupos com comportamento de riscos, como em homens que fazem sexo com outros homens, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo⁽¹²⁹⁻¹³²⁾.

Ainda neste sentido, os dados relativos à infecção conjunta entre a Sífilis e o HTLV têm sido reportados na literatura e revelam um padrão de ampla variação a depender da região, e grupo populacional estudado^(78,134-136). É conhecido que o HTLV também provoca uma alteração variável do estado imune das pessoas infectadas e que este fato pode levar a uma modificação na evolução clínica de outras infecções associadas^(137,138) e que o processo evolutivo da Sífilis pode ser modificado pelo comprometimento do estado imunológico dos infectados quando associado a infecção pelo HTLV-I⁽⁷⁾.

5 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa faz parte do Projeto Bahia Azul que teve como objetivo avaliar o impacto sobre a saúde da população resultante da implantação de um conjunto extenso de intervenções centradas na qualificação do esgotamento sanitário, ampliação da rede de abastecimento de água e melhoria do sistema de coleta de lixo na Cidade de Salvador (Programa Bahia Azul).

O Projeto Bahia Azul foi adaptado e utilizado na Cidade de Salvador, a partir de maio de 1998 a julho de 2000, para avaliar a saúde da população em relação a diversos agentes infecciosos e a condições de vida. Neste estudo foi adotada uma estratégia de monitoramento através da delimitação e seleção de espaços denominados de áreas sentinelas, que têm como propriedade principal possuir diferenças entre si de modo a representar as características de uma determinada situação, problema ou a identificação de necessidades sociais, particularmente de saúde permitindo uma maior aproximação com a realidade de espaços sociais complexos. Cada área sentinela foi constituída por duas ou mais setores censitários próximos, com níveis semelhantes de renda e cobertura de saneamento básico e que refletiam uma ampla gama de condições de vida. Um recenseamento foi realizado nas áreas sentinelas e selecionou um número estimado de 6.8749 habitantes, dos quais 3.451 foram inquiridos, de acordo com uma amostragem aleatória simples.

Informações sobre saneamento básico e densidade populacional foram fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e dados sobre saneamento da área de residência, sexo, idade, renda e escolaridade foram coletados através de aplicação de um questionário. As informações sobre as crianças, adolescentes e pessoas legalmente incapazes foram obtidas através do seu responsável legal e os dados foram guardados no Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Após obter consentimento assinado, 10 ml de sangue foram colhidos de cada indivíduo, utilizando uma solução de sal dissódico etileno diamino acético (EDTA) como anticoagulante. Para os tutelados, o sangue foi coletado após a assinatura o consentimento do responsável legal, utilizando-se de equipamento apropriado para a idade da criança. O plasma foi separado por centrifugação, e ambas as células sanguíneas e o plasma foram armazenados a -20° C. A soroprevalência do *Treponema pallidum*, HIV e HTLV foram estimadas retrospectivamente, de forma anônima, e desvinculadas e no atual estudo foram utilizadas

amostras a partir dos soros armazenados da pesquisa principal na Fundação Oswaldo Cruz, Salvador/Bahia (FIOCRUZ).

5.1 Métodos Laboratoriais

Os soros foram testados inicialmente com a utilização de um Teste Não Treponêmico (VDRL - Veneral Disease Research Laboratorial, Laborclin, Paraná, Brasil) e posteriormente foi empregado, nas amostras que se revelarem positivas, um Teste Treponêmico confirmatório (FTA-Abs, Fluorescence Treponema pallidum Absorption Test, FTA, Hoechst / Behring, Alemanha). As avaliações para HIV e HTLV foram determinadas com emprego de anticorpos anti-HIV e anti-HTLV por ELISA (EIA Ortho Diagnostics, Rochester, E.U.A.) e confirmados por Imunofluorescência (Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante.

5.2 Análise dos Dados

Frequência de distribuições foram determinadas para cada variável e pontos de corte estabelecidos. Três diferentes estratos etários foram definidos para avaliar a variação de prevalência com a idade (0 - 15 anos, 16 - 49 anos e \geq 50 anos). As outras variáveis avaliadas foram: tempo de estudo (\leq sete anos ou $>$ sete anos), para pré-escolares, foi aplicado o nível educacional da mãe; renda familiar (\leq dois salários ou $>$ dois salários mínimos mensal, que correspondia a aproximadamente US\$ 100.00 por mês no momento da pesquisa); condições de moradia, que foram classificadas em função do nível de cobertura de saneamento básico do local de residência; sexo (masculino ou feminino); positividade para HIV, HTLV e Sífilis.

A soroprevalência dos marcadores infecciosos foi estimada pelo número de casos diagnosticados nos testes empregados em relação ao número total de amostras testadas, sendo calculado o correspondente intervalo de confiança de 95%. Foi realizada uma análise descritiva empregando frequência e porcentagens para a distribuição dos marcadores sorológicos entre as demais variáveis. As possíveis relações entre a ocorrência de testes sorológicos e fatores de risco ou variáveis demográficas foram testadas através de teste qui-quadrado de Pearson. A *Odds Ratio* (OR) e seus intervalos de confiança (IC) foram calculados em análises bivariadas para estimar a associação entre os testes positivos e os potenciais fatores de risco. A análise multivariada de regressão logística foi utilizada para

estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo que se ajustava o efeito das demais na avaliação da relação com os testes positivos. Foram incluídas no modelo as variáveis com nível de significância com valor de $p < 0,05$.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 para *Windows*.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisado da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências. CAAE: 55095416.4.0000.5544. Parecer: 1683680. 12/04/2016. (Anexo 1).

7 RESULTADOS

7.1 População Estudada

A pesquisa foi conduzida em 3.045 amostras. A distribuição etária nesta amostragem variou entre 1 e 89 anos, com registro de 21,1% (643/3045) entre 0-15 anos, 64,9% (1976/3045) no grupo de 16-49 e 14,0% (426/3045) entre aqueles com idade igual ou superior a cinquenta anos. 56,9% (1734/3045) eram do sexo feminino, 49,5% (1508/3045) possuíam rendimentos menor ou igual a dois salários mínimos, 68,3% (2081/3045) informaram ter até sete anos de estudo, 79,4% (2420/3045) habitavam regiões com condições de saneamento inadequadas, 0,62% (19/3.045) apresentavam positividade para HIV e 1,41% (43/3.045) eram positivos para HTLV (Tabela 1).

7.2 Casos Positivos para o *T. pallidum*

A soroprevalência global determinada para o *T. pallidum* foi de 1,31% (40/3045, IC 95% 0,34-0,88). Não foi observada positividade em idades inferiores há 15 anos e superiores há 59 anos. Taxas de soroprevalências significativas foram determinados na faixa etária de 16 a 49 (1,67%, IC95% 1,05-2,27), no grupo masculino (1,45%, IC95% 0,80-2,09), em pessoas com tempo de estudo igual ou menor que sete anos (1,54%, IC95% 1,00-2,67), naqueles que possuíam uma renda familiar igual ou inferior a dois salários mínimos (1,53%, IC95% 0,90-2,14) e entre os que residiam em locais com condições de saneamento inadequadas (1,36%, IC95% 0,90-1,82). As maiores taxas, entretanto, foram determinadas entre aqueles infectados pelos Retrovírus Humanos, projetando-se que em Salvador a Sífilis acomete aproximadamente um quarto das pessoas com HTLV (23,26% IC95% 10,47-36,03) e um terço da população com HIV (31,58% IC95% 10,09-53,06) (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição da população e a relação do *T. pallidum* com as variáveis estudadas.

Variável	População estudada		Soroprevalência do <i>Treponema pallidum</i>		
	N ^a	%	n ^b	%	95% IC ^c
Idade					
0 a 15	643	21.1%	1	0,16	0,015 – 0,460
16 a 49	1976	64.9%	33	1,67	1,105 – 2,235
50 +	426	14.0%	6	1,41	0,287 – 2,529
Sexo					
Masculino	1311	43.1%	19	1,45	0,801 – 2,097
Feminino	1734	56.9%	21	1,21	0,696 – 1,726
Educação					
≥ seta anos	964	31.7%	8	0,83	0,257 – 1,403
≤ seta anos	2081	68.3%	32	1,54	1,009 – 2,067
Renda familiar					
>2 SM ^d	1443	47.4%	15	1,04	0,516 – 1,563
≤2 SM	1508	49.5%	23	1,53	0,906 – 2,144
Condições de saneamento					
CSA ^e	625	20.5%	7	1,12	0,293– 1,946
CSI ^f	2420	79.5%	33	1,36	0,901 – 1,826
HTLV ^g					
Negativo	3002	98.6%	30	1,00	0,643 – 1,355
Positivo	43	1.4%	10	23,26	10,474 -36,037
HIV ^h					
Negativo	3026	99.4%	34	1,12	0,748 – 1,499
Positivo	19	0.6%	6	31,58	10,097 – 53,061

Legendas: a População total estudada. b População dos casos positivos para Sífilis. c Intervalo de confiança. d Salário mínimo (US\$ 50.00). e Condições de saneamento adequadas. f Condições de saneamento inadequadas. g Vírus Linfotrófico da Célula T Humana. h Vírus da Imunodeficiência Humana.

Após a realização da análise multivariada com regressão logística binária, as ORs foram maiores para HIV, (40,62, IC95% 14,58-113,16) e para HTLV (30,02, IC95% 13,57-66,39). Empregando a técnica de *backward*, no modelo saturado foi observada uma modificação dos ORs relacionadas aos Retrovírus Humanos. Sendo vista no modelo final uma forte relação entre positividade para o *T. pallidum* e os RH, com determinação de uma de OR 38,2

($p < 0,001$; IC95%=12,4-117,8) para HIV e 37,02 ($p < 0,001$; IC95% 14,30-95,84) para HTLV após serem ajustadas por idade e educação (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de regressão logística das amostras positivas para Sífilis e variáveis estudadas

Variável	ORs não ajustadas (crude)			ORs ajustadas modelo saturado			ORs ajustadas modelo final		
	OR ^a	95%IC ^b	P ^c	OR	95% IC	P	OR	95%IC	P
Idade									
0 a 15	1			1					
16 a 49	10,90	1,49-79,48	0,019	9,77	1,30 - 73,45	0,21	10,37	1,39 - 77,52	0,023
50 +	9,17	1,10-76,45	0,041	2,65	0,93 - 7,67	0,27	2,61	0,93 - 7,35	0,070
Sexo									
Masc	1			1					
Fem	0,83	0,45-1,56	0,568	1,20	0,60 - 2,42	<0,001			
Tempo de estudo									
≥ 7 anos	1			1					
≤ 7 anos	1,87	0,86-4,07	0,116	2,08	0,87 - 5,01	0,073	2,19	0,97 - 4,92	0,058
Renda									
>2 SM ^d	1			1					
≤2 SM	1,47	0,77-2,84	0,245	0,88	0,41 - 1,85	0,670			
Condições de saneamento									
CSA ^e	1			1					
CSI ^f	0,82	0,36-1,86	0,634	1,23	0,47 - 3,23	0,605			
HTLV^h									
Negativo	1			1					
Positivo	30,02	13,57-66,39	<0,001	42,9	15,99-115,41	<0,001	37,02	14,30 - 95,84	<0,001
HIVⁱ									
Negativo	1			1					
Positivo	40,62	14,58-113,16	<0,001	45,33	14,00 - 146,78	<0,001	38,21	12,40 - 117,78	<0,001

a. *Odds ration*. b. intervalo de confiança. c. Valor de P. d. Salário mínimo (US\$ 50,00). e. Condições de saneamento adequadas. f. Condições de saneamento inadequadas. g. Vírus linfotrófico da célula T humana. h. Vírus da imunodeficiência humana.

7.3 Avaliação das Amostras Positivas para HTLV

Após a identificação da forte relação da Sífilis com o HTLV, foi realizada uma reanálise do banco completo a partir das amostras positivas para HTLV, com o objetivo de se buscar identificar qual o papel desempenhado pela via sexual na transmissão na infecção por HTLV em Salvador.

Para a realização desse objetivo, foram reanalisados os dados obtidos do banco total (sem exclusão de variáveis com dados faltosos) contendo 3.451 amostras de soro e a sua relação com as variáveis idade, sexo, renda familiar, tempo de estudo, utilizando-se a mesma metodologia do estudo inicial. A prevalência global encontrada para HTLV foi de 1,48% (51/3451, IC 95%: 1,10-1,94) e a prevalência geral de Sífilis e HIV foi de 1,31% e 0,6% respectivamente.

A distribuição por HTLV por idade revelou um aumento da soroprevalência com as faixas etárias analisadas, sendo que entre os infectados, três casos positivos possuíam idades inferiores a 17 anos (0,31%), nove encontram-se entre 1-30 anos (0,82%), 13 entre 31-50 anos (1,4%) e 25 (5,68%) eram maiores de cinquenta anos. A maior soroprevalência observada foi no grupo feminino (1,59%, IC95% 1,08-2,25), em pessoas com tempo de estudo igual ou menor que sete anos (1,79%, IC95% 1,24-2,50) e naqueles que possuíam uma renda familiar igual ou inferior a dois salários mínimos (1,93%, IC95% 1,32-2,71). A variável Sífilis demonstrou uma maior soroprevalência, com 39 coinfectados (26,67%, IC95% 0,82-1,56) e apenas um caso se mostrou coinfectado com o HIV (4,76% IC95% 0,12-23,81), (Tabela 3).

Tabela 3 - População estudada e a relação do HTLV com as variáveis analisadas

Variável	População estudada		Seroprevalência de HTLV		
	N ^a	%	n ^b	%	95% IC ^c
Idade					
0 a 16	958	27,95	03	0,31	0,06–0,91
17 a 30	1102	32,15	09	0,82	0,37–1,54
31 a 50	928	27,07	13	1,40	0,75–2,38
51 +	440	12,84	25	5,68	3,71–8,27
Sexo					
Masculino	1493	43,4	19	1,27	0,77 – 1,98
Feminino	1947	56,6	31	1,59	1,08 – 2,25
Tempo de estudo					
> sete anos	1530	44,67	15	0,98	0,55 – 1,61
≤ sete anos	1895	55,33	34	1,79	1,24 – 2,50
Renda Familiar					
>2 SM ^d	1532	47,99	16	1,04	0,60 – 1,69
≤2 SM	1660	52,01	32	1,93	1,32 – 2,71
Sífilis					
Negativo	3406	98,7	39	1,15	0,82 – 1,56
Positivo	45	1,3	12	26,67	14,60 -41,94
HIV^e					
Negativo	3430	99,39	50	1,46	1,08 – 1,92
Positivo	21	0,61	1	4,76	0,12 – 23,81

Legenda: a. População total estudada. b. População dos positivos para HTLV. c. Intervalo de confiança. d. Salário mínimo (US\$ 50.00). e. Vírus da imunodeficiência humana.

Após ajuste por análise de regressão logística com as variáveis estudadas foi demonstrada uma forte relação entre HTLV e Sífilis (OR 36,7%, IC95% 14,96-90,41) (Tabela 4).

Tabela 4 - Odds Ration entre a associação da infecção por HTLV-1 e variáveis estudadas.

Variáveis	OR^a crude (CI95%)^b	OR^a ajustada (CI95%)^b
Sífilis		
Negativo	1,00 31,39 (15,09-65,29)	1,00 36,77 (14,96-90,1)
Positivo		
Sexo		
Homens	1,00	1,00
Mulheres	1,26 (0,71-2,23)	1,10 (0,58-2,06)
Idade		
0-50	1,00	1,00
51 +	6,65 (3,76-11,74)	9,62 (5,04-18,36)
Renda familiar		
> 2 SM ^d	1,00	1,00
≤ 2 SM	1,86 (1,02-3,41)	2,23 (1,11-4,47)
Tempo de estudo		
> 7 anos	1,00	1,00
≤ 7 anos	1,85 (1,00-3.,0)	1,15 (0,57-2,33)
HIV^e		
Negativo	1,00 3,38 (0,44-25,67)	(*)
Positivo		

Legenda: a. *Odds Ration* b. Intervalo de confiança. c. Salário mínimo (US\$ 50.00). d. Salário mínimo (US\$ 50.00). e. Vírus da imunodeficiência humana.

8 DISCUSSÃO

Na presente pesquisa foi observado que entre as pessoas com testes positivos para Sífilis, aproximadamente um terço estava também infectada pelo HIV (31,58% IC95% 10,09-53,06) e um quarto pelo HTLV (23,26% IC95% 10,47-36,03). Esses indicadores são elevados e assumem especial relevância diante do papel desempenhado pela Sífilis na contribuição para o aumento do risco de transmissão da infecção pelos Retrovírus Humanos^(4,5,123), além do fato que a Sífilis pode apresentar uma evolução mais rápida e mais agressiva entre aqueles infectados pelos Retrovírus Humanos^(6,7,123-126).

A condição de não haver estudos em número e ou com desenho semelhante, compromete em diversos aspectos o desenvolvimento de uma análise comparativa mais específica dos dados determinados na presente pesquisa, levando à necessidade de se buscar dados oriundos de investigações em segmentos da população. Neste contexto, as taxas de coinfeção entre a Sífilis e os Retrovírus Humanos observadas na literatura revelam uma ampla variação a depender da prevalência dessas infecções na população, do grupo analisado e dos fatores de risco individuais, determinando valores mais elevados em grupos de maior vulnerabilidade, como em homens que fazem sexo com outros homens, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo⁽¹²⁷⁻¹³²⁾.

Podemos também especular que o motivo para a presença da Sífilis em pessoas com infecção pelo RH, especialmente pelo HIV, poderia estar na falsa impressão dada pelos avanços alcançados nos últimos anos com o emprego da TARV que aumentou o tempo de sobrevivência dos pacientes e também a sua qualidade de vida. Com isto, alguns dos pacientes retornaram as suas rotinas habituais de vida o que inclui atividades sexuais desprotegidas. Ainda neste sentido, mas sob a perspectiva da mortalidade, observou-se diminuição da incidência da Sífilis durante os anos de maior taxa de mortalidade da AIDS.

Neste sentido, estudos que buscaram analisar a frequência do HIV em indivíduos infectados pelo *T. pallidum* nos EUA, determinaram uma soroprevalência média geral de 15,7%, com taxas mais altas em grupos específicos como usuários de drogas injetáveis (22,5-70,6%) e HSH (68- 90%)⁽¹²⁷⁾. Outros autores estimam que em alguns grandes centros populacionais norte-americanos, a exemplo de Nova York, Chicago e Los Angeles, entre 20 a 73% de HSH com Sífilis também se encontram infectados pelo HIV⁽¹²⁸⁾. Estes achados se assemelham àqueles encontrados em outras regiões, como na região Oeste da Europa, local

onde foi evidenciada uma elevada frequência nas taxas de coinfeção no grupo de HSH, com indicadores variando de 14 a 59%, entre HSH soropositivos para HIV⁽¹²⁹⁾. No Brasil, pesquisas de prevalência de Sífilis em indivíduos soropositivos para o HIV descrevem taxas que variam entre 2,7 a 26,7%⁽¹³¹⁾. Em pacientes com HIV/AIDS nos Estados de Pernambuco e do Paraná foram determinadas taxas de prevalência de 8,8%, e 24,4% respectivamente⁽¹³²⁾. Outros estudos desenvolvidos em grupos de mulheres vivendo com HIV, produziram indicadores no Rio de Janeiro de 13,8% e 9,2% no Mato Grosso do Sul⁽¹³³⁾.

A taxa determinada de coinfeção entre o *T. pallidum* e o HTLV também se mostrou alta, e adquire especial relevância principalmente por se tratar de resultados obtidos a partir de estudos na população geral. Outros estudos, embora não em população geral, igualmente determinara uma associação estreita do *T. pallidum* e o HTLV a exemplo de pesquisa realizada no Pará onde foram determinados indicadores de coinfeção para Sífilis de 8,1% entre gestantes com amostras positivas para HTLV⁽¹³⁶⁾ e uma outra avaliação sorológica, realizada em Salvador, entre usuários de drogas injetáveis que verificou uma taxa de soroprevalência de Sífilis entre os infectados por HTLV de 47,2% no grupo masculino e 57,1 entre as mulheres⁽⁷⁸⁾.

O fato do *T. pallidum* possuir na via sexual uma das suas principais rotas de transmissão⁽⁹¹⁾ e a partir dos indicadores de coinfeção entre a Sífilis e o HTLV estabelecidos na presente pesquisa, nos levaram a arguir qual é o papel desta via na dinâmica da difusão do HTLV e se a existência da Sífilis entre indivíduos infectados pelo HTLV poderia se constituir em um marcador da presença do HTLV. Neste cenário, os questionamentos levantados nos instigaram a construção de uma nova análise do banco de dados, agora a partir das amostras positivas para o HTLV, resultando no reforço da informação relativa a forte relação inicialmente observada e da consequente relevância da transmissão sexual do HTLV na população estudada, tendo a infecção treponêmica se constituído como elemento sinalizador da presença deste retrovírus.

Três aspectos observados neste estudo fundamentam esta hipótese. Primeiro, a associação robusta entre infecção por Sífilis e infecção por HTLV determinada. Os indivíduos com testes positivos para *T. pallidum* foram quase 40 vezes mais propensos a serem positivos para HTLV em comparação aos soronegativos. Segundo, a soroprevalência da infecção pelo HTLV em crianças e adolescentes com menos de 17 anos foi de apenas 0,3%, colocando o aleitamento materno prolongado com uma rota secundária de transmissão do HTLV neste

município e terceiro, a identificação de um aumento acentuado na prevalência da infecção pelo HTLV em grupos de idade avançada, situação que nos permite propor que a aquisição do HTLV tenha ocorrido ao longo da vida e em faixa etária onde a atividade sexual é mais intensa, apoiando desta maneira a predominância da transmissão sexual anteriormente postulada⁽¹²⁾. Evidências de transmissão sexual como uma das principais vias do HTLV também foram relatadas no Caribe, região com uma formação étnica e cultural que se aproxima da realidade observada na cidade de Salvador^(139,140).

Entretanto, embora a transmissão sexual tenha sido a via mais provável de infecção pelo HTLV neste estudo, não podemos descartar completamente a possibilidade da transmissão vertical, rota que também desempenha um importante papel na disseminação do HTLV. Contrapondo-se a via sexual como forma hegemônica de transmissão do HTLV nesta cidade, estudos anteriores mostraram que a prevalência da infecção pelo HTLV-1 entre gestantes em Salvador e outras cidades do Estado da Bahia permanece em torno de 1%^(141,120,142). Além disso, tem sido alegado que a Leucemia/Linfoma de Célula T do Adulto (ATLL, sigla em inglês) e a Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1 (IDH, sigla em inglês) estão associados à transmissão vertical deste RH, enquanto a via horizontal (sanguínea e sexual) está associada ao desenvolvimento de Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia Espástica Tropical⁽¹⁴³⁾ e que vários casos de ATLL e IDH têm sido relatados nesta cidade⁽¹⁴⁴⁾.

A elevada prevalência de coinfeção encontrada entre o *T. pallidum* e os Retrovírus Humanos nesta pesquisa se constitui em um achado preocupante, refletindo uma relação de colinearidade entre essas infecções e amplia o entendimento da necessidade de medidas de prevenção mais eficazes, fortalecendo a importância da prevenção primária destas enfermidades, especialmente através de aconselhamento em relação aos comportamentos e práticas sexuais de risco e enfatizando as formas de transmissão.

O estudo também determinou uma soroprevalência para o *T. pallidum* na população geral de Salvador de 1,31% (IC95% 0,94-1,78). Tal achado corrobora os resultados de trabalhos anteriores, como o encontrado em uma análise de âmbito mundial, que descreve uma taxa média global para Sífilis de 1,11%¹¹¹ e também a outros estudos produzidos no Brasil em diferentes grupos populacionais, a exemplo de avaliações conduzidas entre doadores em bancos de sangue, onde foram determinadas taxas de 1,0% em São Paulo⁽⁶³⁾ e 0,9% em Minas Gerais⁽⁶⁶⁾ e de pesquisa promovida em uma coorte nacional de gestantes que determinou uma soroprevalência de 1,02%⁽⁷³⁾. Entretanto, outras pesquisas efetuadas no território nacional e

que abordam outros subgrupos populacionais, descrevem indicadores divergentes ao determinado na presente pesquisa, à exemplo de uma avaliação realizada entre doadores de banco de sangue no Estado de Santa Catarina em 2010 que descreveu uma soroprevalência de 0,14%⁽¹¹⁸⁾ e de um estudo conduzido entre recrutas das forças armadas que definiu uma taxa de 0,53% em 2006⁽¹¹⁹⁾.

Cabe ressaltar, que o presente estudo foi conduzido em uma amostra representativa da população geral e o indicador de soroprevalência determinado é significativo e aponta para a existência de aproximadamente 38 mil pessoas infectadas pelo *T. pallidum* em Salvador e para a ampliação dos riscos de aquisição de outras enfermidades que compartilham a via sexual como rota de contaminação, como os retrovírus que acometem o ser humano nesta cidade. As divergências dos indicadores determinados podem estar relacionadas aos diferentes desenhos das pesquisas, tamanho amostral, variação dos testes diagnósticos empregados e especialmente pelas características das diversas populações pesquisadas.

A análise da positividade por faixa etária na população que determinou uma maior concentração no grupo de pessoas entre 16 a 49 anos (dentro da faixa reprodutiva e onde presumidamente a atividade sexual seja mais frequente), nos permite concluir que os números observados reescrevem o curso natural de distribuição da Sífilis em estudos anteriores sobre IST⁽¹⁸⁾ e que os indicadores determinados, tanto para homens como para mulheres reforçam, como já esperado, não apenas a transmissão sexual como forma hegemônica de contaminação pelo *T. pallidum*, mas confirmam a ampliação do risco de disseminação entre parceiros, expande a possibilidade do aumento da transmissão vertical e a possibilidade de se transmitir e adquirir outras infecções que têm a via sexual como veículo de disseminação, a exemplo dos retrovírus que atingem os humanos^(5,91).

Embora a taxa da soroprevalência para Sífilis tenha se apresentado significativa na população adulta, a não observação de indicadores de positividade para o *T. pallidum* em idades inferiores a 15 anos não deve ser correlacionada necessariamente com a ausência de atividade sexual e ou efetividade das ações preventivas para redução de riscos de exposição a infecção de IST neste grupo populacional. Dado de estudo realizado com mulheres em período próximo ao da coleta da presente pesquisa, evidenciou que a partir dos 12 anos a curva da idade da primeira relação sexual inicia uma forte ascensão, com pico aos 15 anos de idade^(145, 146).

Para uma resposta mais adequadas em relação a ausência de marcadores positivos para Sífilis encontrada abaixo de 15 anos nesta população, será necessário, a ampliação do atual estudo com a introdução de outras variáveis, incluindo fatores associados ao risco de aquisição e transmissão das enfermidades de transmissão sexual neste grupo populacional.

Não foram também observados indicadores positivos em idade superior a 59 anos. Esta situação pode estar relacionada às características da população avaliada ou as mudanças no padrão de comportamento associado ao processo de envelhecimento, levando a redução do número de parcerias e da atividade sexual ou ainda em consequência de uma maior frequência das disfunções sexuais associadas ao avanço da idade⁽¹⁴⁷⁾.

Por outro lado, o gradual envelhecimento da população associado a ampliação do número de indivíduos mais velhos e a melhoria da qualidade de vida também estimularam mudanças comportamentais relacionadas à sexualidade e têm proporcionado uma maior longevidade no campo da sexualidade. Estudos apontam que grupos de homens e mulheres nesta faixa etária, incorporaram mecanismos que proporcionam uma maior longevidade para a sua vida sexual, a exemplo das drogas para tratamento da disfunção erétil entre homens e a terapia hormonal no grupo feminino⁽¹⁴⁸⁾ e que em paralelo a ampliação da longevidade sexual tem sido também observado uma forte resistência ao uso regular de preservativo entre os homens e existência de escassas orientações sobre a prática do sexo de maneira segura, situação que limita o conhecimento sobre os riscos de adquirir uma IST e resulta no aumento da sua incidência, juntamente com a AIDS, nesta população^(148,149). Neste sentido, embora em idade mais precoce, os indicadores de positividade encontrados no grupo masculino e também feminino em idade entre 50 e 57 anos, corroboram esta hipótese e apoiam a informação sobre os indicadores de infecção por HIV e AIDS em pessoas com cinquenta anos ou mais^(148,151).

Na avaliação da distribuição dos casos positivos por sexo, foram vistas taxas de soroprevalência de 1,4% (IC95% 0,80 – 2,09) entre os homens e de 1,2% (IC95% 0,69 – 1,72) no grupo feminino. A taxa de prevalência observada entre os homens assinala que possam existir aproximadamente 18.354 representantes deste grupo infectados na população de Salvador nos dias atuais e que os indicadores determinados se assemelham aos achados de outros registros da literatura^(149,150).

Podem contribuir para taxas masculinas mais elevadas uma menor frequência da procura de atendimento nas unidades de saúde pela população masculina, quando comparado às mulheres

e também pela não observação de uma política de inserção específica mais consistente para os homens em grande parte dos municípios⁽¹⁵¹⁾. Não se pode esquecer, entretanto, que o controle a prevenção das IST passa pelo entendimento que no modelo de masculinidade idealizada entre a maior parte dos homens, está presente a ideia de invulnerabilidade e de comportamento de risco como valores da cultura masculina, componentes que reforçam muitas vezes a fantasia de uma sexualidade instintiva e, portanto, incontrolável⁽¹⁵²⁾.

Na população feminina a prevalência observada de 1,2% projeta que hoje existem aproximadamente 20.808 mulheres infectadas pelo *T. pallidum* no município de Salvador. O dado se correlaciona ao observado em uma avaliação conduzida entre 904 mulheres assistidas pelo Programa Saúde da Família na cidade de Vitória, Espírito Santo em 2012 que determinou uma prevalência de 1,2% (IC95% 0,5-1,9)⁽¹¹⁶⁾. Outras pesquisas também no território nacional observaram taxas de 5,57% no grupo de mulheres privadas de liberdade no Mato Grosso do Sul em 2014⁽¹⁵³⁾, 4,4% entre mulheres no puerpério no Estado do Rio Grande do Sul no ano de 2010⁽¹⁵⁴⁾, 22,4% em usuárias de drogas ilícitas em Pernambuco em 2013⁽¹⁵⁵⁾ e 0,9% em gestante no Estado de Sergipe em 2009⁽¹⁵⁶⁾.

Embora possam existir particularidades biológicas envolvidas na questão da vulnerabilidade feminina para as IST, a exemplo de mudanças hormonais, fisiológicas e da ecologia vaginal⁽¹⁵⁷⁾, a situação de maior vulnerabilidade parece refletir o desequilíbrio observado nas relações de poder que sustentam as relações de gênero. Esses resultados podem apoiar as evidências de que as questões relativas ao gênero se apresentam como um dos mais importantes elementos para o controle mais efetivo da epidemia das infecções de transmissão sexual e que o exercício da sexualidade se apresenta como um dispositivo de poder fortemente impregnado por relações assimétricas entre homens e mulheres, evidenciando as relações entre o biológico e o social⁽¹⁵²⁾.

Da mesma forma que no grupo masculino, a ausência de testes positivos em uma idade superior a 52 anos entre as mulheres pode estar relacionada ao processo natural de transição entre a fase reprodutiva e o período climatérico. Neste período ocorre de maneira geral uma redução na frequência da atividade sexual em decorrência das mudanças no padrão de produção hormonal que proporcionam alterações físicas e psíquicas, comprometendo a libido e atividade sexual. Por outro lado, é observado um aumentando do desenvolvimento de processos inflamatórios em decorrência das modificações hormonais impostas, situação que se relacionam a uma maior vulnerabilidade biológica para a aquisição dos RH. Ainda neste

sentido, a ausência de preocupação com anticoncepção faz com que as mulheres se sintam pouco incentivadas neste período a aderirem ou cobrarem o uso do preservativo pelos seus parceiros, muitas vezes tendo dificuldade de perceber os riscos que correm com o sexo não protegido e da sua vulnerabilidade⁽¹⁵⁷⁾.

Embora, no presente estudo, não tenha sido demonstrada significância do ponto de vista estatístico, no que se refere a relação observada dos indicadores de positividade para Sífilis, com as variáveis de condições de renda familiar menor que dois salários mínimos, escolaridade inferior a sete anos e locais de habitação em condições sanitárias desfavoráveis, estes achados são semelhantes aos relatados em outros estudos e reforçam a dificuldade de acesso a assistência qualificada à saúde pela população menos favorecida economicamente, fortalecendo o pensamento que os determinantes sociais podem assumir um papel fundamental na perpetuação dos mecanismos de transmissão da Sífilis neste município e ampliam por consequência os riscos para aquisição e transmissão dos Retrovírus Humanos^(91,158,159).

9 CONCLUSÕES

1. Existe uma forte relação entre os marcadores sorológicos para Sífilis e os Retrovírus Humanos na cidade de Salvador.
2. A infecção treponêmica é um importante sinalizador da presença dos Retrovírus Humanos na capital baiana.
3. O *Treponema pallidum* e os Retrovírus Humanos podem ocupar uma posição de coinfeção em Salvador.
4. A transmissão sexual se mostra como a rota efetiva e importante da transmissão do HTLV em Salvador.
5. A soroprevalência observada para Sífilis na população geral de Salvador aponta que a infecção treponêmica está presente de maneira significativa entre os soteropolitanos.
6. A concentração da infecção pelo *T. pallidum* em pessoas na idade reprodutiva e especialmente no grupo feminino, amplia o risco de transmissão vertical da Sífilis.
7. Os determinantes sociais assumem um papel fundamental na perpetuação dos mecanismos de transmissão da Sífilis neste município e ampliam por consequência os riscos para aquisição e transmissão dos Retrovírus Humanos, destacando-se baixa renda, reduzidos tempo de escolaridade e habitar em locais de precárias condições de saneamento como variáveis associadas a infecção pelo *T. pallidum*.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresentou limitações na sua investigação em consequência da impossibilidade de serem contempladas avaliações de outros fatores específicos de risco para infecção pelos agentes infecciosos pesquisados devido ao desenho do projeto principal que não considerava tais possibilidades e a sua ausência compromete uma análise mais profunda dos fatores de risco associados, não comprometendo, entretanto, a determinação dos indicadores determinados.

11 RECOMENDAÇÕES

Em decorrência do intervalo temporal entre a coleta dos dados e os resultados aqui apresentados, os indicadores nesta pesquisa se mostram inicialmente como um instrumento mais adequado de auxílio para se monitorar tendências ao longo do tempo. A partir da taxa de prevalência estabelecida na atual pesquisa, entretanto, pode-se extrapolar para toda a cidade de Salvador que aproximadamente 41.356 pessoas estão infectadas pelo *T. pallidum* entre as diversas camadas da população na atualidade, situação que adquire especial relevância pelas relações existentes na dinâmica da infecção entre o *T. pallidum* e os Retrovírus Humanos e pelas taxas de coinfeção observadas. Destacando-se neste contexto, a importante relação da Sífilis com o HTLV, dado que propõe ser a via sexual a rota preferencial de transmissão destes retrovírus na capital da Bahia.

Os achados observados são preocupantes e enfatizam a necessidade de construção de políticas públicas de saúde onde devem ser incorporadas ações que chamem mais à atenção para a associação da Sífilis com os Retrovírus Humanos nesta cidade e que a Sífilis se sedimenta como um proxy para a infecção pelos retrovírus que atingem os humanos neste município.

REFERÊNCIAS

1. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas - DPE. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2018. Consultado em 29 de julho de 2018.
2. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Diretoria de Pesquisas - DPE - Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS.(PDF). Consultado em 20 de dezembro de 2017.
3. ONU – Organização das Nações Unidas. PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento: Relatório Anual do PNUD Brasil de 2017. Consultado em 20 de julho de 2018.
4. Mayer KH, Venkatesh KK. Interactions of HIV, other sexually transmitted diseases, and genital tract inflammation facilitating local pathogen transmission and acquisition. *Am J Reprod Immunol*. 2011; (65):308-316.
5. Paiva A, Casseb, J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2014; 47 (3): 265-274.
6. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int. J. Dermatol*. 1995; 34:403-07.
7. Carnauba Jr D, Bittencout A, Brittes C. Atypical presentation of syphilis in an HTLV-I infected patient. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(4): 273-7.
8. Dourado I, Milroy CA, Mello MA, Ferraro GA, Castro-Lima Filho H, Guimarães ML, et al. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007; 23 (1):25-32.
9. Dourado I; Alcantara LC, Barreto ML; Teixeira MG, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003; 34:527-531.
10. Gallo RC, Sliski AH, de Noronha CMC, de Noronha F. Origins of human T-lymphotropic viruses. *Nature*. 320:219, 1986.
11. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med*. 2003; 349:2283–2285.
12. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(3):413-416.
13. CDC- Centers for Disease Control and Prevention. A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982 Jun 18;31(23):305-7.

14. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. [Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)]. *Science*. 1983;220(4599):868-71.
15. O'Cofoigh E, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*. 2013;41(8):411–416.
16. Brown F. Human immunodeficiency virus. *Science*. 1986 Jun 20;232(4757):146-8.
17. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis]. *Rev Med Virol*. 2013 Jul;23(4):221-40.
18. Kasper DL, Fauci AS, editors. [Harrison's Infectious Diseases]. 3rd ed. Mc Graw- Hill: New York; 2016. 1328.
19. Burgener A, McGowan I, Klatt NR. [HIV and mucosal barrier interactions: consequences for transmission and pathogenesis]. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jul 4;36:22-30.
20. Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts-- 16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis* 2007; 44:981.
21. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:805–812.
22. Des Jarlais DC, Kerr T, Carrieri P, et al. HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks. *AIDS* 2016; 30:815
23. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014 Jun 19;28(10):1509-19.
24. DiMaria H, Courpotin C.; Rouzioux C.; Coehen D.; Rio D, Boussin F. Transplacental transmission of human immunodeficiency virus. *Lancet*, 1986. June 2: 215-216 61.
25. Oxtoby M.J. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: placing the issues in a broader perspective. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1988 (7): 825-833.
26. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Cardon B, Duval E, Coulaud JP. HIV transmission by oral sex. *Lancet*. 1988 Jun 18;1 (8599):1395.80.
27. Klein RS, JA Phelan, Freeman K, Schable , Friedland GH, Trieger N et al. Low occupational risk for HIV infection for dental professionals. *New Engl. J. Med* 1988, 318: 86-90.
28. Petrosillo N, Puro V, D'Anna C, Marquez JR, Ippolito G. HIV infection after Kidney transplantation. *Nephron*. 1996; 72(1):124.

29. Royce RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336(15):1072-8.
30. Boggiano C, Littman DR. 2007. HIV's vagina travelogue. *Immunity* 26: 145–147.
31. Prodger JL, Kaul R. [The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field]. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 12;14(1):49.
32. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen MS. [How can we better identify early HIV infections?] *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Jan;10(1):61-8.
33. Cornett JK, Kirn TJ. [Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods]. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(5):712-8.
34. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. [Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014 Jun 27. 66 p.
35. Alexander TS. [Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution]. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2016 Apr 4[cited 2017 nov 10];23(4):249-53.
36. Delaney KP, Branson BM, Uniyal A, Phillips S, Candal D, Owen SM et al. [Evaluation of the performance characteristics of 6 rapid HIV antibody tests]. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2015 jun 20];52(2):257-63.
37. UNAIDS- United Nations Programme on HIV/AIDS. Global AIDS Update. 2016. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, Switzerland. 2016. Available from:http://www.unAIDS.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.
38. Pandhi D, Ailawadi P. [Initiation of antiretroviral therapy]. *Indian J Sex Transm Dis*. 2014 Jan; 35(1):1-11.
39. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S et al. [Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy]. *AIDS*. 2018 Jan 2; 32(1):17-23.
40. FDA- Food and Drug Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. Washington (EUA): Food and Drug Administration; 2015.
41. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. 2016.
42. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em saúde: volume único. 2. ed. Brasília;2017.

43. Wolfe ND, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 7994–99.
44. Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2007; 49:361-4.
45. Poiesz BJ, Dube S, Choi D, et al. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. *Transfusion.* 2000; 40:924-30.
46. De Thé G. Épidémiologie biologique et clinique des infections onco-rétrovirales HTLV-I et II. *Bulletin de L'Academie Nationale de Médecine* 175:861-870, 1991.
47. Roucoux DF, Murphy EL: The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004, 6 (3): 144-154.
48. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 499-508, 2002.
49. Araujo A, Hall WW. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol.* 2004;56:10-9.
50. Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995; 332:1744.
51. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1:S186.
52. Balestrieri E, Forte G, Matteucci C, et al. Effect of lamivudine on transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 to adult peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3080.
53. Ferreira OC, et al. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev*;11: 91-104. 1997.
54. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 Infection. *Front. Microbiol.*, 3, 1–23. 2012.
55. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*, 1991: (31) 67-75.
56. Taylor GP. The epidemiology of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1:S 8-14.

57. Sarkodie F, Adarkwa M, Adu-Sarkodie Y, Candotti D, Acheampong JW, Allain JP. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West Africa. *Vox Sang*. 2001; 80: 142-7.
58. Fukushima Y, Takahashi H, Nakasono T et al. Extraordinary high seropositivity rates on human Tcell lymphotropic virus type II (HTLV-II) in intravenous drug abusers in South Vietnan. *AIDS Res Hum Retrovir* 1995; 11: 637-44.
59. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, Mora CA, Garruto RM. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by western analysis. *J Infect Dis* 1990; 162: 649-54.
60. Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 35, 2004; 301-8.
61. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for HTLV-I infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis*. 2003; 7: 132-7.
62. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000): epidemiological aspects. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2001 Aug; 4(2): 81-95.
63. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors; a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997 Feb; 37(2):242-3.
64. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi I, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA* 1986; 256: 2342.
65. Monteiro DL, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NC, Teixeira AS, Villela LH, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Women Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014. Sep 4; 8(9) e 3146.
66. Ribeiro M, Proietti F, Martins M, Januário J, Puglia Ladeira R, Oliveira M, et al. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(5):330-7.
67. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RCM. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(4):453-6.
68. Soares CC, Georg I, Lampe E, Lewis L, Morgado MG, Nicol AF, et al. HIV-1, HBV, HCV, HTLV, HPV-16/18, and *Treponema pallidum* infections in a Sample of Brazilian Men Who Have Sex with Men. *PLoS One*. 2014 Aug 1; 2014; 9(8): e1026-76
69. Dourado I, Andrade T, Carpenter CL, Galvão-Castro B. Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type I among Injecting Drug Users in Northeast Brazil: Possibly

- Greater Efficiency of Male to Female Transmission. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.1999, vol.94, n.1.
70. EM, Lopes AA, Rocha PN. Prevalence and risk factors for Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) among maintenance hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2017;18(1):64.
 71. Santos RF, Conceição GC, Martins MS, Kraychete A, Penalva MA, Santos JL, Lopes MA, Deliege-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN Barreto MI et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally transmitted pathogens in Salvador, Bahia. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1995 Jul-Aug;37(4):343-8.
 72. Bittencourt AL. Transmissão vertical do vírus linfotrópico para a célula T humana tipos I e II (HTLV-I/II). J Bras Ginecol. 1998; 108: 187-4.
 73. Sodré HRS, Matos SB, Jesus ALSR, Lima FWM. Soroepidemiologia da infecção por HTLV-I/II em população assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. J Bras Patol Med Lab. 2010 out;46(5):369-74
 74. Lí HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. J Infect Dis. 2004; 190:1275.
 75. Nerurkar VR, Song KJ, Saitou N, et al. Interfamilial and Intrafamilial genomic diversity and molecular phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type I from Papua New guinea and Solomon Islands. Virology.1993; 196:506.
 76. Liu HF, Vandamme AM, Kazadi K, et al. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Zaire. AIDS RES Hum Retroviruses.1994; 1-:1135.
 77. Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. AIDS Res. 1986; 2 (suppl 1):157-61.
 78. Dourado I, Andrade T, Carpenter CL, Galvão-Castro B. Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type I among Injecting Drug Users in Northeast Brazil: Possibly Greater Efficiency of Male to Female Transmission. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.1999, vol.94, n.1.
 79. Carvalho HB, Mesquita F, Massad E, et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;12:84-92.
 80. Toro C, Rodés B, Poveda E, Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. Transplantation.2003; 75:102.
 81. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus type I and II: association with

- viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 12: 193-201.
82. Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis* 1993; 167:57.
 83. La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, et al. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2009; 49:112.
 84. Zunt JR, Dezzutti CS, Montano SM, et al. Cervical shedding of human T cell lymphotropic virus type I is associated with cervicitis. *J Infect Dis* 2002; 186:1669.
 85. Cohen MS, Homan IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer Jr, Day CC et al. Reduction of concentration of HIV-I in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet.* 1997 28; (349):9069-1868.
 86. Luger A. The origin of syphilis. Clinical and epidemiologic considerations on the Columbian theory. *Sex. Transm. Dis.* 1993; 20:110-117.
 87. Anteric I, Basic Z, Vilovic K, Kolic K et al. Which theory for the origin of syphilis is true? *J Sex Med.* 2014 ; 11(12): 3112-8.
 88. Von Hunnius TE, Roberts CA, Boylston A, Saunders SR. Histological identification of syphilis in pre-columbian England. *Am J Phys Anthropol.*2006; 129(4):559-66.
 89. Lafond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;1;19 (1):29-49.
 90. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999.12:187-209.
 91. Avelleira JC, Bottino G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *An Bras Dermatol.*2006;81:111-126.
 92. Goh BT. Syphilis im adulto. *Sex Transm Infect.*2005, 81(6):448-52.
 93. Franco A, Aprea L, Dell'Isola C, Faella FS, Felaco FM, Manzillo E, Martucci F, Pizzella T, Sansone M, Simioli F, Simiolsenuai S, Izzo CM. Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury. Why not a prophylaxis? *Infez Med.* 2007, 15(3): 187-90.
 94. Cortes NJ, Afzali B, MacLean D, Goldsmith DJA, O'Sullivan H, J, Lewis DAE, Tong CYW. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2006:2497-9.
 95. Nishioka SA, Gyorkos, TW. Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int J Infect Dis.* 2001; 5:27-34.

96. Coutinho B, Baranowski U, Miller E. Male patient with a genital ulceration. Primary syphilis. *Am Fam Physician*. 2008;77(2):215-6.
97. Peterman TA, Furness BW. The resurgence of syphilis among men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20 (1): 54-9.
98. Gomes CMM, Giraldo PC, Gomes FAM, Amaral R, Passos MRL, Gonçalves AKS. Genital ulcers in women: clinical, microbiologic and histopathologic characteristics. *Braz J Infect Dis*. 2007.11(2): 254-260.
99. Talhari S, Cortes CCT. Sífilis. In: Focaccia e Veronesi, coordenadores. *Tratado de Infectologia*, 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. v. 2, p. 1305-11.
100. De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis Congênita como Indicador de Assistência Pré-natal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(10): 647-52.
101. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013; 9:217-26.
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. *Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
103. Cumming MC, Lukehart SA, Marra C, Smith BL, Shaffer J, Demeo LR. Comparison of methods for the detection of *Treponema pallidum* in lesions of early syphilis. *Sex Trans Dis*. 1996,23(5):366-9.
104. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema*-specific test for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011, 49(4):1313-7.
105. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010, 15;51(6):700-8.
106. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of testes for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995,8(1): 1-21.
107. Sartin, JS, Perry HO. From Mercury to malaria to penicillin: the history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic-1916-1955. *J Am Acad Dermatol*. 1995, 32(1):255-61.
108. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
109. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.* – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

110. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016.
111. Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century - A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):471-94.
112. Smolak A, Rowley J, Nagelkerke N, Kassebaum NJ, Chico MR, Korenromp EL, et al. Trends and Predictors of Syphilis Prevalence in the General Population: Global Pooled Analyses of 1103 Prevalence Measures Including 136 Million Syphilis Tests. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; (66):1184–1191.
113. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis*. 2003; 30: 419–424.
114. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*, vol 10, no. 12, 2015.
115. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 48. Nº 36. Sífilis. 2017.
116. Miranda AE, Figueiredo NC, Pinto VM, Page K, Talhari S. Risk factors for syphilis in young women attending a family health program in Vitoria, Brazil. *An Bras dermatol*. 2012. 87(1):76-83.
117. Correa ME, Croda J, Motta de Castro ARC, Oliveira MVL, Pompilio MA, Omizolo de Souza R et al. High Prevalence of *Treponema pallidum* Infection in Brazilian Prisoners. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Oct; 97(4):1078-1084
118. Baião AM, Kupek E, Petry A. syphilis seroprevalence estimates of Santa Catarina blood donors in 2010. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2014. 47(2):179-85.
119. Ribeiro D, Rezende EF, Pinto VM, Pereira GF, Miranda AE. Prevalence of and risk factors for syphilis in Brazilian armed forces conscripts. *Sex Transm Infect*. 2012.88(1):32-4.
120. dos Santos JI, Lopes MA, Deliege-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patl BN, Barreto ML, Ferreira Junior OC, Galvão-Castro B. Seroprevalence of HIV, HTLV and other perinatally transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop São Paulo*.1995. 37(4):343-8.
121. Nobrega I, Dantas P, Rocha P, Rios P, Abraão M, Netto EM, Brites C. Syphilis and HIV among parturiente women in Salvador, Bahia. *J Infect Dis*. 2013. 17(2):184-93.
122. Travassos AG, Brites C, Netto EM, Fernandes Sde A, Rutherford GW, Queiroz CM. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(6):581-5.

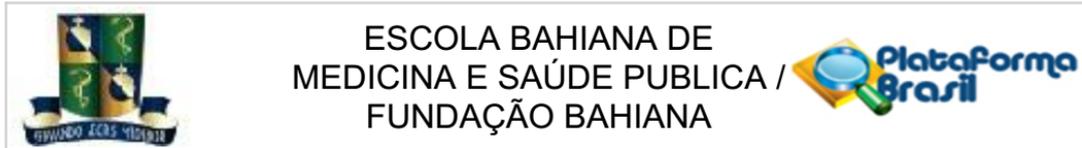
123. Kofoed K, Gersft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV-1) coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*. 2006;33(3):143-8
124. Piot P, Laga M. genital Ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV. *BMJ*. 1989. 11;298(6674):623-4.
125. Pettifor A, Walsh J, Wilkins V, Raghunathan P. How effective is syndromic management of STDs review of current studies. *Sex Transm Dis*. 2000; 27: 371–385.
126. Mohammed H, Mitchell H, Sile B, Duffell S, Nardone A, Hughes G. Increase in sexually transmitted infections among men who have sex with men, England, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 88–91.
127. Rodrigues EH, Abath FG. Sexually transmitted diseases in patients infected with HIV/AIDS in the State of Pernambuco, Brazil. *Rev. Soc. Bras Med Trop*. 2000 Jan-Feb; 33(1):47-52.
128. Awad SF, Abu-Raddad LJ. Could there have been substantial declines in sexual risk behavior across sub-Saharan Africa in the mid-1990s? *Epidemics*. 2014. 19 (8): 114-17.
129. Dougan S, Evans BG, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2007, 34(10):783-790.
130. Rodrigues EHG, Abath FGC. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med.Trop*. 2000,33(1):47-52.
131. Rimoto HK, et al. Seroprevalence and Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients Attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other Communities in Paraná, Brazil. *Aids Res Hum Retroviruses*. 2005,21(4):256-62.
132. Insztej B, Bastos FI, Veloso VG, Friedman RK, Pilotto JH, Schechter M, Derrico M, Andrade A, Lourenço MC, Moreira RI, Russomano F, Morgado M, Currier JS. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2006,17(7):473-8.
133. Dal Fabbro MM, Cunha RV, Paniago AM, Lindenberg Ade S, Freitas GM, Nogueira SA. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. *Braz J Infect Dis*. 2005, 9(1):20-7.
134. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Toledo P, Carneiro-Proietti ABF. Prevalência do HIV-1/2, do HTLV-I/II, do vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), do *Treponema pallidum* e do *Trypanosoma cruzi* entre presidiários em Manhuaçu, Minas Gerais, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,Uberaba* ,v. 33,n. 1,p. 27-30, Feb.2000 .

135. Figueiró-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL, Duarte G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(2):181-7.
136. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos E, Ventura JM, Revoredo AM, Moraes-Pinto MI, et al. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(4), 453-456.
137. Brites C, Goyanna F, França LG. Coinfection by HTLV-I/II is associated with an increased risk of strongyloidiasis and delay in starting antiretroviral therapy for AIDS patients. *Brazilian Journal Of Infectious Disease.* 2011; 1(15), 6-11.
138. Carvalho EM, Da Finseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004; 26(11): 487-97.
139. Riedel DA, Evans AS, Saxinger C, Blattner WA. A historical study of human T lymphotropic virus type I transmission in Barbados. *J Infect Dis.* 1989;159(4):603–9.
140. Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) in Jamaica. *Int J Epidemiol.* 1996; 25(5):1083–9. pmid:8921498.
141. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(5):490–4.
142. Boa-Sorte N, Purificação A, Amorim T, Assunção L, Reis A, Galvão-Castro B. [Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects]. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(6):618-24.
143. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I, Pereira Filho CS, Furlan R, Pedrosa C, et al. Adult T- cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 21(1):65–71.
144. de Oliveira MF, Fatal PL, Primo JR, da Silva JL, Batista ES, Farre´ L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12):1714–9.
145. Aquino EML, Heilborn ML, Knauth D, Bozon M, Almeida MC, Araújo J, et al. Adolescência e reprodução no Brasil: a heterogeneidade dos perfis sociais. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19 Suppl 2:S 377-88.
146. Anteghini M, Fonseca H, Ireland M, Blum RW. Health risk behaviors and associated risk and protective factors among Brazilian Adolescents in Santos, Brazil. *Journal of Adolescent Health.* 2001; 28: 295-302.

147. Marshall BL. (Re)medicalizing the Male Menopause. *Men and Masculinities*, 2007; 9(4), 509-529.
148. Pottes FA, Brito AM, Gouveia GC, Araújo EC, Carneiro RM. Aids e envelhecimento: características dos casos com idade igual ou maior que 50 anos em Pernambuco, de 1990 a 2000. *Rev Bras Epidemiol*. 2007; 10(3): 338-51.
149. Jacob HS, Gould, DC, Petty R. The Male Menopause: Does it exist? Problems of senescence in man are not analogous to female menopause. *Western Journal of Medicine*. 2000; 173 (2), 78-7.
150. Guerriero I, Ayres, JRCM, Hearst N. Masculinidade e vulnerabilidade ao HIV de homens heterossexuais, São Paulo, SP. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36 (4 Supl):50-60.
151. Silva NEK, Sancho LG. O acesso de homens a diagnóstico e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis na perspectiva multidimensional e relacional da vulnerabilidade. *Comunicação Saúde Educação*. 2013; 17(45), 463-71.
152. Corrêa M. Sexo, sexualidade e diferença sexual no discurso médico: algumas reflexões. In: Loyola, Maria Andréa (Org.). *A sexualidade nas ciências humanas*. Rio de Janeiro: EDUERJ, 1998. p. 69-92.
153. Lopes RHO, Carrijo IJ, Correa ME, Puga MAM, Motta-Castro ARC, Oliveira SMVL et al. [Prevalence of syphilis diagnosed in female inmates of city Ponta Porã]. *BMC Pro*. 2014;8(Suppl 4): P81.
154. Madi JM, Souza R da S, Araújo BF, Oliveira Filho PF, Rombaldi RL, Mitchell C et al. [Prevalence of toxoplasmosis, HIV, syphilis and rubella in a population of puerperal women using Whatman 903 filter paper]. *Braz J Infect Dis*. 2010 Jan- Feb;14(1):24-9.
155. Santos NTV. Vulnerabilidade e prevalência de HIV e sífilis em usuários de drogas no Recife: resultados de um estudo respondent-driven sampling. [thesis]. Recife (PE): Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
156. Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF, Santos RC, Araújo RM, Alves JA et al. [Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Sep-Oct;42(5):532-6.
157. Silveira MF, Beria JU, Horta BL, Tomasi E. Autopercepção de vulnerabilidade às doenças sexualmente transmissíveis e Aids em mulheres. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(6):670-7
158. Carrara S. A geopolítica simbólica da Sífilis: um ensaio de antropologia histórica. *Hist. Cienc. Saúde-Manguinhos*. 1996; 3 (3): 391-408.
159. Basta PC. As pestes do século XX: tuberculose e AIDS no Brasil, uma história comparada. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22 (2): 456-458.

ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da sífilis como marcador da transmissão sexual das retrovíroses humana em Salvador, Bahia, Brasil.

Pesquisador: Bernardo Galvão Castro Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55095416.4.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.683.680

Apresentação do Projeto:

Os autores referem que retrovírus são agentes causadores de enfermidades em animais e humanos e tornaram-se foco crescente de atenção da comunidade científica quando da discussão das políticas de saúde pública por todo o mundo. Informações sobre epidemiologia, transmissibilidade e doenças associadas aos retrovírus que infectam o homem têm sido gradualmente, destacando-se a via sexual como uma das principais características compartilhadas por estes vírus. Neste contexto, muitos estudos têm evidenciado a ideia de que a presença de uma doença de transmissão sexual se constitui em um evento sentinela para busca de outra doença sexualmente transmissível (DST) e que o fato de se contrair uma DST aumenta a possibilidade de transmitir e adquirir uma retrovírose durante uma relação sexual sem proteção. Na cidade de Salvador pesquisas anteriormente realizadas em amostras da população geral, determinaram uma prevalência de 0,5% e 1,7% respectivamente para HIV e HTLV e apontam a via sexual como a importante rota de transmissão destas enfermidades no município.

Objetivo da Pesquisa:

Como objetivo primário propõem:

1. Avaliar as taxas de co-infecção entre a infecção por sífilis e as retrovíroses humanas na cidade

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

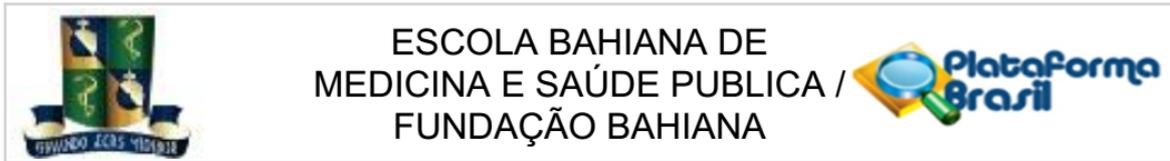
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.683.680

de Salvador como marcador da importância da via sexual na transmissão das retrovírus humanas neste município.

E como objetivo secundário:

1. Avaliar a prevalência de sífilis em uma amostra da população geral de Salvador.
2. Determina a correlação do vírus linfotrópico das células T humana (HTLV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV).
3. Ajudar a compreender a dinâmica da infecção pela sífilis em um grande centro urbano.
4. Descrever o perfil sócio demográfico da população residente nas diversas regiões da cidade de Salvador-Bahia, com testes positivos para sífilis isoladamente e associados à HTLV e HIV.
5. Comparar os resultados encontrados entre as diversas regiões estudadas de Salvador, determinando assim regiões de maior risco no município.
6. Determinar as taxas de infecção por sífilis em homens e mulheres. Relacionar os resultados encontrados com as informações epidemiológicas do Estado da Bahia.
7. Contribuir com informações que possibilitem às autoridades que atuam na área de saúde pública formular intervenções mais efetivas para eliminação ou redução destas enfermidades.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O pesquisador responsável informa que o trata-se de um estudo não vinculado, de base populacional e que os participantes são anônimos.

Benefícios:

Os dados do estudo poderão servir como substrato para construção de políticas públicas de saúde mais consistente e que objetivem um melhor controle da infecção das retrovírus humanas e da sífilis.

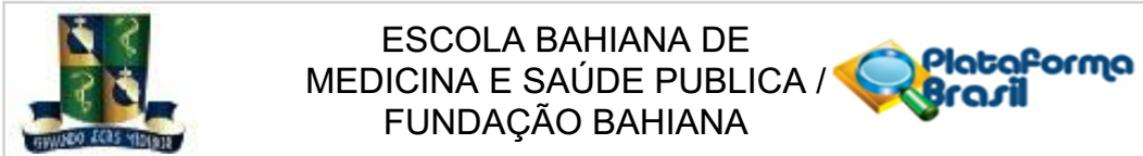
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de corte transversal, faz parte de um estudo maior da avaliação do impacto epidemiológico do Programa de Saneamento Ambiental da Baía de Todos os Santos (Bahia Azul). É informado de que se trata de estudo anônimo, não vinculado, que utilizará a soroteca colhida durante o projeto Bahia Azul. Neste projeto houve a assinatura dos participantes ou seus representantes legais autorizando a realização dos exames. Informa que outros estudos foram anteriormente realizados e publicados com os dados colhidos. Será realizado o teste sorológico para sífilis neste material. Relatado ainda que as informações dos dados sócio demográficos das amostras em estudo.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.683.680

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos pertinentes inclusive carta de concordância do responsável pelo banco de amostras e ficha de coleta de dados.

Recomendações:

Inserir no cronograma o período de entrega de relatório ao CEP-Bahiana

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com análise bioética pautada na Res. 466/12 e documentos afins, este projeto encontra-se exequível por garantir a equidade, autonomia, justiça, beneficência e não maleficência aos participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_679778.pdf	19/07/2016 12:48:01		Aceito
Outros	FCDados.pdf	19/07/2016	Bernardo Galvão	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

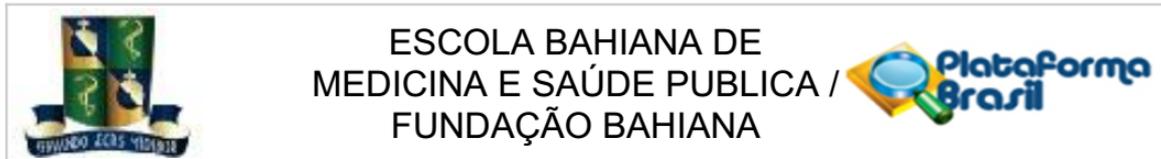
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.683.680

Outros	FCDados.pdf	12:47:15	Castro Filho	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	19/07/2016 12:43:58	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Outros	Documento.pdf	19/07/2016 12:41:58	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	19/07/2016 12:35:06	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Folha de Rosto	20160404204134722_0001.pdf	05/04/2016 09:03:06	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 17 de Agosto de 2016

**Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)**

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo B – Artigo Publicado na revista Plos One



RESEARCH ARTICLE

HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil

David Nunes¹, Ney Boa-Sorte¹, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2}, Graham P. Taylor³, Maria Gloria Teixeira⁴, Mauricio L. Barreto^{2,4}, Inês Dourado³, Bernardo Galvão-Castro^{1,2*}

1 Centro Integrativo e Interdisciplinar de HTLV, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil, **2** Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz/Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, **3** Imperial College Healthcare NHS Trust, National Centre for Human Retrovirology, St. Mary's Hospital, London, United Kingdom, **4** Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

* bgalvao@bahiana.edu.br



OPEN ACCESS

Citation: Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. (2017) HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. PLoS ONE 12(2): e0171303. doi:10.1371/journal.pone.0171303

Editor: William M. Switzer, Centers for Disease Control and Prevention, UNITED STATES

Received: May 17, 2016

Accepted: January 18, 2017

Published: February 3, 2017

Copyright: © 2017 Nunes et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and by Fundação de Amparo à pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Salvador is the city with the highest number of HTLV-1 infected individuals in Brazil, yet the main route of HTLV-1 transmission is unknown.

Objective

To investigate the association of syphilis infection as a proxy for sexual transmission of HTLV-1 infection in the general population of this city.

Methods

A cross sectional population-based study was conducted with 3,451 serum samples obtained by a representative simple random sampling. Data on gender, age, income, and years of education were collected by questionnaire and the presence of HTLV, HIV and *Treponema pallidum* infection was determined by serology. Logistic regression analysis was used to evaluate the independent effect of the potential explanatory variables to HTLV-1 infection and Odds Ratios (OR) and 95% CI were calculated.

Results

The majority of studied individuals were female (56.4%), had less than 7 years of education (55.3%) and earned two or less minimum wages (52.0%). The overall prevalence of HTLV-1 was 1.48% (51/3,451; 95% CI: 1.10%–1.94%), which increased with age. Only three persons younger than 17 (3/958; 0.31%; CI 95% 0.06–0.91) years were infected by HTLV-1.

Among the 45 syphilis positives, 12 (26.7%) were HTLV positive, while among 21 HIV positives, only one (4.8%) was HTLV positive. HTLV-1 infection was found to be associated with syphilis infection (OR_{ADJUSTED} 36.77; 95% CI 14.96–90.41).

Conclusion

The data presented herein indicate that horizontal transmission between adults is the main route of HTLV-1 infection in the general population of Salvador and that this is likely to occur through sexual contact.

Introduction

Human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) is a delta retrovirus of worldwide distribution and it is estimated that at least 5–10 million people harbor the virus [1]. To identify the risk of transmission via tissue transplantation, high prevalence has been defined as greater than 1% in the general population or greater than 1 in 10,000 first time blood donors [2]. The highest areas of prevalence are located in Japan, Africa, the Caribbean Islands, Melanesia, the Mashhad area of northeastern Iran and South America. Brazil, which potentially harbors 800,000 people with HTLV-1, represents the largest number of carriers on the American continent [1, 3].

HTLV-1 is etiologically linked with adult T cell leukemia-lymphoma (ATLL) [4], tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM) [5, 6], uveitis [7], and infective dermatitis [8]. Furthermore, many other diseases have been associated with HTLV-1 infection, such as polymyositis, sinusitis, broncho-alveolar pneumonia, keratoconjunctivitis sicca and bronchiectasis, indicating multi-systemic involvement [1, 9–11].

The inter-human transmission of HTLV-1 arises from infected lymphocytes, as plasma is unable to promote infection [12] and HTLV-1 viral RNA is either not detected or only detected at very low concentrations in patient plasma [13]. Transmission occurs through contaminated blood or tissue, from mother-to-child, predominantly through breast-feeding, as well as through sexual contact [1, 14]. Since the establishment of blood screening for HTLV-1, the transmission of this virus in endemic areas primarily occurs from mother-to-child and/or through sexual intercourse [15, 16]. The risk of transmission of HTLV-1 per coital act, particularly between new sexual partners, is unknown. However, sexual transmission is more efficient from men to women, with a reported rate of 60.8% compared to 0.4% in the reciprocal direction [17]. In a prospective study of 97 Japanese HTLV-serodiscordant couples followed for five years, the overall transmission rate was approximately 1% per year, and the relative rate of transmission was 3.9 fold higher from infected males to their uninfected female partner than vice versa [18]. The presence of genital ulcers and a higher number of sexual partners increases the risk of sexual transmission of HTLV-1 [19].

Salvador, located in the northeastern region of Brazil, is considered an epicenter of HTLV-1 infection in the country, with a prevalence above 1% in the general population [1.74% (95% CI: 1.1%–2.5%)] [20], 1.35% (95% CI: 0.65–2.05%) among blood donors [21] and 0.84% (95% CI: 0.65–1.08) among pregnant women [22]. A previous general population survey found higher rates of HTLV-1 infection among men and women over 50 years compared to those under 50: 6.3% (OR: 12.3; 95% CI: 1.47–103.1) and 9.3% (OR: 9.7; 95% CI: 3.11–30.4) for males and females, respectively. Moreover, no individuals under 13 years of age were found to be infected, suggesting the predominance of sexual transmission of HTLV-1 in this city [20]. In addition, a case control study found that a previous history of sexually transmitted disease (STD) was a risk factor to HTLV-1 infection in blood donors, which is also suggestive of the predominance of sexual transmission [23]. However, blood donors constitute a more biased sample due to the restricted nature of this population, which differs substantially from the general population [24]. In the present study, we aimed to investigate the association of syphilis

infection as a proxy for sexual transmission of HTLV-1 infection in the general population of Salvador, a city with an estimated 50,000 HTLV-1 infected individuals.

Materials and methods

Study design and population

A cross-sectional study was carried out in order to investigate HTLV-1 infection in the general population of Salvador, located in northeastern Brazil. This city presents a high socio-economic inequality and a population of approximately 2.9 million inhabitants, of which roughly 80% are black or racially mixed African and Portuguese descendants [25]. The dataset was part of a larger biological survey conducted to estimate the incidence and prevalence of the main infectious diseases among residents of all ages of selected neighborhoods called "sentinel areas" in Salvador, from May 1998 to July 2000, as described elsewhere [26]. In short, the study population was drawn from a spatial sample of 30 sentinel areas representing a wide range of living conditions. Each sentinel area, in turn, consisted of two or more adjacent census tracts with similar income levels and basic sanitation coverage [27].

This study analyzed data from 3,451 serum samples, obtained by a simple random sampling procedure without replacement, stored at -20°C. Information on area of residence, sex, age, income, and years of education were collected by a questionnaire. After obtaining signed informed consent, 10 ml of blood were collected from all study participants. For children, blood was collected, after obtaining signed informed consent from their parents or guardian, using appropriate equipment for the child's age. Samples were anonymized prior to laboratory analysis. HTLV, HIV and *T. pallidum* sero-prevalence were determined. The research protocol was approved by both Institutional Research Boards of the Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz and of the Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Laboratory assays

Sera from all volunteers were screened for HTLV 1/2 antibodies by ELISA (HTLV-1 (rp21e enhanced), EIA, Cambridge Biotech Corporation, Worcester, MA, USA); confirmation and discrimination between HTLV-1 and HTLV-2 was performed by western blotting (HTLV Blot 2.4, Genelabs Diagnostics GLD, Science Park Drive, Singapore). HIV antibodies were detected using ELISA (Ortho Diagnostics EIA, Rochester, USA), and confirmed by indirect immunofluorescence (Biomanguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil), following the manufacturer's recommendations. *Treponema pallidum* infection was investigated by testing reactivity to non-treponemal cardiolipin using the Venereal Disease Research Laboratory test (Laborclin, Paraná, Brazil), and confirmed by indirect immunofluorescence (FTA, Hoechst/Behring, Germany).

Data analysis

The outcome variable was prevalence of HTLV-1 infection. Syphilis infection was used as a proxy for sexual transmission of HTLV-1 infection, since other sexual behavior variables were not available in the main survey. Descriptive statistics were determined for each variable. Age was examined in four different strata to analyze trends in HTLV-1 prevalence rates (0–16 yrs; 17–30 yrs; 31–50 yrs and 2" 51 yrs). Other variables (and cut points) were years of education (>7 years); income (<twice the Brazilian minimum monthly wage (MW), equal to approximately US \$125 at the time of survey. Prevalence rates of HTLV-1 infection and respective binomial 95% confidence intervals (CI) pertaining to study variables were estimated. Odds Ratios (OR) and 95% CI from logistic regression analyses were used to evaluate the association

of syphilis infection with HTLV-1 infection. The Statistical Package for the Social Science (SPSS, Inc, Chicago, IL) version 14.0 was used for statistical analyses.

Results

The study population comprised 3,451 subjects of which 1,947 (56.4%) were females; age ranged from 0 to 99 years. Eleven (0.32%) and 23 (0.67%) subjects provided no information about sex and age, respectively. The majority (55.3%; 1895/3425) had less than seven years of education and 52.0% (1660/3192) earned two MW or less.

The overall prevalence of HTLV-1 was 1.48% (51/3451; 95% CI: 1.10%–1.94%), which was shown to increase with age (Table 1). HTLV-1 infection rates were 1.27% (19/1,493; 95% CI: 0.77–1.98) among males and 1.59% (31/1,947; 95% CI: 1.08–2.25) in females (Fig 1). Three persons younger than 17 (3/958; 0.31%; CI 95% 0.06–0.91) years were found to be infected by HTLV-1: two girls, aged two and fourteen years, and one 16-year-old boy. Overall prevalence of syphilis and HIV were 1.30% (45/3,451; 95% CI 0.95–1.74) and 0.6%

(21/3,451; 95% CI: 0.37–0.93), respectively. Among those positive for syphilis, 26.67% (12/45; 95% CI: 14.60–41.94) were positive for HTLV-1, while among the 21 individuals positive for HIV, only one

Table 1. Study population and Prevalence Rate of HTLV-1 Infection according to study variables. Salvador, Northeast Brazil.

Variable	Study Population		HTLV infection	
	N	%	N (%)	95%CI
Age				
0 a 16	958	27.95	03 (0.31)	0.06–0.91
17 a 30	1102	32.15	09 (0.82)	0.37–1.54
31 a 50	928	27.07	13 (1.40)	0.75–2.38
51 +	440	12.84	25 (5.68)	3.71–8.27
Total	3428	100		
Sex				
Male	1493	43.4	19(1.27)	0.77–1.98
Female	1947	56.6	31(1.59)	1.08–2.25
Total	3440	100		
Years of education				
>7 years	1530	44.67	15 (0.98)	0.55–1.61
S7 years	1895	55.33	34 (1.79)	1.24–2.50
Total	3425	100		
Monthly Income				
>2 MW	1532	47.99	16 (1.04)	0.60–1.69
S2 MW	1660	52.01	32 (1.93)	1.32–2.71
Total	3192	100		
Syphilis				
Negative	3406	98.7	39 (1.15)	0.82–1.56
Positive	45	1.3	12 (26.67)	14.60–41.94
Total	3451	100		
HIV				
Negative	3430	99.39	50 (1.46)	1.08–1.92
Positive	21	0.61	01 (4.76)	0.12–23.81
Total	3451	100		

HTLV-1: Human T-lymphotropic virus type 1; CI: Confidence interval; MW: Minimum wage = US\$ 125.00 at the time of survey. HIV: Human immunodeficiency virus

doi:10.1371/journal.pone.0171303.t001

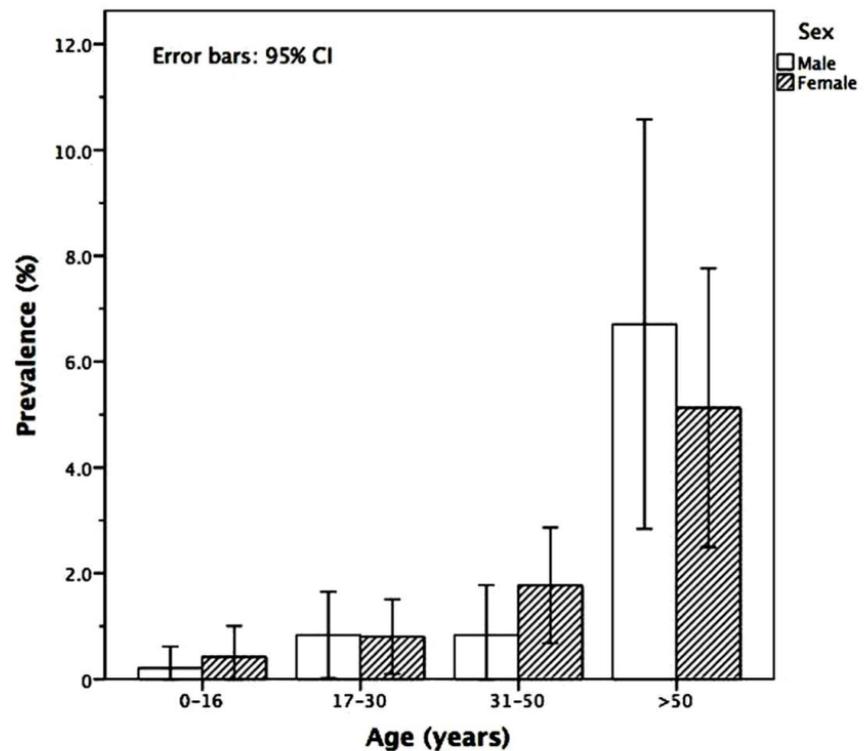


Fig 1. Prevalence of HTLV-1 infection among males and females in Salvador, Bahia-Brazil, stratified by age in years.

doi:10.1371/journal.pone.0171303.g001

(4.76%; 95% CI: 0.12–23.81) had HTLV-1. Of the 51 HTLV-1 infected individuals, 11 were co-infected with syphilis: 26.32% (5/19) were males, while 19.35% (6/31) were females. One co-infected individual reported no information on sex. The only HIV-infected individual was a 40-year-old female who was HTLV-1 seropositive.

HTLV-1 infection was strongly associated with syphilis seroreactivity (OR: 36.77; 95% CI 14.96–90.41) after adjusting for other study variables (Table 2). Males presented an even stronger association (OR: 40.38; 95% CI: 10.30–158.25), which was somewhat less among females (OR 33.41; 95% CI: 8.74–127.68). Additionally, a significant correlation ($r = 0.221$; $p < 0.001$) was observed between HIV and syphilis (OR_{crude}: 44.63; CI_{95%}: 6.17–116.79).

Discussion

The city of Salvador continues to be an important location for HTLV-1 infection surveillance, as the prevalence among the general population remains above 1% (1.45%). In addition, very few studies involving large samples have investigated HTLV among the general population [24].

Three observations from this study strongly suggest that sexual contact constitutes the main route of HTLV-1 transmission in the general population of Salvador. First, a robust association

Table 2. Crude and adjusted Odds Ratios (OR) regarding the association of HTLV-1 infection and syphilis, adjusted for sex, family income, age, years of education and HIV infection in Salvador, North-east Brazil.

Variables	OR crude (95% CI)	OR adjusted (95% CI)
Syphilis		
Negative	1.00	1.00
Positive	31.39 (15.09–65.29)	36.77 (14.96–90.41)
Sex		
Male	1.00	1.00
Female	1.26 (0.71–2.23)	1.10 (0.58–2.06)
Age (years)		
0–50	1.00	1.00
51 +	6.65 (3.76–11.74)	9.62 (5.04–18.36)
Family income		
> 2 MW	1.00	1.00
S 2 MW	1.86 (1.02–3.41)	2.23 (1.11–4.47)
Years of education		
> 7 years	1.00	1.00
S 7 years	1.85 (1.00–3.40)	1.15 (0.57–2.33)
HIV		
Negative	1.00	(*)
Positive	3.38 (0.44–25.67)	

(*) Due to the occurrence of a single case of HIV/HTLV co-infection, it was impossible to perform multivariate modeling

doi:10.1371/journal.pone.0171303.t002

between syphilis infection and HTLV-1 infection. Those with *T. pallidum* seropositivity were almost 40 times more likely to be HTLV-1 positive compared to *T. pallidum* seronegative individuals. Second, the seroprevalence of HTLV-1 infection in children and adolescents younger than 17 years was only 0.3%. These HTLV-1 infected persons were two girls, aged two and fourteen years old, and one 16-year-old boy. Third, a sharp increase in the prevalence of HTLV-1 infection in older age groups confirms the adult acquisition of HTLV-1, supporting the previously postulated predominance of sexual transmission [20].

Unprotected sex, multiple partners, history of other sexually transmitted diseases, and sexual intercourse with injection drug users were identified as risk factors for HTLV-1 infection in this city [23, 28]. In addition, the mean age of coitarche, in the state of Bahia at the time of this study, was 15 and 16 years for men and women, respectively [29].

Evidence of sexual transmission as a main route of HTLV-1 has also been reported in the Caribbean [30, 31]. Conversely, breastfeeding has been considered the main route of HTLV-1 transmission in Japan [32]. Although cultural and socioeconomic characteristics are different among Japan and other tropical countries, including Brazil, it is unclear why the major routes of HTLV-1 transmission differ among these countries. We can hypothesize that different methods of contraception could facilitate or prevent the sexual transmission of HTLV-1. The usage of condoms is the preferred method of contraception in Japan, while this is much lower in developing countries, such as Brazil, including in the city of Salvador [23, 33–35]. Accordingly, we have demonstrated that HTLV-1 infection is associated with low family income (OR: 2.23; CI95% 1.11–4.47). Moreover, it is well known that illiteracy and poverty are more frequent in developing areas, and these socioeconomic aspects are also associated with low rates of condom usage [36]. In addition, there is a marked difference between the governmental

programs of prevention and health care for people living with HTLV-1 in Japan and Brazil. While these programs are robust in Japan, in Brazil they are incipient, and HTLV-1 infection and its associated diseases are considered neglected diseases [37].

Although sexual transmission was the most probable route of HTLV-1 infection in this study, vertical transmission also plays a role in the dissemination of HTLV-1. Previous studies have shown that the prevalence of HTLV-1 infection among pregnant women in Salvador and other cities in the state of Bahia remains around 1% [22, 38, 39]. Furthermore, it has been claimed that ATLL and IDH are associated with vertical HTLV-1 transmission, while the horizontal route (blood and sexual) is associated with the development of HAM/TSP [8, 40, 41]. In Salvador-Bahia, several cases of both ATLL and IDH have been reported [42–44].

It has been postulated that a period of breastfeeding lasting six months or more is strongly associated with mother-to-child transmission [45]. However, in the early 1980s, the median time of breastfeeding did not exceed more than six months in Brazil [46]. A nationwide Brazilian survey carried out from 1998 to 2008 showed an increase in the median duration of exclusive breastfeeding from 23.4 to 54.1 days and total breastfeeding time of 295.9 to 341.6 days [47]. This has raised great concern regarding the increase of vertical transmission in Brazil, since HTLV antenatal screening is not mandatory in this country. Conversely, in Japan, where antenatal screening is mandatory, vertical transmission of HTLV-1 is decreasing [48].

In the present study, the prevalence of syphilis in the general population of Salvador was 1.3%, two times higher than the prevalence of HIV-1 (0.6%). Moreover, the prevalence of seropositivity for *T. pallidum* among individuals 17–30 years was 1.91%, nine times higher than that of younger individuals \leq 16 years. Only two individuals aged 15 and 16 years had positive serology, which reinforces the notion that infection by *T. pallidum* should be considered a marker of sexual transmission. The higher prevalence in the general population could be explained by the failure of public health programs to control infection. For instance, a recently published editorial estimated that just 12% of sexual partners received treatment for syphilis in Brazil, which is clearly a failure by the public health system to control transmission of syphilis infection [49]. By contrast, Brazil is considered a model among the developing world with respect to the scope and success of its AIDS treatment programs. [50] HIV transmission is relatively controlled in the general population of Salvador, likely as a result of successful government treatment programs, as well as the fact that HIV infection remains restricted to the so-called key populations for this epidemic: mainly men who have sex with men, female sex workers and drug users [51–53].

Preventive measures to avoid HIV and blood-borne infections may have also helped curb HTLV-1 infection in Brazil. However, there is a possibility that new prevention tools based on the treatment of HIV will not be applicable to the prevention of HTLV, potentially leading to higher rates of HTLV-1 transmission.

The present study is limited due to the cross-sectional nature of the data herein; as such, we are unable to determine causal relationships of the observed associations between syphilis infection and HTLV-1. Nevertheless, the observed associations are consistent with previously presented results [20]. In addition, the lack of robust data on major sexual behavior risk factors, such as unprotected sexual intercourse, number of sexual partners and age of coitarche, limits us from definitively asserting that sexual transmission constitutes the main route of HTLV-1 infection in the city of Salvador.

Nonetheless, it is of paramount importance to reinforce preventive measures, such as urging the use of condoms, as well as to implement mandatory HTLV screening for pregnant women throughout Brazil.

Acknowledgments

We thank Mr Noilson Lazaro for technical assistance. The authors would like to thank Andris K. Walter for English revision/editing services.

Author contributions

Conceptualization: DN NBS MFRG GPT MGT MLB ID BGC.

Data curation: NBS.

Formal analysis: DN NBS ID.

Funding acquisition: BGC.

Investigation: DN.

Methodology: DN NBS MFRG BGC.

Project administration: BGC.

Resources: BGC.

Supervision: BGC.

Visualization: DN NBS MFRG BGC.

Writing – original draft: DN NBS MFRG GPT MGT MLB ID BGC.

Writing – review & editing: NBS MFRG GPT ID BGC.

References

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388. doi: [10.3389/fmicb.2012.00388](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388) PMID: [23162541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23162541/)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment of HTLV-1/2 transmission by tissue/cell transplantation. Part 2: Risks by tissue type, impact of processing and effectiveness of prevention measures. Stockholm: ECDC; 2012.
- Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghdam F, Bidkhorri HR, Shamsian SK, Ahmadi S, et al. High prevalence of HTLV-1 infection in Mashhad, Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *J Clin Virol.* 2011; 52(3):172–6. doi: [10.1016/j.jcv.2011.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004) PMID: [21840754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840754/)
- Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982; 79(6):2031–5. PMID: [6979048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6979048/)
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet.* 1985; 2(8452):407–10. PMID: [2863442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2863442/)
- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986; 1(8488):1031–2.
- Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114(2):123–9. PMID: [1642286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1642286/)
- LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet.* 1990; 336(8727):1345–7. PMID: [1978165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978165/)
- Castro-Lima Vargens C, Grassi MF, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, de Almeida Kruschewsky R, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *J Clin Virol.* 2011; 52(3):177–80. doi: [10.1016/j.jcv.2011.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.016) PMID: [21868282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868282/)
- Einsiedel L, Cassar O, Goeman E, Spelman T, Au V, Hatami S, et al. Higher human T-lymphotropic virus type 1 subtype C proviral loads are associated with bronchiectasis in indigenous australians:

- results of a case-control study. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1(1):ofu023. doi: [10.1093/ofid/ofu023](https://doi.org/10.1093/ofid/ofu023) PMID: [25734096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734096/)
11. Honarbakhsh S, Taylor GP. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:258. doi: [10.1186/s12879-015-1002-0](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1002-0) PMID: [26143070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143070/)
 12. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-1 between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science.* 2003; 299(5613): 1713–6. doi: [10.1126/science.1080115](https://doi.org/10.1126/science.1080115) PMID: [12589003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589003/)
 13. Demontis MA, Sadiq MT, Golz S, Taylor GP. HTLV-1 viral RNA is detected rarely in plasma of HTLV-1 infected subjects. *J Med Virol.* 2015; 87(12):2130–4. doi: [10.1002/jmv.24264](https://doi.org/10.1002/jmv.24264) PMID: [25982784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982784/)
 14. Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-1/2: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998; 40(4): 245–51. PMID: [9876439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9876439/)
 15. Paiva A, Casseb J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(3):265–74. PMID: [25075475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075475/)
 16. Yamada T, Togashi T, Tsutsumi H, Imamura M, Okubo H, Okabe M, et al. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 carriers among pregnant women in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol.* 2014; 58(8):427–31. doi: [10.1111/1348-0421.12165](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12165) PMID: [24909551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909551/)
 17. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis.* 1986; 154(5):851–7. PMID: [2877031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2877031/)
 18. Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Tsunetoshi Y, Tsuda K, et al. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis.* 1993; 167(1):57–65. PMID: [8418183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8418183/)
 19. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1). *Ann Intern Med.* 1989; 111(7):555–60. PMID: [2789009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789009/)
 20. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-1 in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 34(5):527–31. PMID: [14657765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657765/)
 21. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion.* 1997; 37(2):242–3. PMID: [9051104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9051104/)
 22. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 26(5):490–4. PMID: [11391171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391171/)
 23. Mota A, Nunes C, Melo A, Romeo M, Boasorte N, Dourado I, et al. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil—associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006; 28(2):120–6.
 24. Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev.* 2009; 11(4):205–14. PMID: [19940947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940947/)
 25. Lima-Costa MF, Rodrigues LC, Barreto ML, Gouveia M, Horta BL, Mambriini J, et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). *Sci Rep.* 2015; 5:9812. doi: [10.1038/srep09812](https://doi.org/10.1038/srep09812) PMID: [25913126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913126/)
 26. Teixeira MG, Barreto ML, Costa MC, Strina A, Martins D Jr., Prado M. Sentinel areas: a monitoring strategy in public health. *Cad Saude Publica.* 2002; 18(5):1189–95. PMID: [12244351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244351/)
 27. Dourado I, Milroy CA, Mello MA, Ferraro GA, Castro-Lima Filho H, Guimarães ML, et al. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2007; 23(1):25–32. PMID: [17187101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187101/)
 28. Dourado I, Andrade T, Galvão-Castro B. HTLV-1 in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 19(4):426–9. PMID: [9833754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9833754/)
 29. Almeida MCC, Aquino EML, Gaffikin L, Magnani RJ. Contraceptive use among adolescents at public schools in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2003; 37(5):566–75. PMID: [14569331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569331/)
 30. Riedel DA, Evans AS, Saxinger C, Blattner WA. A historical study of human T lymphotropic virus type I transmission in Barbados. *J Infect Dis.* 1989; 159(4):603–9. PMID: [2538516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2538516/)
 31. Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) in Jamaica. *Int J Epidemiol.* 1996; 25(5):1083–9. PMID: [8921498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921498/)
 32. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, Ishimaru T, Miyamoto T, Hino S. Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics.* 1990; 86(1):11–7. PMID: [2359666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2359666/)

33. Matsumoto Y, Yamabe S, Sugishima T, Geronazzo D. Perception of oral contraceptives among women of reproductive age in Japan: a comparison with the USA and France. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(7):887–92. doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01461.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01461.x) PMID: [21450030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450030/)
34. Walcott MM, Funkhouser E, Aung M, Kempf MC, Ehiri J, Zhang K, et al. Gender norms and sexual behaviours among men in western Jamaica. *Sex Health.* 2014; 11(1):42–51. doi: [10.1071/SH13099](https://doi.org/10.1071/SH13099) PMID: [24618497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618497/)
35. United Nations. *World Contraceptive Patterns 2013.* In: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. New York, EUA: United Nations; 2013. p. 2.
36. Snelling D, Rasugu Omariba DW, Hong S, Georgiades K, Racine Y, Boyle MH. HIV/AIDS knowledge, women's education, epidemic severity and protective sexual behaviour in low- and middle-income countries. *J Biosoc Sci.* 2007; 39(3):421–42. doi: [10.1017/S0021932006001465](https://doi.org/10.1017/S0021932006001465) PMID: [16854252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16854252/)
37. Casseb J. Is human T cell lymphotropic type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) syndrome a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(11):e487. doi: [10.1371/journal.pntd.0000487](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000487) PMID: [19936247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936247/)
38. Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol.* 2008; 80(11):2040–5. doi: [10.1002/jmv.21278](https://doi.org/10.1002/jmv.21278) PMID: [18814252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18814252/)
39. Mello MA, da Conceição AF, Sousa SM, Alcântara LC, Marin LJ, Regina da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology.* 2014; 11:28. doi: [10.1186/1743-422X-11-28](https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-28) PMID: [24524416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524416/)
40. Krämer A, Maloney EM, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Manns A, Murphy EL, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(11):1212–20. PMID: [7485068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485068/)
41. Hanchard B. Outcomes of early life exposure to human T cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(4):542–3. doi: [10.1086/432066](https://doi.org/10.1086/432066) PMID: [16028165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16028165/)
42. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I, Pereira Filho CS, Furlan R, Pedrosa C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 21(1):65–71. PMID: [10235516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235516/)
43. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol.* 2009; 48(4):598–604. doi: [10.1080/02841860802657235](https://doi.org/10.1080/02841860802657235) PMID: [19165640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165640/)
44. de Oliveira MF, Fatah PL, Primo JR, da Silva JL, Batista ES, Farré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12):1714–9. doi: [10.1093/cid/cis273](https://doi.org/10.1093/cid/cis273) PMID: [22467669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467669/)
45. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011; 87(4):152–66. doi: [10.2183/pjab.87.152](https://doi.org/10.2183/pjab.87.152) PMID: [21558754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558754/)
46. Venancio SI, Saldiva SR, Monteiro CA. Secular trends in breastfeeding in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2013; 47(6):1205–8. doi: [10.1590/S0034-8910.2013047004676](https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004676) PMID: [24626558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24626558/)
47. Venancio SI, Escuder MM, Saldiva SR, Giugliani ER. Breastfeeding practice in the Brazilian capital cities and the Federal District: current status and advances. *J Pediatr (Rio J).* 2010; 86(4):317–24.
48. Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, et al. Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(6):699–701. doi: [10.1097/INF.0b013e3182897c36](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182897c36) PMID: [23429560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429560/)
49. Cooper JM, Michelow IC, Wozniak PS, Sánchez PJ. In time: the persistence of congenital syphilis in Brazil—More progress needed! *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(3):251–3. doi: [10.1016/j.rpped.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.06.001) PMID: [27521453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521453/)
50. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood).* 2009; 28(4):1103–13.
51. Brignol S, Dourado I, Amorim LD, Kerr LR. Vulnerability in the context of HIV and syphilis infection in a population of men who have sex with men (MSM) in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2015; 31(5):1035–48. doi: [10.1590/0102-311X00178313](https://doi.org/10.1590/0102-311X00178313) PMID: [26083178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083178/)
52. Kerr LR, Mota RS, Kendall C, Pinho AA, Mello MB, Guimarães MD, et al. HIV among MSM in a large middle-income country. *AIDS.* 2013; 27(3):427–35. doi: [10.1097/QAD.0b013e32835ad504](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835ad504) PMID: [23291540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291540/)
53. Damacena GN, Szwarcwald CL, de Souza Júnior PR, Dourado I. Risk factors associated with HIV prevalence among female sex workers in 10 Brazilian cities. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57 Suppl 3:S144–52.