

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO CAUSADA PELO *Treponema pallidum* NA
POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE DO MATO GROSSO DO SUL**

MAISA ESTOPA CORREA

DOURADOS MS

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO CAUSADA PELO *Treponema pallidum* NA
POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE DOMATO GROSSO DO SUL**

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

Orientadora: Dra. Simone Simionatto

DOURADOS MS

2015

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, **Zete e Antonio**, por toda dedicação, apoio, incentivo e amor incondicional que me proporcionam. Só enquanto eu respirar, vou amar vocês!

Agradecimentos

Primeiramente a **Deus**, por sua imensa misericórdia e a virgem Maria com sua constante intercessão me permitiram concluir esta etapa em minha vida.

A minha mãe Zete. Companheira inseparável de todas as horas. Que me ensinou a ser forte, que nunca mediu esforços para me dar o melhor e a quem devo grande parte do que sou hoje.

Ao meu pai Antonio. Exemplo de força e honestidade. Que me propiciou sempre a realização dos meus sonhos profissionais. Meu eterno obrigada!

Ao meu irmão Rodrigo, pela amizade e companheirismo. Obrigada por sempre ter acreditado no meu potencial!

A minha Tia Marlene, um anjo que Deus colocou na minha vida.

A Prof. Dr^a Simone Simionatto, por sua excelente orientação, confiança, estímulo, apoio, amizade. Obrigada por entender minhas limitações e me incentivar a superá-las, por ajudar a ultrapassar os obstáculos enfrentados durante esta jornada, pode ter certeza “prof” você fez a diferença no meu crescimento científico. Muito obrigada!!

Ao Prof. Dr^o Julio Croda, meu agradecimento por ti é imensurável, obrigada pela idealização dessa pesquisa, pela paciência e disponibilidade.

A Prof. Dr^a Ana Rita, muito obrigada pela parceria, pela disponibilidade, pelo suporte técnico, por toda ajuda na realização dessa pesquisa.

Ao Dr^o Maurício Pompílio, meu sincero agradecimento, pela ajuda na parte clínica da pesquisa.

A querida Prof. Dr^a Sandra, muito obrigada, por toda ajuda para a realização dessa pesquisa!

A todo o corpo docente e funcionários do Mestrado em Ciências da Saúde.

Aos meus grandes amigos Kesita, Edilaine, David, Geisi, Laís, Japa, Aninha, Arianne, Bruninha, Julio, Luís Fernando, ao grupo do Tiaguíssimo e amigos. Irmãos que Deus me presenteou aqui na terra. Obrigada pelo apoio incondicional e por nunca medir esforços para estar ao meu lado quando preciso.

Aos queridos amigos que adquiri no mestrado em especial Flora, Lujan, Nany, Luana, Débora e Mariana. Obrigada por todos momentos de alegria que me proporcionaram nesses dois anos!

Ao GPBMM e ao Grupo TB, pela ajuda, força e pelas incansáveis horas digitando os questionários, meus sinceros agradecimentos!

Agradeço também a Larissa, Marcos, Grazi, Ton, Andrea, Renata, Dayse, Flávia que juntos encararam esse projeto o qual tornou realidade. A presença de vocês tornou essa caminhada mais leve!

Ao Emaús, Acolhimento, Simplicidade e União! Jesus Emaús Jesus, Hey!

A minha vizinha Roberta e Jociely Pinheiro (*In memoriam*), que foi para casa do Pai no decorrer do meu mestrado, a saudade só chega a quem amou!

A Universidade Federal da Grande Dourados.

À Fundect/Capes, pela bolsa de mestrado concedida.

À Proext-MEC/SESu pelo financiamento da pesquisa.

A população privada de liberdade, que voluntariamente aceitou participar dessa pesquisa!

A todos que de alguma forma contribuíram para elaboração desse trabalho, meus sinceros agradecimentos!

“Agrada-te do Senhor, e ele satisfará os desejos do teu coração. Entrega o teu caminho ao SENHOR, confia nele, e o mais ele fará” (Salmo 37: 4-5).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Histórico e etiopatogenia.....	16
2.2 Sífilis.....	19
2.3 Diagnóstico	21
2.4 Tratamento da sífilis.....	25
2.5 Epidemiologia da infecção causada pelo <i>T. pallidum</i> no mundo	26
2.6 Epidemiologia da infecção causada pelo <i>T. pallidum</i> no Brasil.....	28
2.7 Indivíduos privados de liberdade	32
2.8 Epidemiologia da infecção causada pelo <i>T. pallidum</i> em indivíduos privados de liberdade	36
2.9 Epidemiologia da infecção causada pelo <i>T. pallidum</i> em indivíduos privados de liberdade no Brasil.	41
2.10 Considerações finais da revisão bibliográfica	46
3 OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo Geral	47
3.2 Objetivos Específicos.....	47
4 ARTIGO CIENTÍFICO.....	55
5. CONCLUSÕES DO ESTUDO	65
6 ANEXOS	66
6.1 Questionário da pesquisa	66
6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	70
6.3 Autorização da realização da pesquisa.....	72
6.4 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	73
6.5 Normas de publicação do periódico	74

Listas de figuras

Figura 1. Micrografia de uma porção de <i>T. pallidum</i> , mostrando a bainha externa e dois filamentos axiais aderidos próximos a uma extremidade celular sob a bainha.....	17
Figura 2. Fases da infecção pelo <i>T. pallidum</i>	20
Figura 3. Taxa de crescimento da população privada de liberdade (em mil).....	19
Figura 4. Taxa de aprisionamento por Unidade de Federação.....	35

Listas de tabelas

Tabela 1. Número absoluto e prevalência da infecção pelo <i>T. pallidum</i> no mundo, distribuída entre os gêneros.....	28
Tabela 2. Prevalência da infecção pelo <i>T. pallidum</i> em estudos realizados no Brasil.....	30
Tabela 3. Prevalência da infecção pelo <i>T. pallidum</i> em indivíduos privados de liberdade de diferentes países.....	38
Tabela 4. Prevalência da infecção pelo <i>T. pallidum</i> em indivíduos privados de liberdade do Brasil.....	44

Listas de abreviaturas e siglas

AGEPEN/MS Grosso do Sul	Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário do Estado de Mato Grosso do Sul
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APR	<i>Adjusted prevalence ratio</i> - Razão de prevalência ajustada
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CSW	<i>Commercial sex workers</i> - Profissionais do sexo
CTAL	Centro de Triagem Anízio Lima
DEPEN	Departamento Penitenciário Nacional
DFM	<i>Dark Field Microscopy</i> - Microscopia de campo escuro
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> - Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio Imunoenzimático
EPC	Estabelecimento Penal de Corumbá
EPFCAJG	Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano
EPFIIZ	Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi
EPFPP	Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã
EPFTL	Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas
EPJFC	Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho
EPRB	Estabelecimento Penal Ricardo Brandão
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i> - Teste de Imunofluorescência Indireta para a Determinação de Anticorpos contra <i>Treponema pallidum</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de confiança
IPCG	Instituto Penal de Campo Grande
INFOPEN	Sistema Integrado de Informação Penitenciária
IST	Infecção sexualmente transmissível
LPS	Lipopolissacarídeo

OR	<i>Odds ratio</i> - Razão de chance
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORFs	<i>Open Reading Frames</i> - Fase aberta de leitura
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em Cadeia da Polimerase
PNAISP	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i> - Reagina Plasmática Rápida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema nervoso central
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema único de saúde
TPA	<i>Treponema pallidum</i> subespécie <i>pallidum</i>
TPE	<i>Treponema pallidum</i> subespécie <i>endemicum</i>
TPPA	<i>T. pallidum particle agglutination assay</i> - Reagina Plasmática Rápida
TPHA	<i>Treponema pallidum hemagglutination</i> - Ensaio de Aglutinação em Partícula <i>T. pallidum</i>
<i>Tp</i> PCR	<i>Treponema pallidum</i> PCR
TpN	<i>Treponema pallidum</i> cepa Nichols
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
UDI	Usuário de Droga Injetável
UI	Unidades Internacionais
USR	<i>Unheated Serum Reagin</i> - Reagina sérica não aquecida
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i> – Teste lipídeo não-treponêmico para sífilis

RESUMO

A sífilis é um problema de saúde que pode ter complicações graves se não for diagnosticada e tratada precocemente. O número de novos casos de sífilis aumentou de forma alarmante nos últimos anos no Brasil, no entanto, há poucos dados de prevalência e comportamentos de risco associados à sífilis em indivíduos privados de liberdade. Para facilitar o desenvolvimento de intervenções eficazes neste cenário, um estudo transversal multicêntrico foi realizado para determinar a prevalência da infecção pelo *Treponema pallidum* e sífilis ativa e os fatores de riscos associados em doze prisões no estado de Mato Grosso do Sul, Centro-Oeste, Brasil. Foi aplicado um questionário estruturado para um total de 3.363 presos selecionados aleatoriamente em uma amostra de base populacional, entre Janeiro a Dezembro de 2013. Foram analisadas amostras de sangue para determinar a presença de anticorpos contra o *T. pallidum* através do *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL). Análises multivariável e de regressão logística foram utilizadas para avaliar os fatores de riscos associados à sífilis ativa. A prevalência geral da infecção causada pelo *T. pallidum* e sífilis ativa foi de 10,5% (9% entre homens; 17% entre mulheres, $p < 0,001$) e 3,8% (2,6% homens; 9% entre mulheres, $p < 0,001$), respectivamente. As variáveis associadas à sífilis ativa nos homens foram: preferência homossexual, história de infecção sexualmente transmissível (IST) e possuir HIV. Nas mulheres as variáveis foram: sexo com usuários de drogas injetáveis (UDI), ferida na região genital e encarceramento prévio. Apesar da alta prevalência de sífilis ativa, 81,7% relataram desconhecimento do seu status sorológico. Portanto, esses pacientes não estavam recebendo tratamento adequado, contribuindo para a transmissão do agente entre os indivíduos privados de liberdade, bem como para a população em geral, especialmente devido a práticas sexuais desprotegidas relatados por 67% desta população. As mulheres tiveram as maiores taxas de infecção o que as torna com elevado risco para desenvolver sífilis durante a gravidez. Estes resultados sugerem a importância da implementação de programas de triagem para permitir medidas contínuas de controle e prevenção de infecção pelo *T. pallidum* no ambiente prisional, principalmente em instituições femininas, afim de evitar formas graves da doença.

Palavras-chave: sífilis ativa, prisões, soroprevalência, Brasil, fatores de risco

ABSTRACT

Syphilis is a health problem that may have severe complications if not diagnosed and treated at an early stage. The number of new syphilis cases has risen alarmingly in recent years in Brazil. However there is limited data of syphilis prevalence and associated risk behaviors among prisoners. To facilitate the development of effective interventions in this setting, a cross-sectional study was undertaken to determine the prevalence of *Treponema pallidum* infection, active syphilis and risk factors associated in twelve prisons in Central-West, Brazil. We administered a structured questionnaire to a total of 3,363 prisoners randomly selected in a population-based sample, from January 2013 to December 2013. Blood samples were tested for the presence of *T. pallidum* antibodies by *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) and *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL). Multivariable and logistic regression analyses were done to assess the risk factors associated with active syphilis. The overall lifetime and active syphilis prevalence was 10.5% (9.4% among males; 17% among females, $p < 0.001$) and 3.8% (2.03% among males; 9% among females, $p < 0.001$), respectively. The variables associated with active syphilis in the multivariate model in male prisoners were homosexual preference, history of STIs and HIV status. Among females, the factors were sex with intravenous drug users, wounds in the genital region and previous incarceration. Despite the high prevalence of active syphilis, 81.7% reported unawareness of their serological status. Therefore, these patients were not receiving adequate treatment, contributing to the transmission of agent among prisoners, as well as the general population, especially due to unprotected sexual practices reported by 67% of these. Females had the highest rates of infection which puts them at a high risk of developing syphilis during pregnancy. These results suggest the importance of implementing screening programs to enable continuous measures of control and prevention of *T. pallidum* infection in the prison environment, mainly in female institutions in order to prevent severe forms of this disease.

Keywords: active syphilis, prisons, seroprevalence, Brazil, risk factors

1 INTRODUÇÃO

O agente etiológico da sífilis é a bactéria *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (1). Uma espiroqueta anaeróbia estrita (2) transmitida principalmente por relação sexual (3). Essa infecção sexualmente transmissível (IST) é considerada de grande relevância em saúde pública, com estágios agudos e crônicos, fases distintas de manifestações clínicas, geralmente desenvolvendo úlceras mucocutâneas e erupções nas fases iniciais, bem como uma série de complicações graves, incluindo doenças cardiovasculares e neurológicas em fase mais avançadas (3-6).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou uma prevalência mundial de 36,4 milhões e uma incidência de 12 milhões de adultos infectados com *T. pallidum* (7, 8). No Continente Americano o número total de casos foram de 6,7 milhões, com uma prevalência de 1,5% em homens e 1,3% em mulheres (7). No Brasil as estimativas são de 937 mil casos a cada ano, com uma prevalência na população adulta de 2,6%, variando 1,0%- 4,4% (6-10).

De acordo com Ministério da Saúde no Brasil os indivíduos privados de liberdade são mais vulneráveis a doenças infecciosas decorrentes das condições de confinamento, como a tuberculose, o vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus- HIV*), hepatites virais e sífilis (11). As relações sexuais sem proteção entre estes indivíduos, compartilhamento de objetos perfurocortantes, utilização de drogas injetáveis, confecção de tatuagens artesanais e escassez na assistência às gestantes privadas de liberdade, favorecem a disseminação da infecção pelo *T. pallidum* (12).

No Brasil, existem 260 estabelecimentos penais de regime fechado com 567.655 indivíduos privados de liberdade, a capacidade é de 376.669, sendo um déficit de 231.062 vagas (13, 14). O Mato Grosso do Sul é o estado com maior taxa de encarceramento, com 568,9 presos a cada 100.000 mil habitantes (15). No estado existem 23 estabelecimentos penais de regime fechado, com 13.513 indivíduos privados de liberdade, com capacidade para 7.357, um déficit de 6.156 (14, 15). Conforme dados escassos de prevalência de sífilis entre a população privada de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul, um relatório apresentado pela divisão de saúde da Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário do Estado de Mato Grosso do Sul (AGEPEN/MS), relata que a sífilis é considerada uma doença com prioridade para ser diagnosticada e tratada nesta população(13).

Compreender a epidemiologia da sífilis, bem como a prevalência e os fatores de risco associados a essa patologia, poderá contribuir para que sejam propostas futuras intervenções na prevenção e controle desta doença nos indivíduos privados de liberdade, os quais são vulneráveis a aquisição de doenças infecciosas de transmissão sexual.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico e etiopatogenia

O gênero *Treponema*, da ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae*, foi descrito pela primeira vez em Berlim no ano de 1905 por Fritz Richard Schaudinm e Paul Erich Hoffman. Inicialmente foi denominado como *Cytorrhyses lues* e posteriormente como *Spirochaeta pallida*. No mesmo ano a pedido de Schaudinm, o termo *Spirochaeta pallida* foi incluído em um novo gênero com a denominação *Treponema pallidum* (16).

Dentre as subespécies do gênero *T. pallidum* têm-se: *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (TPA) agente etiológico da sífilis, *T. pallidum* subespécie *pertenue* (TPE) agente da boubá, *T. pallidum* subespécie *carateum* causa a pinta e *T. pallidum* subespécie *endemicum* (TEN) agente etiológico do bejel (17, 18).

O *T. pallidum* não possui um glicolípídeo pró-inflamatório, o lipopolissacarídeo (LPS) constituinte da membrana externa de bactérias gram-negativas, mas por similaridade a outras estruturas dessas bactérias pode ser classificado como gram-negativa (19). Esse microrganismo não pode ser cultivado *in vitro*, assim os modelos experimentais que vêm sendo utilizados é através da inoculação do *T. pallidum* em testículos de coelhos (20, 21).

O gênero corresponde a bactérias anaeróbias estritas em forma de espiral (espiroquetas), apresentando de 10 a 15 µm de comprimento, sendo extremamente delgada e com 0.15 de diâmetro, possui uma estrutura celular envolvida por membranas (membrana citoplasmática e membrana externa), filamentos axiais (endoflagelos) que são feixes de fibrilas que se originam nas extremidades da célula, sob uma bainha externa. A rotação desses filamentos axiais produz um movimento na bainha externa que impulsiona a espiroqueta em um movimento em volta de seu próprio eixo flagelar (1, 19, 22, 23). A Figura 1 representa micrografia de uma porção da estrutura do *T. pallidum*.

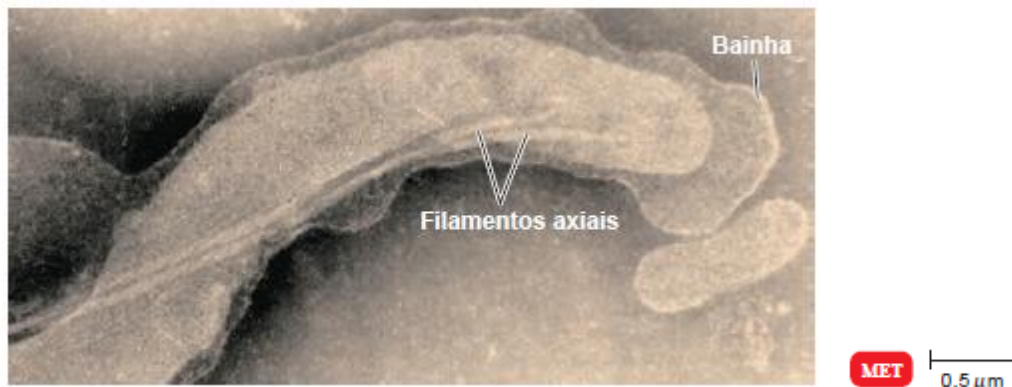


Figura 1. Micrografia de uma porção de *T. pallidum*, mostrando a bainha externa e dois filamentos axiais aderidos próximos a uma extremidade celular sob a bainha.

Fonte: Tortora GJ, Funke BR, Case CL, 2012 (19).

Em 1998, foi caracterizada geneticamente a primeira cepa de TPA (Nichols). O conhecimento da fisiologia, metabolismo e estrutura antigênica de *T. pallidum* é na sua grande maioria derivada dessa cepa (1, 24). A cepa TPA (Nichols) têm um genoma relativamente pequeno, composto por 1.138.011 bp (1). Esse tamanho parece ser a explicação do TPA ter atividades metabólicas reduzidas, resultando em longos tempos de divisão celular (mais do que 30 horas), sensibilidade ao oxigênio e crescimento dependente do hospedeiro, em contraste é uma cepa extremamente invasiva (20).

O genoma de TPA (Nichols) apresenta um único cromossoma circular, com 52,8% de CG, 973 proteínas, 1.030 genes, contendo 1.041 regiões de fase aberta de leitura (*Open Reading Frames- ORFs*) que representa 92,9% de DNA genômico total (1, 24, 25). Aproximadamente 55% de ORFs possuem função biológica prevista, 17% têm homologia com proteínas hipotéticas de outras espécies e 28% das ORFs são desconhecidas. Durante as últimas décadas, vários genomas treponêmicos foram completamente sequenciados, incluindo TPA (Nichols), TPA SS14, TPA Chicago, TPE Samoa D, TPE CDC-2, TPE Gauthier e *T. paraluisuniculi cuniculi* A (26). No ano de 2013, a cepa TPA (Nichols) foi resequenciada e teve uma alteração do genoma para 1.139.633 bp (27).

O genoma do *T. pallidum* possui uma família multigênica: 12 genes designados pelas letras de A a L e um gene “*tpr*” que contém uma sequência repetida de 60 pb (28). Através dessa descoberta foi possível o desenvolvimento de técnicas de diferenciação de subtipos, assim o genótipo é definido pelo número de sequências repetidas do gene *tpr* seguido de uma

letra, vários estudos têm avaliado a distribuição geográfica dos subtipos de *T. pallidum*, sendo que a prevalência predominante é do subtipo 14d, seguido de 14f, 14a, 13d, 15d (1) (29, 30).

Com o sequenciamento de vários genomas desta espécie muitas pesquisas utilizando proteínas de membrana vêm sendo realizadas, uma das mais recentes sugere que o gene *tp0751* é cotranscrito com o gene *tp0750*, indicando uma possível ligação funcional da TP0750. Relatam ainda que esta proteína tem um papel multifuncional na disseminação de *T. pallidum*, sendo capaz de inibir proteínas da cascata de coagulação, promover a dissolução de coágulos por complexação com proteínas do hospedeiro envolvidos na cascata fibrinolítica e facilitar a degradação da matriz extracelular via proteólise (31-33). Estudos proteômicos do genoma do TPA (Nichols) caracterizaram 106 proteínas antigênicas, sendo que 22 destas proteínas foram identificadas em todas as fases da sífilis (34, 35). Portanto, estas poderiam ser alvos potenciais a serem utilizados para o desenvolvimento de testes de diagnósticos e/ou vacinas (36).

Através de micro abrasões nas membranas das mucosas o *T. pallidum* penetra na pele e replica-se no local estabelecendo a infecção através da aderência às células epiteliais, mediada por várias proteínas associadas aos componentes da matriz extracelular da pele e mucosa (3). A infecção provoca uma resposta humoral aguda, mediada pela reposta de células do sistema imune no início da infecção. Em um período de 3-8 semanas, essa lesão desaparece, porém é indicativo de invasão e disseminação do agente (3).

O mecanismo de ação que provoca as lesões teciduais é devido à resposta inflamatória do hospedeiro desencadeada principalmente pela proteína TpN47 a qual estimula células endoteliais microvasculares dérmicas para aumentar a expressão das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E, promovendo a adesão de linfócito T para migração em sítios do tecido infectado (3, 19, 37).

O agente pode persistir por longos anos em muitos tecidos e órgãos sem causar resposta inflamatória mediada principalmente por células T (3). Este microrganismo é capaz de escapar da resposta imunológica adquirida devido à variação antigênica de proteínas de superfície existentes no treponema, o que já vem sendo observado em outros gêneros da família *Spirochaetaceae*, como *Borrelia hermsii* e *Borrelia burgdorferi* (3).

2.2 Sífilis

É uma doença que pode ser transmitida por contato sexual sem proteção, verticalmente via placenta durante a gestação, transmissão sanguínea (3, 6). De acordo com as fases da doença, a sífilis é classificada em: i) fase primária, ii) fase secundária, iii) latente e iv) fase terciária, apresentando lesões específicas e distintas em cada fase (25). A Figura 2 representa as fases características da sífilis:

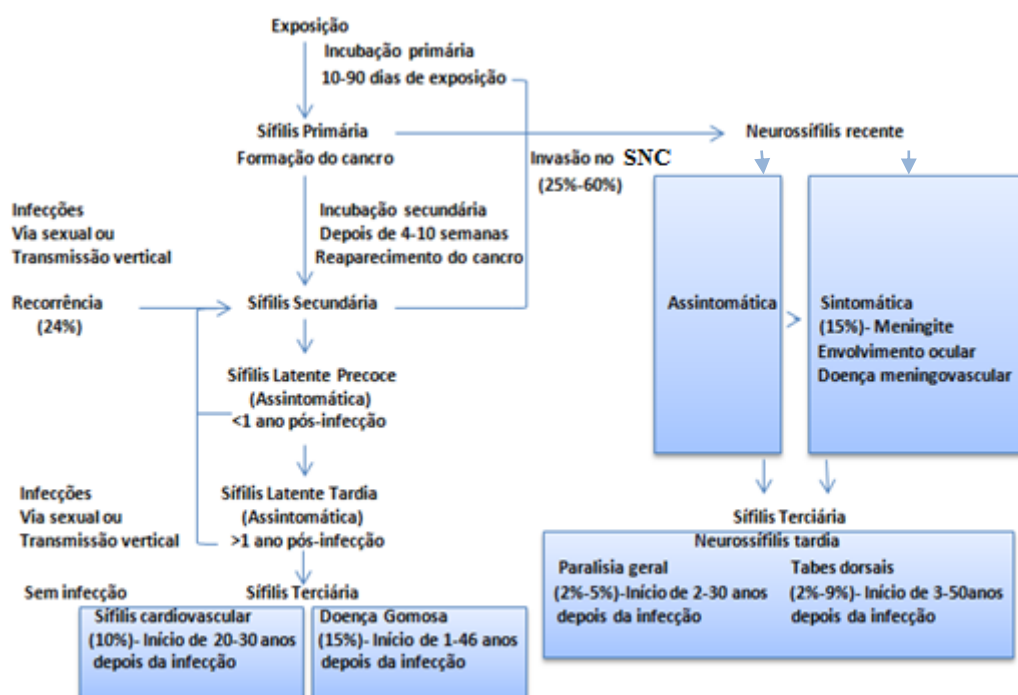


Figura 2. Fases da sífilis. SNC: Sistema nervoso central.

Adaptado de Ho EL e Lukehart AS, 2011(3).

A lesão clássica da sífilis primária, o cancro, é única ulcerada e indolor com base lisa, borda endurecida e brilhante com presença de secreção serosa e escassa, endurecimento é o sinal único mais específico do cancro ocorrendo em 47 a 92% dos pacientes, cancros ocorrem no local da inoculação (24). A maioria dos cancros acomete a região genital, porém cerca de 2 a 7% podem aparecer na mucosa oral ou outras partes do corpo (38, 39). Os indivíduos na fase primária, com o cancro, têm maior probabilidade de infectar outra pessoa, pois essa lesão está repleta de espiroquetas (3).

Dentro de 4 a 10 semanas 25% a 35% dos indivíduos na fase primária da sífilis, se não tratados corretamente, evoluem para a fase secundária, com o aparecimento de lesões na região cutânea sob a forma de mácula, pápulas eritematosa-acobreadas, folicular e ocasionalmente pustulosas (24, 39). O exantema característico da sífilis secundária envolve manifestações cutâneas no tronco, face, regiões palmares e plantares (25, 39, 40). Nesta fase um terço dos pacientes pode obter a cura clínica e sorológica, outro terço evoluirá sem sintomatologia e o restante evoluirá para a fase tardia (25).

A fase latente é definida pelo desaparecimento das manifestações clínicas da fase secundária, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention- CDC*) é dividida como sífilis latente precoce e latente tardia (41). Na sífilis latente precoce o paciente permanece infectado assintomático até o final do primeiro ano pós-infecção, e pode sofrer recorrência para fase secundária. Já a latente tardia o período é maior que um ano pós-infecção (24, 41). Aproximadamente um terço dos indivíduos com sífilis latente tardia não tratada desenvolvem sífilis terciária (24).

Os sintomas da fase terciária podem ocorrer de 10 a 20 anos após a infecção inicial em indivíduos normais e em pacientes imunodeprimidos de 3 a 7 anos (38). A fase terciária caracteriza-se pelo aparecimento de granulomas destrutivos (gomas), formando segmentos em círculos, lesões solitárias, endurecidas com pouca inflamação, bordas delimitadas, assimétricas, com tendência à cura central com extensão periférica, formando cicatrizes, com hiperpigmentação periférica e localização variável podendo ulcerar (25, 42). Estudos sugerem que a lesão clássica em forma de gomas ulcerativas é resultado de uma reação de hipersensibilidade tardia ineficaz (38). No sistema vascular, as gomas sífilicas podem ocasionar aneurisma da aorta, oclusão coronária e insuficiência valvular, já as lesões neurológicas incluem inflamação meningovascular, inflamação dos vasos cerebrais e paralisia geral (25, 37, 38, 43).

Quando a infecção é persistente, o agente pode ocasionar lesões no sistema nervoso central, quadro denominado neurosífilis, que se classifica em: neurosífilis recente ou tardia (25, 44). O CDC relata que a maioria dos sintomas da neurosífilis recente resulta de meningite aguda ou subaguda, anormalidades na função dos nervos cranianos e vasculite inflamatória que pode levar a um acidente vascular cerebral (45). Um estudo que avaliou os registros de saúde dos Estados Unidos da América (EUA) demonstrou que os sintomas da neurosífilis recente desapareceram depois da introdução da penicilina como tratamento, no

entanto reapareceram quarenta anos depois em portadoras HIV (45). A neurosífilis estabelecendo-se na fase terciária é denominada de neurosífilis tardia, envolve principalmente o parênquima do cérebro e da medula espinhal, apresentando paralisia geral progressiva, demência, ataxia sensorial, disfunção do intestino ou da bexiga (37, 43).

A infecção causada pelo *T. pallidum* provoca a formação de lesões, principalmente na região genital, o que pode facilitar a transmissão e disseminação do HIV. O risco da infecção pelo HIV é até 4 vezes maior, causando uma sinergia epidemiológica entre essas doenças (46-48). Provavelmente, devido a ação de lipoproteínas de *T. pallidum* que induzem a expressão de CCR5 em macrófagos presentes nas lesões da sífilis, aumentando a susceptibilidade à infecção pelo HIV-1 (49-51). Pacientes com sífilis e coinfectados com HIV tendem a apresentar lesões mais profundas e mais de um cancro, com frequência maior de sífilis secundária. A infecção pelo *T. pallidum* está associada a um aumento significativo na carga viral do HIV no plasma e uma diminuição significativa na contagem de células T CD4⁺, fenômeno visto principalmente na sífilis primária e secundária (49, 52, 53). Alguns estudos sugerem que a coinfeção pelo HIV aumenta o risco de neurosífilis e potencializa os sintomas desta doença (3, 54).

2.3 Diagnóstico

O ECDC Europeu (*European Centre for Disease Control and Prevention* - ECDC) recomenda que os exames de rotina para infecção pelo *T. pallidum* devem ser realizados em todas as mulheres grávidas, doadores de sangue e os grupos de maior risco para infecção como, pacientes recém-diagnosticados com IST, com o HIV, hepatite B ou C, com suspeita de neurosífilis, com comportamentos sexuais de risco como homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, moradores de rua, indivíduos privados de liberdade (55).

Tradicionalmente, a infecção pelo *T. pallidum*, é diagnosticada com um teste não-treponêmico e a confirmação das amostras reativas são realizadas através de testes sorológicos treponêmicos associados às manifestações clínicas da doença (21, 56) (25). Alguns laboratórios utilizam algoritmos para a detecção da infecção por *T. pallidum*. Uma triagem de sequência reversa, utilizando o teste treponêmico primeiro e, posteriormente testes positivos são confirmados com um teste não-treponêmico, sendo que soros discordantes são testados novamente com um teste treponêmico tradicional (57).

Os métodos sorológicos treponêmicos pesquisam anticorpos específicos (IgM e IgG) contra *T. pallidum*, como Teste de Hemaglutinação Passiva para pesquisa de anticorpos de *T. Pallidum* (*T. pallidum hemagglutination-* TPHA), Ensaio de Aglutinação em Partícula *T. pallidum* (*T. pallidum particle agglutination assay-* TPPA), Teste de Imunofluorescência Indireta para a Determinação de Anticorpos contra *Treponema pallidum* (*Fluorescent treponemal antibody absorption-* FTA-Abs), Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay-* ELISA) (58). Os testes TPHA, TPPA e FTA-ABS são considerados com sensibilidade limitada para detecção da infecção pelo *T. pallidum* nos primeiros dias da infecção ou durante a sífilis primária (36, 59).

Os métodos diretos, como coloração por prata, coloração Giemsa, a Microscopia de Campo Escuro (*Dark Field Microscopy-* DFM) ou por imunofluorescência direta consistem na detecção do *T. pallidum* em fluídos ou de lesões iniciais das fases primárias e secundárias da sífilis. Esse último método é considerado padrão ouro para o diagnóstico, porém as amostras devem ser de lesões úmidas e necessitam ser executados por profissionais experientes (60, 61).

Os testes não-treponêmicos são métodos indiretos, baseados na detecção de anticorpos inespecíficos (reaginas) produzidos em repostas a materiais lipoidais liberados de células hospedeiras danificadas ou de lipídeos de superfície da célula do *T. pallidum*, como o antígeno de 47 kDa (37) (62). O *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) é um teste não-treponêmico que têm como princípio uma reação de floculação entre uma mistura antigênica (cardiolipina, lecitina e colesterol) com reaginas presentes no soro. Outros testes não-treponêmicos como o Reagina Plasmática Rápida (*Rapid Plasma Reagin-* RPR), *Unheated Serum Reagin* (USR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) são utilizados para a avaliação da infecção ativa e para acompanhamento da efetividade da terapia antibiótica, onde a elevação dos títulos é indicio de recaída ou reinfecção (21, 62).

A vantagem para a utilização de testes não-treponêmicos como triagem, é a facilidade de execução e o baixo custo. Entretanto, estes testes requerem a confirmação de um teste treponêmico, pois apresenta baixa sensibilidade para sífilis primária e terciária, os anticorpos detectados são inespecíficos e podem ser detectáveis em outras situações patológicas e/ou fisiológicas, como infecções virais, neoplasias malignas, doenças autoimunes, gravidez e idade avançada (60).

O desenvolvimento de testes rápidos para sífilis foi impulsionado pela necessidade de diagnósticos, principalmente, em países em desenvolvimento e com alta prevalência da doença. A maioria dos testes rápidos detectam anticorpos IgM, IgG e IgA presentes no soro, em que um ou vários antígenos recombinantes do *T. pallidum* são aplicados em tiras de nitrocelulose, como reagentes de captura (21). Em avaliação de desempenho dos testes rápidos, a sensibilidade foi significativamente maior entre titulações ≥ 8 no RPR do que RPR não reativo (63). As vantagens dos testes rápidos incluem os custos e a disponibilização dos resultados, uma vez que necessitam o mínimo de equipamento e treinamento. No entanto, eles não conseguem distinguir a sífilis ativa da doença tratada. Além disso, reações falso-positivas podem ocorrer (60).

Nas últimas décadas vem sendo desenvolvidos testes sorológicos utilizando uma ou mais proteínas recombinantes de *T. pallidum*. Já foram descritos trabalhos que utilizaram as proteínas recombinantes TpN15 (TP0171), TpN17 (TP0435), TpN47 (TP0574) e TpN44 (TP0768, TmpA) para o diagnóstico da sífilis, os quais apresentam boa reprodutibilidade, objetividade e grande potencial para automação (36). Um *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) com princípio de imunocaptura com proteínas recombinantes (TpN15, TpN17, e TpN47) vem sendo muito utilizado para triagem de um grande número de amostras, o qual é capaz de detectar anticorpos em quase todas as fases da doença (60, 64).

Um estudo comparou o ELISA (Ice*Syphilis) com proteínas recombinantes (TpN15, TpN17, e TpN47) com testes convencionais VDRL e FTA-Abs e os resultados indicaram que o teste pode ser adequado para o rastreamento da sífilis em um grande volume de amostras e poderia substituir o FTA-Abs (61). Outro estudo comparou o ensaio FTA-Abs com sete testes treponêmicos e a concordância percentual do ELISA que utiliza proteínas recombinantes (TpN47, TpN17, TpN15 e TpN44) foi de 98,4% (65). Estes dados podem ajudar laboratórios clínicos na implementação de um teste treponêmico para triagem ou confirmação de resultados.

Os métodos de biologia molecular com amplificação de ácidos nucleicos através da Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction- PCR*) vêm sendo utilizados para detecção do *T. pallidum* em amostras de sangue total, soro, líquido amniótico, tecidos fixados e líquido cefalorraquidiano (59). A PCR é um método sensível, com elevada especificidade, pois permite detectar material genético do patógeno a partir da amostra

clínica, sendo útil principalmente em casos de sífilis congênita e neurosífilis (20, 66-68). Além disso, possibilita a realização de um diagnóstico rápido e em poucas horas.

Nas últimas décadas vários estudos relatam a padronização de técnicas moleculares como a PCR, *Nested-PCR*, Reação em cadeia da Polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) e PCR em Tempo Real para a detecção do *T. pallidum* (66-70). A maioria dos estudos utilizou como alvo o gene da DNA polimerase I (*polA*) e o gene *tpp47* (58, 70, 71). Outro estudo comparou a detecção do DNA de *T. pallidum* pela amplificação dos genes *tpp47*, *bmp*, *polA* e 23S e, mostrou que estes testes tem resultados concordantes (58).

O *T. pallidum* PCR (*TpPCR*) está sendo testado em amostras de lesões ulcerativas e de pele em regiões com alta prevalência de sífilis. Além disso, esse teste necessita de poucos profissionais, o que pode tornar os resultados mais reprodutíveis e menos dispendiosos se for realizado sobre uma base de rotina. As últimas diretrizes do CDC considera que a PCR é um método de diagnóstico válido junto com a microscopia de campo escuro (DFM) para casos de sífilis primária e secundária (72).

A sensibilidade da técnica da PCR utilizando o gene *tpp47* foi avaliada em pacientes com sorologia positiva para sífilis. O teste identificou um limite de detecção do *T. pallidum* de 10-100 ng de DNA genômico por amostra, sendo que a detecção na fase primária foi mais sensível (89,1%, n =49/55) do que na fase secundária (50,0%, n = 11/22) (4). No entanto, outro estudo utilizando o gene *tpp47* descreveu que a sensibilidade de detecção foi maior na fase secundária (38%, n = 26/ 69) do que na fase primária (13%, n = 8/61) e latente (14%, n = 4/28) (58). Já Castro et al (2009) avaliou amostras de sangue de pacientes em diferentes fases da sífilis por PCR utilizando o gene *polA* e identificou um número maior de amostras positivas na fase secundária 57,1% (n = 4/7), primária 28,6% (n = 4/14) e latente 23% (n = 14/61) (73). Liu et al. (2001), analisou a especificidade do gene *polA* em amostras ulcerativas com agentes patogênicos envolvidos em doenças sexualmente transmissíveis tais como: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, o HSV-1 e 2 e *Trichomonas vaginalis*, bem como uma variedade de espiroquetas patogênicas e não-patogênicas. O teste apresentou 95,7% de especificidade, amplificando várias espécies patogênicas de *T. pallidum*, mas não reagiu com espécies treponêmicas não patogênicas ou outras espiroquetas testadas (69).

2.4 Tratamento da sífilis

Durante várias décadas muitos tratamentos potencialmente tóxicos, como mercúrio, arsênico e compostos de bismuto, foram utilizados no tratamento da sífilis como tentativa para diminuir a possibilidade da progressão para as fases mais graves da doença. No entanto com a descoberta da penicilina esta passou a ser utilizada no tratamento da sífilis desde 1943, o que possibilitou uma solução segura e altamente eficaz, sendo que a mesma é utilizada até os dias de hoje (74). O tratamento consiste em uma dose única de 2,4 milhões de unidades internacionais (UI) de penicilina G benzatina durante três semanas consecutivas. Porém, a penicilina benzatina tem capacidade limitada para atravessar a barreira transplacentária e hemato-encefálica, sendo relevante o monitoramento no caso da sífilis congênita e neurosífilis (74). A reação de Jarisch-Herxcheimer é uma reação sistêmica que acontece após a introdução da terapia com penicilina, podendo ocorrer em qualquer estágio da sífilis e resultar em efeitos nocivos a pacientes com neurosífilis e a mulheres grávidas. Essa reação ocorre quando grandes quantidades de toxinas treponêmicas são liberadas devido ao tratamento com a penicilina (75-77). Outras drogas como macrolídeos (eritromicina), cefalosporina (ceftriaxona) vêm sendo utilizadas no tratamento da sífilis, principalmente na falta da penicilina no mercado(92).

A eficácia da penicilina benzatina e azitromicina no tratamento da sífilis primária e secundária são semelhantes, sendo assim, pacientes com intolerância a penicilina, podem fazer uso da azitromicina como terapia no tratamento de infecções pelo *T. pallidum* (78). Pacientes HIV positivos e com sífilis quando tratados com azitromicina apresentaram um risco de 14,1% da reação de Jarisch- Herscheimer e quando utilizam penicilina G como terapia o risco aumenta para 56,3% (77).

O controle da infecção não se dá somente com o tratamento de quem busca atendimento em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, uma vez que para interromper a transmissão é fundamental que os parceiros sexuais também sejam tratados. Além disso, o contato com o agente patogênico não confere imunidade permanente, e desta forma a reinfeção ocorre em caso de nova exposição (7, 79). Uma das formas de prevenção da sífilis é o uso de preservativos durante todas as relações sexuais, evitando assim a transmissão do agente e da infecção (80, 81).

2.5 Epidemiologia da infecção causada pelo *T. pallidum* no mundo

A infecção causada pelo *T. pallidum* é reemergente e com alta prevalência em países em desenvolvimento. A infecção afeta a saúde humana, é responsável por complicações materno-infantil, contribui para a transmissão do HIV, bem como traz consequências psicossociais e custos financeiros (6). Desta forma, pesquisas epidemiológicas para determinação da infecção pelo *T. pallidum* são fundamentais na busca da redução do número de casos de sífilis. A OMS estimou 499 milhões ISTs, sendo 36,4 milhões de adultos infectados com *T. pallidum*, 12 milhões de casos novos, e 90% dos casos são concentrados em países em desenvolvimento (6, 8, 82).

Em 2011, na Inglaterra, houve um aumento no número de casos de infecção pelo *T. pallidum* com 2.915 casos notificados (5,6 por 100.000 habitantes), sendo nove vezes maior entre homens (10,2 por 100.000) do que nas mulheres (1,1 por 100.000 habitantes) (83). Neste mesmo ano, na Alemanha, foram notificados 3.698 casos, um aumento de 22% em relação à 2010. Esse aumento foi maior nos homens (23%) do que nas mulheres (13%) (84).

Na China, essa infecção tem sido classificada como a terceira de notificação mais frequente. Dados de vigilância em todo o país indicaram que a prevalência aumentou de 0,17 casos por 100.000 habitantes em 1993 para 20 casos por 100.000 habitantes em 2010 (85). O crescimento rápido da infecção vem sendo observado durante as duas últimas décadas principalmente entre grupos vulneráveis (86).

Na África Subsaariana, a infecção pelo *T. pallidum* continua sendo um grave problema de saúde pública. Esse continente segundo a OMS apresenta o maior número de casos de infecção pelo *T. pallidum*, além disso, a prevalência de HIV é alta nessa região, contribuindo para o aumento de casos de coinfeção. A prevalência de sífilis ativa em populações rurais foi de 7,5% em homens e 9,15% em mulheres (87). Em EL Salvador, a prevalência da sífilis ativa entre 760 HIV positivos foi de 5,5% em homens e 0,5% em mulheres, respectivamente (88).

Em 1990, nos EUA, ocorreu uma das mais recentes epidemias pelo *T. pallidum*, sendo notificados 50.233 casos, uma taxa de 20 casos por 100.000 habitantes (89). Nas mulheres os casos de infecção aumentaram de 0,9 para 1,5 durante 2005 a 2008, enquanto que entre homens da raça negra foi 5,2 maiores que nos homens brancos (90). A taxa de infecção em ambos os sexos aumentou de 2,9 para 5,3 a cada 100.000 habitantes entre 2005 a 2013 (90). A

tabela 1 representa o número absoluto e prevalência de casos de infecção pelo *T. pallidum*, distribuída entre sexono mundo (7).

Embora, essa epidemia que ocorreu nos EUA, não pode ser atribuída a um único fator, segundo o CDC, a troca de sexo por drogas ilícitas como a cocaína, crack e injetáveis contribuiu de forma significativa (24, 91). Tem sido relatado aumento do risco para ISTs entre as mulheres, principalmente as profissionais do sexo, devido a comportamentos de risco como a troca de sexo por dinheiro, uso de drogas ilícitas e múltiplos parceiros sexuais (90, 93).

A infecção causada pelo *T. pallidum* semelhante a outras ISTs, é mais comum entre subgrupos com menor poder aquisitivo, com pouco acesso à assistência a saúde e aqueles com vários parceiros sexuais (42). Em revisão sistemática entre grupos vulneráveis da América Latina e Caribe: i) homens que fazem sexo com homens (HSH), ii) população transexual, iii) profissional do sexo e iv) clientes de profissionais do sexo, foi identificado uma prevalência de infecção pelo *T. pallidum* maior que 10% (8).

De acordo com as estimativas realizadas pelo CDC, as taxas de infecção nos EUA aumentaram entre os homens de todas as idades, principalmente entre HSH, 75% dos casos de sífilis primária e secundária foram entre HSH, com aumento de 6.366 casos em 2009 para 8.701 casos em 2012. Na Inglaterra, a prevalência entre HSH teve um aumento de 28%, de 1.523 casos para 1.955 em 2011 (83).

Em Marrocos, um estudo transversal com 323 HSH foi identificado uma prevalência de 10% de sífilis, sendo que destes 44% estava coinfectado com HIV. Ter vários parceiros e relação sexual sem proteção foi identificado como fator de risco para a infecção (94). Esses achados corroboram com um estudo realizado na China com 570 HSH, porém a prevalência foi relativamente maior neste estudo, 15,9% (95).

Na África Subsaariana, um estudo transversal realizado em três regiões foi identificado uma prevalência entre profissionais do sexo e HIV positivos de 7% e 20%, respectivamente (96). Na Alemanha, estudo com 1.223 usuários de drogas ilícitas, identificou uma prevalência da infecção pelo *T. pallidum* de 1,95% em homens e 8,5% em mulheres. Para as mulheres as variáveis associadas à infecção foram: comportamento sexual de risco, elevado número de parceiros sexuais, sexo por drogas ilícitas e/ou dinheiro, relação sexual no primeiro encontro (91).

A OMS calcula que a cada ano, 2 milhões de mulheres grávidas são infectadas pelo *T. pallidum*, aproximadamente 50% das mulheres que não forem tratadas transmitem ao feto o

agente, resultando em natimortos, prematuridade, baixo peso ao nascer ou recém-nascidos com sífilis congênita (110). Se não tratada corretamente durante a gravidez a sífilis congênita é uma importante causa de morte entre prematuros, com aproximadamente 2,65 milhões de natimortos a cada ano (111). O CDC recomenda que todas as mulheres façam sorologia na primeira consulta pré-natal e, para pacientes de alto risco, no terceiro trimestre e após o parto (112). Em 2007 a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou uma iniciativa para a eliminação global da sífilis congênita, com a meta de que até o ano de 2015 pelo menos 90% das mulheres grávidas façam testes para sífilis e, no mínimo, 90% das mulheres grávidas consideradas soropositivas recebam o tratamento adequado (113). Recentemente Cuba se tornou o primeiro país a eliminar a transmissão de sífilis e HIV de mãe para filho. A conquista foi validada em julho deste ano pela ONU, que ressaltou o papel do sistema de saúde cubano, focado na atenção básica, no processo de eliminação (114).

Tabela 1: Número absoluto e prevalência de casos de infecção pelo *T. pallidum* no mundo, distribuída entre os sexos.

Localização	n*	Prevalência (%)	
		Masculino	Feminino
América	6,7	1,5	1,3
África	14,3	3,9	3,5
Europa	0,3	0,1	0,1
Região Leste do Mediterrâneo	1,6	0,5	0,5
Região do Ocidente Pacífico	0,5	0,1	0,1
Sudeste da Ásia	12,3	1,3	1,3

*milhões.

Fonte: WHO, 2008.

2.6 Epidemiologia da infecção causada pelo *T. pallidum* no Brasil

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) foi estabelecido nos termos da Lei nº 6.259 de 30/10/1975 e do Decreto nº 78.231 de 08/12/1976, proceder com a notificação obrigatória de algumas doenças transmissíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no entanto a sífilis adquirida tornou-se uma doença de notificação compulsória somente em 2010 (9). A subnotificação e ausência de notificação de agravos como asífilis pode dificultar a identificação de tendências, grupos e fatores de risco associados a esta doença.

No Brasil o *T. pallidum* é um dos patógenos mais frequentes associados com doenças genitais que formam úlceras (97). É o país com maior incidência de casos de sífilis adquirida da América Latina, o número de casos na população adulta é de 937 mil casos (3, 6, 9, 43), com uma prevalência de 2,6, variando 1,0 a 4,4 (10). Um estudo com grupos populacionais de gestantes, homens trabalhadores industriais (HTI) e homens e mulheres que procuraram clínicas de ISTs, estimou a infecção em seis capitais brasileiras: Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo. A maior prevalência identificada foi de 3,3% entre o grupo populacional que procurou atendimentos em clínicas de ISTs (10).

A prevalência de sífilis no Brasil foi avaliada em grupos expostos ao riscos, sendo que foi identificado 19,7% em profissionais do sexo (102), 10% em HSH (103), 7,7% em gestantes e 7% em moradores de rua (104). Embora a prevalência em profissionais do sexo tenha sido alta, para definição de sífilis foi utilizado os testes recomendados pelo Ministério da Saúde (ELISA e VDRL/FTA-Abs) (99). Enquanto os outros estudos com HSH, gestantes e moradores de rua, utilizou apenas um teste não-treponêmico (VDRL) para definição de caso positivo, o qual apresenta baixa especificidade devido à reação cruzada com outras infecções como malária, hanseníase, doenças auto-imune e gravidez. Desta forma, é indicado um teste confirmatório (treponêmico) (102-106), no entanto estes estudos utilizaram apenas o VDRL. A Tabela 2 apresenta a prevalência da sífilis encontrada em estudos conduzidos no Brasil:

Tabela 2- Prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em estudos realizados no Brasil.

Autor/ano de publicação	Local/ano do estudo	Amostra/grupo populacional*	Tipo de teste	Prevalência	Variáveis identificadas
Baião et al., 2014	Santa Catarina/2010	83.396 DS	ELISA seguido de VDRL/FTA- Abs	0,14%	Idade entre 36 à 65 e elevado grau de escolaridade.
Lima et al., 2014	Goiás/2010	1.072 M	VDRL	0,15%	**
Miranda et al., 2012	Vitória-ES/2006	904 M	VDRL seguido de TPHA	1,2%	Baixo nível de escolaridade, múltiplos parceiros e histórico de IST.
Oliveira et al., 2008	Paraná/2006	5.757 DS	ELISA (TP recombinante) seguido de VDRL	2,1%	**
Brasil et al., 2008	Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo/2008	3.231 G 2.751 HTI 3.810H/M – CISTs	RPR seguido ELISA	2,6% 1,9% 3,3%	** Baixo nível de escolaridade, antecedentes de úlceras genitais e ter mais de uma parceira no ano anterior, baixa renda.
Pinto et al., 2014	São Paulo/2006	1.405 MR	VDRL seguido de TPHA	7%	Práticas homossexuais, histórico de IST e raça não branca.
Araújo et al., 2013	Ceará/2010	222 G	VDRL	7,7%	Baixo nível de escolaridade, mais de um parceiro sexual, uso de drogas ilícitas, parceiro usuário de drogas e com diagnóstico de sífilis.
Soares et al., 2014	São Paulo/2014	558 HSH	VDRL	10%	Idade entre 19- 24 anos, cor da pele e recebimento de dinheiro por sexo.

Trevisol et al., 2013	Santa Catarina/2011	147 Profissionais do sexo	ELISA e VDRL/FTA- Abs	19,7%	Idade menor que 35 anos e baixa escolaridade.
Fernandes et al., 2014	Campo Grande/2009	278 HSH	ELISA (Ice*Syphilis) seguido de VDRL	34,7%	Idade entre 20-24 anos e maior que 30 anos, variedade de práticas sexuais, histórico de úlcera genital e anal, foram associados a infecção pelo <i>T. pallidum</i> . Recrutamento em sauna/ sala de massagem e consumo de álcool foram associados a sífilis ativa.
		152 Transexuais	ELISA (Ice*Syphilis) seguido de VDRL	17,5%	Idade maior que 30 anos, mais de 10 parceiros sexuais, HIV positivo foram associados a infecção pelo <i>T. pallidum</i> . Relação sexual com parceiro feminino foi associado à sífilis ativa.

*M-mulheres; G-gestantes; **não foram incluídas variáveis sociodemográficas e comportamentais na análise estatística.

DS-doadores de sangue; MR-moradores de rua; HSH- homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo; HTI- homens trabalhadores industriais; H/M –CISTs: homens e mulheres que procuraram atendimentos em clínicas de Doenças Sexualmente Transmissíveis.

No Brasil, estudos demonstram que a prevalência da sífilis em populações coinfectadas pelo HIV varia de 2,7% a 20% (107, 108). Conforme boletim epidemiológico a prevalência de sífilis em gestantes é (0,85%), , sendo que em 2013 foi notificado 21.382 casos de sífilis em gestantes, com uma taxa de detecção de 7,4 casos para cada 1.000 nascidos vivos, a taxa de detecção mais elevada em 2013, foi observada no Mato Grosso do Sul (16,7 casos por 1.000 nascidos vivos). (109). O risco de transmissão ao feto varia conforme o estágio da doença na gestante. A taxa de transmissão vertical nas fases primária e secundária em mulheres não tratadas é de 70% a 100%, reduzindo para 30% nas fases latentes ou terciária, que geralmente têm uma carga treponêmica menor devido à resposta imunológica (80).

Enquanto alguns países apresentam um controle na transmissão da sífilis, como o caso de Cuba, o Brasil apresenta dados alarmantes. O aumento no número de casos chegou a 603% no estado de São Paulo, onde os casos passaram de 2.694 para 18.951 entre 2007 e 2013. No estado de São Paulo de 2007 a 2013 foram notificados 50.551 casos de sífilis adquirida, sendo que em 2010 a 2012, ocorreu um aumento de 108% no número de casos notificados. Em 2012 foram notificados 14.297 casos, com número maior em adultos com idade entre 20 e 34 anos, destes 44,3% tinham ensino fundamental, 24,1% ensino médio e 6,5% ensino superior (99). A maior parte dos estados brasileiros, porém, não possuem registros tão antigos. Na comparação entre 2013 e 2014, os estados que registraram aumento foram Acre (96,1%), Pernambuco (94,4%), Paraná (63,1%), Tocantins (60%), Bahia (47%), Santa Catarina (34,1%), Distrito Federal (22%), Mato Grosso (4,1%) e Sergipe (3,8%). No estado de Mato Grosso do Sul o aumento foi 6%, sendo notificados 2.198 casos de sífilis adquirida no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 1.497 casos de sífilis em gestantes e 414 casos de sífilis congênita (115). No Espírito Santo e no Rio Grande do Norte, o aumento registrado entre 2012 e 2013 foi de, respectivamente, 31% e 31,5%. O estado do Amazonas foi o único que registrou queda do número de casos. Entre 2013 e 2014, as ocorrências diminuíram 20,2% (116).

2.7 Indivíduos privados de liberdade

Cerca de 10,2 milhões de indivíduos são mantidos em prisões em todo o mundo, a população privada de liberdade nos últimos 23 anos cresceu mais de 508%, porém a quantidade de vagas não cresceu no mesmo ritmo (138). Segundo dados do Conselho

Nacional de Justiça, o Brasil está em 4º lugar no ranking de países com maior população prisional é o país com maior população privada de liberdade da América Latina (139). O número de indivíduos privados de liberdade do sexo feminino no ano de 2000 era de 10.112, em 2012 subiu para 35.039. A população privada de liberdade em regime fechado em 1999 era de 90.000, em 2014 subiu para 607.700, ou seja, em vinte quatro anos a taxa de crescimento aumentou 575% (15). A Figura 3 representa a população privada de liberdade no Brasil nos últimos 24 anos.

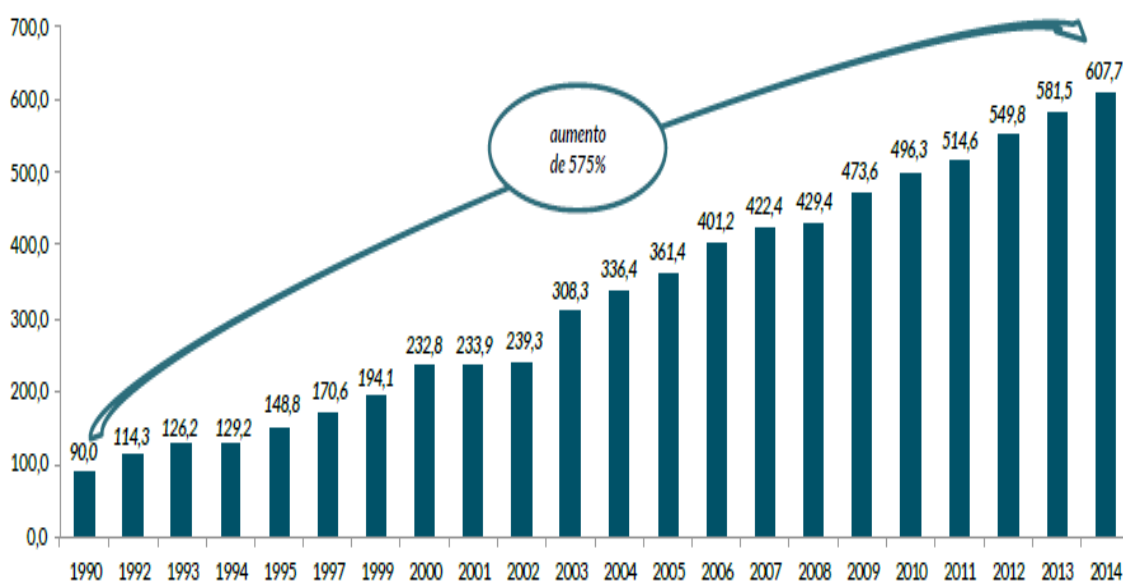


Figura 3. Taxa de encarceramento da população privada de liberdade (em mil).

Adaptado de Ministério da Justiça- a partir de 2005, dados do Infopen/MJ (15).

Atualmente, no Brasil, a população prisional é de 607.700, distribuídas em 260 estabelecimentos penais (11), sendo a taxa de encarceramento é de 376.669 vagas, ou seja, com um déficit de 231.062 vagas e 289 indivíduos privados por 100.000 mil habitantes (14, 15). Em 2014, a taxa de ocupação era 161%, a quinta maior do mundo (15). A região Centro-Oeste tem a terceira maior taxa de ocupação de indivíduos privados de liberdade mantidos em regime fechado, com 23,5% a mais da capacidade de ocupação (140).

No ano de 2003, foi desenvolvido o Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário, que foi instituído considerando justamente as condições desfavoráveis de habitabilidade e salubridade da maioria das unidades prisionais no país, bem como as elevadas taxas de prevalência de infecção pelo HIV/ Síndrome da Imunodeficiência Humana (*Acquired*

Immunodeficiency Syndrome - AIDS), tuberculose, hepatites, sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis e infectocontagiosas no sistema penitenciário nacional (11). O art. 2º da Portaria nº 3.242 de 30 de Dezembro de 2011 preconiza a obrigatoriedade da realização de testes rápidos para sífilis em situações especiais, como segmentos mais vulneráveis as ISTs, de acordo com a epidemiologia local (141).

Em 2014, foi instituída a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP), com isso a população prisional foi inserida na cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os objetivos da PNAISP, está assegurar que cada unidade prisional seja um ponto integrante da Rede de Atenção à Saúde do SUS. Apesar de um terço (37%) das unidades prisionais no Brasil terem módulo de saúde, 63% da população privada não tem acesso a qualquer serviço de atenção básica de saúde na unidade. No estado de Mato Grosso do Sul mais de 40% dessa população também não tem acesso (15).

Apesar do estado de Mato Grosso do Sul ter a sétima maior população prisional do país, em termos proporcionais, é o estado com maior taxa de encarceramento 568.9 por 100.000 mil habitantes (15, 142) (Figura 4), sendo que 51,3%, mais da metade dos indivíduos presos, aguardam julgamento ou foram condenados por tráfico de drogas ilícitas (15). No estado existem 44 estabelecimentos penais, sendo 23 destinados ao regime fechado, conforme dados consolidados do Sistema Integrado de Informações Penitenciárias (Infopen) (15). O estado conta com uma população privada de liberdade de 13.513, com capacidade de vagas para 7.357, com um déficit de 6.156 vagas (14).

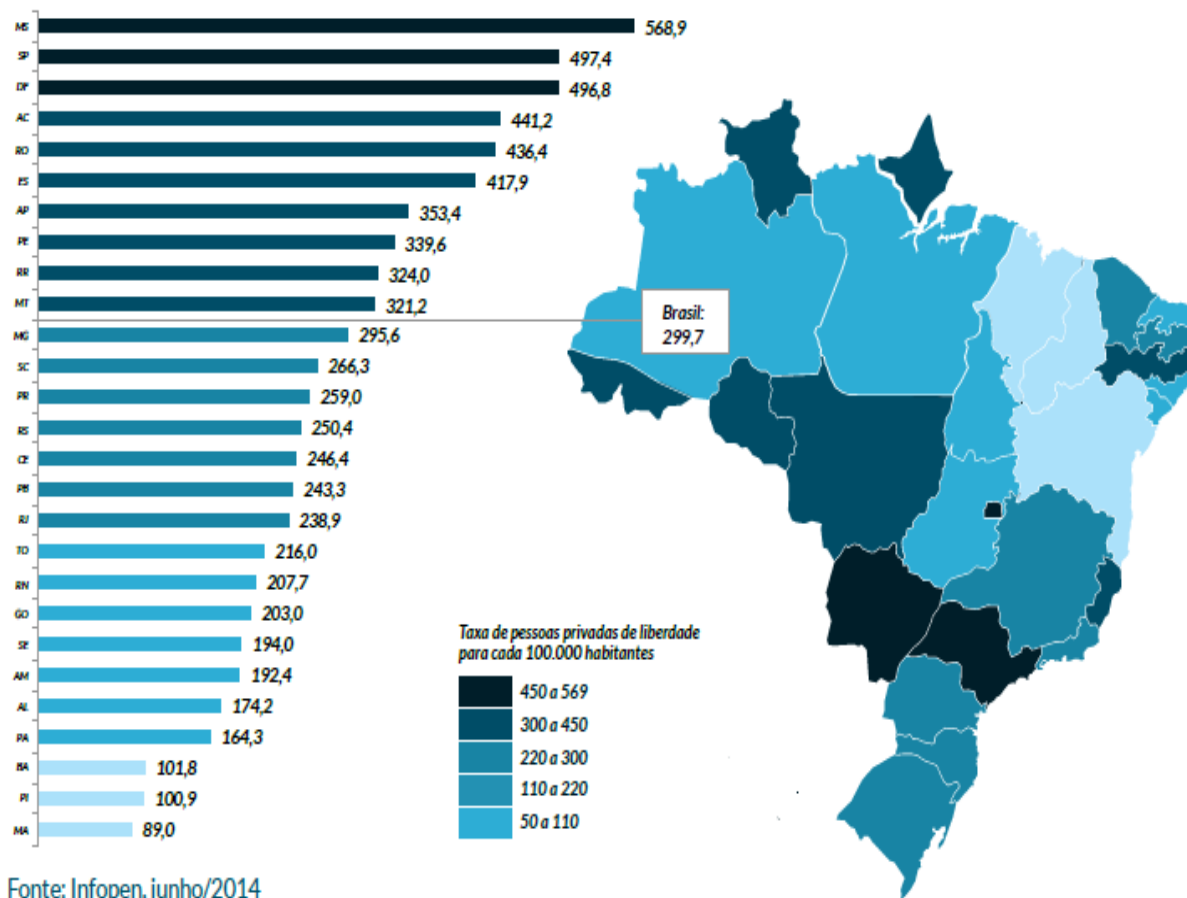


Figura 4. Taxa de aprisionamento por Unidade de Federação.

Adaptado de Infopen, Junho/2014 (15).

Os indivíduos privados de liberdade são considerados uma população com maior vulnerabilidade para contrair doenças infecciosas, como AIDS, hepatites virais, sífilis e tuberculose. O alto risco da prevalência de ISTs encontradas nesse ambiente representa um problema de saúde pública, no sentido de que o sistema prisional age como um concentrado dessas infecções, como um foco de propagação para a população em geral, uma vez que mais de 700.000 adultos no mundo, são liberados dos estabelecimentos penais por ano (129, 144, 147).

A contribuição dos estabelecimentos penais à etiologia das doenças é desconhecida e a disparidade da saúde entre os indivíduos privados de liberdade tem sido atribuída a vários fatores comportamentais e socioeconômicos, o que leva ao aumento do risco de doenças infecciosas como a sífilis (148). As condições de confinamento, a marginalização social, dependência de drogas, compartilhamento de objetos perfurocortantes, o assédio sexual,

relações sexuais sem proteção, estresse psicológico, confecção de tatuagem ou piercings não profissional, superlotação, e marginalização das condições de assistência médica no ambiente prisional favorecem a disseminação de doenças como a sífilis (121, 127, 143, 144).

2.8 Epidemiologia da infecção causada pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade

Apesar da terapia antimicrobiana barata e eficaz, a infecção por *T. pallidum* aumentou significativamente entre grupos expostos ao risco, como os indivíduos privados de liberdade, usuários de drogas injetáveis (UDI), profissionais do sexo e HSH, os quais são considerados grupos com comportamentos sexuais de risco, como: relação sexual sem proteção, múltiplos parceiros sexuais, compartilhamentos de seringas e agulhas, o que aumenta a taxas de novas infecções nesta população (108, 110, 131).

Em países desenvolvidos como a França, EUA, Itália e Portugal a prevalência da infecção foi 0,5%, 0,6%, 2,1% e 6%, respectivamente. Nestes estudos é possível observar uma variação no número amostral (3.914 nos EUA/2002 à 151 em Portugal/2007), bem como nos testes de diagnósticos utilizados em cada estudo (117, 118, 120, 121). Estas variáveis podem interferir na prevalência encontrada em cada estudo. O baixo número amostral (151/Portugal e 597/ França) pode representar um único estabelecimento penal e este pode não apresentar as mesmas taxas de infecção que os demais. Além disso, a variação da sensibilidade e especificidade de cada método de diagnóstico utilizado pode interferir na porcentagem de detecção (61, 65). A maior prevalência encontrada em países desenvolvidos foi em Portugal (6%), em homens privados de liberdade. Todos os casos eram de sífilis latente (assintomático), 73,5% faziam uso de drogas ilícitas, 100% de maconha e 56,7% de heroína (121).

A prevalência da infecção pelo *T. pallidum* ainda continua alta na maioria dos países em desenvolvimento, como México, Peru, Venezuela, Paquistão, Ucrânia, Gana com relatos de 1,98%, 2,2%, 6,1%, 8,9%, 10%, 11% e 16,5%, respectivamente (149, 122, 123, 124, 125, 126, 127). A menor prevalência identificada em países em desenvolvimento foi no México (1,98%) (149). Embora a prevalência encontrada neste país tenha sido menor que de países desenvolvidos (Portugal 6%), este representa apenas quatro estabelecimentos penais do México e, desta forma, pode não representar a realidade dos demais estabelecimentos penais deste país. A variação amostral (180/Peru a 17.084/México), bem como os métodos de

diagnóstico utilizados podem ter interferido no resultado da prevalência encontrada em cada um destes estudos. A Tabela 3 representa os resultados de prevalência da infecção causada pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade de diferentes países:

Tabela 3- Prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade de diferentes países.

Autor/ano de publicação	País/ano do estudo	n/sexo	Teste utilizado	Critérios de Prevalência	Prevalência	Variáveis Identificadas
Países desenvolvidos						
Verneuil et al., 2009	França/2000	597/M	RPR seguido de TPHA	Sífilis recente	0,5%	Encarceramento anterior, histórico de IST e uso de droga injetável.
Solomon et al, 2004	EUA/2002	3.914/M/ F	RPR seguido de FTA- Abs	*	0,6%	**
Kim et al., 2008	EUA/1999	1.577/F	RPR seguido de TPPA	*	1,0%	**
Sagnelli et al., 2012	Itália/ 2009	1.932/M/ F	TPHA seguido de FTA- Abs/VDRL	*	2,1%	**
Marques et al., 2011	Portugal/2007	151/M	RPR seguido de TPPA	Sífilis latente	6%	Uso de drogas ilícitas.
Países em desenvolvimento						
Arredondo et al., 2015	México/2010	17.084	CIA (Architect Syphilis T) seguido de VDRL	*	1,98%	Uso de drogas ilícitas, tatuagem.
Garaycochea et	Peru/2010	180/F	RPR seguido de FTA-Abs	*	2,2%	Não uso de preservativo.

al., 2013							
Posada et al., 2008	Venezuela/199 8	1.773/M	RPR somente	*	6,1%	Tempo de encarceramento maior que dois anos.	
Kazi et al., 2010	Paquistão/ 2007	357/M	RPR seguido de TPHA	*	8,9%	Uso de drogas ilícitas, relação sexual com profissional do sexo.	
Azbel et al., 2013	Ucrânia/2011	412/M/F	RPR somente	Somente títulos \geq 1:16 foram considerados como confirmatório para sífilis	10%	Uso de drogas injetáveis antes do encarceramento.	
Adjei et al., 2006	Gana/2004	281/M/F	TPPA somente	*	11%	Uso de drogas ilícitas, tatuagem, compartilhamento de agulhas, relação homossexual e início desse comportamento no estabelecimento penal.	
Adjei et al., 2008	Gana/2008	1.366/M	TPPA somente	*	16,5%	Encarceramento superior a 36 meses, histórico de homossexualidade, uso de drogas injetáveis, compartilhamento de seringas e agulhas, relação sexual com profissional do sexo e histórico IST.	

M- masculino; F- feminino; * não foi especificado se era sífilis ativa,, **não foram incluídas variáveis sociodemográficas e comportamentais na análise estatística; RPR- *Rapid Plasma Reagin*; TPPA- *T. pallidum particle agglutination assay*; TPHA- *T. pallidum hemagglutination*; VDRL- *Veneral Disease Research Laboratory*; FTA- Abs- *Fluorescent treponemal antibody absorption*, CIA- *Immunochemoluminescence assay*.

2.9 Epidemiologia da infecção causada pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade no Brasil.

A prevalência da infecção pelo *T. pallidum* encontrada em estabelecimentos penais brasileiros varia muito entre os municípios e estados brasileiros, de 3,4 a 22,8% (128-132). Em Pernambuco, a prevalência foi de 3,92% em um estudo com 1.097 homens privados de liberdade. Os fatores de risco identificados neste estudo foram idade, ter relação homossexual e histórico de IST. Além disso, 40,4% destes indivíduos relataram não uso de preservativo nas relações sexuais e 17,4% tinham histórico de IST (133).

Em São Paulo, um estudo com 680 homens privados de liberdade, a prevalência foi de 5,3%. Ter relação homossexual e ter sífilis anteriormente aumentou de 11 e 12 vezes o risco de reinfecção pelo *T. pallidum* (134). No ano 2000, foi identificada uma prevalência de 18% em 631 homens privados de liberdade na maior prisão da América do Sul conhecida popularmente como Carandirú, localizada no estado de São Paulo (129). Este estudo utilizou somente um teste treponêmico (TPHA), portanto a alta prevalência encontrada pode ser devido a presença de infecções já tratadas e não uma infecção ativa. Além disso, esta amostra populacional representa um único estabelecimento penal do Brasil e desta forma, pode não representar a realidade dos demais estabelecimentos penais deste estado e região do país. Outro estudo realizado em São Paulo com 244 mulheres a prevalência foi de 5,7%, sendo que 44,9% relataram ter múltiplos parceiros sexuais e 44,1% histórico de IST (135). Embora a prevalência encontrada tenha sido semelhante ao estudo conduzido com homens privados de liberdade do mesmo estado, foi utilizado somente o teste não-treponêmico (VDRL) para determinação da infecção. Outro estudo conduzido em estado de São Paulo com 290 mulheres privadas de liberdade foi identificado uma prevalência de 22,8%. Ter relação homossexual foi considerado fator de risco para a infecção. Nesta população, mais de 24% mantinham relação homossexual, 25% tiveram parceiros sexuais com histórico de infecção pelo *T. pallidum*, 41% tiveram relação sexual com usuário de droga injetável e 61% faziam uso de droga ilícita (132). Este foi o primeiro estudo que utilizou um teste treponêmico (Ice*Syphilis) que possui proteínas recombinantes do *T. pallidum*, embora o mesmo não consiga indicar infecção ativa (61,65).

No Estado de Minas Gerais foi identificada uma prevalência de 7,4% em 63 homens privados de liberdade, sendo que 75% eram fumantes, 71% faziam uso de álcool, 33% de

maconha, 12% de cocaína (inalada e/ou injetável), 11% mantinham relações homossexuais e 22% possuíam tatuagens confeccionadas na prisão (130).

Em Goiás, um estudo com 299 homens privados de liberdade a prevalência foi de 18,4%, porém essa alta prevalência pode estar superestimada uma vez que foi utilizado somente o teste não-treponêmico (VDRL) para diagnóstico desta população (137). Neste estudo apenas a bissexualidade foi associada à infecção pelo *T. pallidum* enquanto que número elevado de parceiros e homossexualidade tem sido apontados como fatores de risco em outros estudos (130, 132, 135).

No Espírito Santo, um estudo realizado com 121 mulheres privadas de liberdade identificou uma prevalência de 16%, sendo que uso de álcool, transfusão sanguínea e confecção de tatuagem foram identificados como fatores de risco para a infecção. Apesar dos testes utilizados no estudo serem os recomendados pelo Ministério da Saúde (VDRL e FTA-Abs), os dados encontrados podem não representar o panorama geral da infecção em populações privadas deste estado, pois foi conduzido apenas em um único estabelecimento penal (128).

Em Vitória/ES, a prevalência no sistema correcional para adolescentes foi de 7,8%. Neste estudo foram avaliados 103 adolescentes, sendo que 52,4% mantinham relação sexual sem proteção, 28,9% tinham histórico de IST e 50,5% faziam uso de drogas ilícitas (136). Em Salvador foi realizado um estudo com 300 adolescentes de ambos os sexos e a prevalência encontrada foi de 3,4%. A maioria dos jovens relatou histórico familiar de abuso de álcool (56%), 27% não fazem uso de preservativos durante as relações sexuais, 24,7% utilizam drogas ilícitas, 35% das meninas já foram gestantes, 26% já abortou e 74% já sofreu algum tipo de abuso sexual. Este estudo utilizou apenas o teste não-treponêmico VDRL para diagnóstico e considerou casos positivos titulações superiores a 1/16 (131).

É possível observar pelos dados apresentados na Tabela 4 que os estudos já realizados em estabelecimentos penais brasileiros representam, na grande maioria, um único estabelecimento penal. Somente dois estudos, um realizado em Salvador e outro no Espírito Santo, a amostra representa duas penitenciárias, com 300 e 103 indivíduos (masculino e feminino), com prevalência de 3,4% e 7,8%, respectivamente (131, 136). Desta forma, as prevalências encontradas em cada estudo podem não representar a realidade sorológica de um estado e/ou região brasileira. A tabela 4 representa os dados da prevalência da infecção

causada pelo *T. pallidum* na população privada de liberdade do Brasil, bem como as variáveis associadas à infecção.

Tabela 4- Prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em indivíduos privados de liberdade do Brasil.

Autor/ano de publicação	Local/ano do estudo	n/sexo	Teste utilizado	Critério de prevalência	Prevalência	Variáveis identificadas
Fialho et al., 2008	Salvador-BA/2004	300/M/F-Adolescentes	VDRL	Somente títulos $\geq 1:16$ foram considerados como confirmatório para sífilis precoce.	3,4%	Histórico familiar de abuso de álcool, não uso de preservativo e uso de drogas ilícitas.
Albuquerque et al., 2014	Pernambuco/2011	1.097/M	VDRL seguido de TPHA	*	3,92%	Idade, ter relação homossexual, não uso de preservativo.
Maerrowie et al., 2014	São Paulo-SP/2007	680/M	VDRL seguido de TPHA	*	5,3%	Relação homossexual e histórico de IST.
Lopes et al., 2001	São Paulo/SP/1997	244/F	VDRL somente	*	5,7%	Múltiplos parceiros sexuais e histórico de IST.
Catalan-Soares et al., 2000	Minas Gerais/2000	63/M	VDRL seguido de FTA- Abs	*	7,4%	Uso de drogas ilícitas, relação homossexual e tatuagens confeccionadas na prisão.
Miranda et al., 2001	Vitória-ES/1999	103/M/F	VDRL seguido de TPHA	*	7,8%	Relação sexual sem proteção, histórico de IST e uso de drogas ilícitas.
Miranda et al., 2000	Espírito Santo/1997	121/F	VDRL seguido de FTA- Abs	*	16%	Álcool, transfusão sangue e tatuagem.
Burattini et al., 2000	São Paulo-SP/1993	631/M	TPHA somente	*	18%	**
Andrade et al., 1989	Goiânia-GO/1988	299/M	VDRL	Resultados reagentes independente dos títulos do VDRL, terapia apenas com títulos $\geq 1:4$	18,4%	Bissexualidade.

Strazza et al., 2004	São Paulo-SP/2000	290/F	ELISA (Ice*Syphilis)	Infecção ativa ou cicatriz sorológica	22,8%	Uso de drogas ilícitas, relação homossexual, relação sexual com usuário de droga injetável e parceiros sexuais com histórico de infecção por <i>T. pallidum</i> .
----------------------	-------------------	-------	----------------------	---------------------------------------	-------	---

M- masculino; F- feminino; * não foram especificado se era sífilis ativa, **não foram incluídas variáveis sociodemográficas e comportamentais no estudo para análise estatística.

RPR- *Rapid Plasma Reagin*; TPPA- *T. pallidum particle agglutination assay*; TPHA- *T. pallidum hemagglutination*; VDRL- *Veneral Disease Research Laboratory*; FTA- Abs- *Fluorescent treponemal antibody absorption*.

2.10 Considerações finais da revisão bibliográfica

As taxas de prevalência da infecção pelo *T. pallidum* acompanhou as mudanças comportamentais da sociedade e nos últimos anos tornou-se mais importante o controle da infecção devido ao aumento significativo no número de novos casos, bem como à possibilidade de aumentar o risco de transmissão do HIV. Mesmo com a disponibilidade de testes de diagnóstico sensíveis e específicos, bem como um tratamento simples e de baixo custo, a prevalência da infecção pelo *T. pallidum* vêm aumentando, principalmente, em indivíduos privados de liberdade, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Diante disso, estudos de prevalência bem como da epidemiologia da infecção causada pelo *T. pallidum* em estabelecimentos penais são relevantes, pois podem contribuir na implementação de medidas de controle e prevenção desta infecção, minimizando a propagação do agente dentro das Unidades penais bem como fora delas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência e os fatores de riscos associados a infecção causada pelo *T. pallidum* na população privada de liberdade do Mato Grosso do Sul, a fim de propor futuras intervenções no controle desta doença.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência da infecção causada pelo *T. pallidum* e sífilis ativa na população privada de liberdade do Mato Grosso do Sul.
- Identificar as variáveis associadas à sífilis ativa na população privada de liberdade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science*. 1998;281(5375):375-88.
2. Melo FL, Mello JC, Fraga AM, Nunes K, Eggers S. Syphilis at the crossroad of phylogenetics and paleopathology. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e575.
3. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4584-92.
4. Shields M, Guy RJ, Jeoffreys NJ, Finlayson RJ, Donovan B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:353.
5. Zhou P, Gu X, Lu H, Guan Z, Qian Y. Re-evaluation of serological criteria for early syphilis treatment efficacy: progression to neurosyphilis despite therapy. *Sex Transm Infect*. 2012;88(5):342-5.
6. Gottlieb SL, Low N, Newman LM, Bolan G, Kamb M, Broutet N. Toward global prevention of sexually transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines. *Vaccine*. 2014;32(14):1527-35.
7. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Geneva; 2008.
8. Zoni AC, González MA, Sjögren HW. Syphilis in the most at-risk populations in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2013;17(2):e84-92.
9. Penna GO, Domingues CM, Siqueira Jr JB, Elkhoury AN, Cechinel MP, Grossi MA, et al. Dermatological diseases of compulsory notification in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):865-77.
10. Brasil. Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. In: Saúde Md, editor. 1 ed2008. p. 224.
11. Brasil. Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário In: Estratégias. DdAP, editor. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 9-10.
12. Garriga C, Gómez-Pintado P, Díez M, Acín E, Díaz A. [Characteristics of cases of infectious syphilis diagnosed in prisons, 2007-2008]. *Rev Esp Sanid Penit*. 2011;13(2):52-7.
13. Brasil. Sistema Integrado de Informação Penitenciária- Infopen. In: Saúde Dd, editor. 1ª ed. Brasília: Ministério da Justiça; 2011.
14. Brasil. Novo diagnóstico de pessoas presas no Brasil. In: Socioeducativas DdMeFdSCedSdEdM, editor. 2014.
15. Brasil. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias- Infopen. In: Nacional DP, editor. Brasília: Ministério da Justiça; 2014.
16. Kohl PK, Winzer I. [The 100 years since discovery of *Spirochaeta pallida*]. *Hautarzt*. 2005;56(2):112-5.
17. Fanella S, Kadkhoda K, Shuel M, Tsang R. Local transmission of imported endemic syphilis, Canada, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):1002-4.
18. Noordhoek GT, Hermans PW, Paul AN, Schouls LM, van der Sluis JJ, van Embden JD. *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (Nichols) and *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* (CDC 2575) differ in at least one nucleotide: comparison of two homologous antigens. *Microb Pathog*. 1989;6(1):29-42.
19. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. 10ª ed: Artmed; 2012.
20. Smajs D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol*. 2012; 12(2): 191-202.
21. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, Ashton M, Kikkert SE, Park MM, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4615-9.
22. Madigan M. *Microbiologia de Brock*. 12 ed2012.
23. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA. *Microbiologia Médica*. 6ª ed. Rio de Janeiro2010.
24. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):187-209.
25. Avelleira J, Bottino G. Sífilis: Diagnóstico, Tratamento e Controle. *Anais Brasileiro de Dermatologia [Internet]*. 2006:[111- 26 pp.].
26. Pětrošová H, Zobaníková M, Čejková D, Mikalová L, Pospíšilová P, Strouhal M, et al. Whole genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*, strain Mexico A, suggests recombination between yaws and syphilis strains. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1832.

27. Pětrošová H, Pospíšilová P, Strouhal M, Čejková D, Zabaníková M, Mikalová L, et al. Resequencing of *Treponema pallidum* ssp. pallidum strains Nichols and SS14: correction of sequencing errors resulted in increased separation of syphilis treponeme subclusters. *PLoS One*. 2013;8(9):e74319.
28. Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex Transm Dis*. 1998;25(8):408-14.
29. Peng RR, Wang AL, Li J, Tucker JD, Yin YP, Chen XS. Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(11):e1273.
30. Ma DY, Giacani L, Centurión-Lara A. The molecular epidemiology of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex Health*. 2015.
31. Houston S, Russell S, Hof R, Roberts AK, Cullen P, Irvine K, et al. The multifunctional role of the pallilysin-associated *Treponema pallidum* protein, Tp0750, in promoting fibrinolysis and extracellular matrix component degradation. *Mol Microbiol*. 2014;91(3):618-34.
32. Houston S, Hof R, Honeyman L, Hassler J, Cameron CE. Activation and proteolytic activity of the *Treponema pallidum* metalloprotease, pallilysin. *PLoS Pathog*. 2012;8(7):e1002822.
33. Houston S, Hof R, Francescutti T, Hawkes A, Boulanger MJ, Cameron CE. Bifunctional role of the *Treponema pallidum* extracellular matrix binding adhesin Tp0751. *Infect Immun*. 2011;79(3):1386-98.
34. Brinkman MB, McGill MA, Pettersson J, Rogers A, Matejková P, Smajs D, et al. A novel *Treponema pallidum* antigen, TP0136, is an outer membrane protein that binds human fibronectin. *Infect Immun*. 2008;76(5):1848-57.
35. McKevitt M, Brinkman MB, McLoughlin M, Perez C, Howell JK, Weinstock GM, et al. Genome scale identification of *Treponema pallidum* antigens. *Infect Immun*. 2005;73(7):4445-50.
36. Smith BC, Simpson Y, Morshed MG, Cowen LL, Hof R, Wetherell C, et al. New proteins for a new perspective on syphilis diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):105-11.
37. Lee KH, Choi HJ, Lee MG, Lee JB. Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J*. 2000;41(5):623-33.
38. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(5):433-60.
39. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2012;86(5):433-40.
40. Leader BT, Godornes C, VanVoorhis WC, Lukehart SA. CD4+ lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun*. 2007;75(6):3021-6.
41. Prevention CfDCA. Syphilis - CDC Fact Sheet. Atlanta2014.
42. Peeling RW, Hook EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol*. 2006;208(2):224-32.
43. Brasil MdS. Boletim Epidemiológico Sífilis. In: Saúde SdVe, editor. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
44. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis*. 2008;35(5):430-4.
45. Preveton CfDCA. Sintomática Precoce Neurosífilis entre homens HIV-positivos que fazem sexo com homens. Quatro Cidades, Estados Unidos, Janeiro de 2002 - Junho 2004 2007. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5625a1.htm>.
46. Karp G, Schlaeffler F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV co-infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20(1):9-13.
47. Arora P, Nagelkerke NJ, Jha P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual transmission of HIV in India. *PLoS One*. 2012;7(8):e44094.
48. Feng TJ, Liu XL, Cai YM, Pan P, Hong FC, Jiang WN, et al. Prevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among men who have sex with men in Shenzhen, China: 2005 to 2007. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1022-4.
49. Abdul Wahab A, Rahman MM, Mohammad M, Hussin S. Case series of syphilis and HIV co-infections. *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):856-8.
50. Tobian AA, Quinn TC. Herpes simplex virus type 2 and syphilis infections with HIV: an evolving synergy in transmission and prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):294-9.
51. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, Koup RA, Radolf JD, Norgard MV. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 2000;181(1):283-93.

52. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004;18(15):2075-9.
53. de Almeida SM, Bhatt A, Riggs PK, Durelle J, Lazzaretto D, Marquie-Beck J, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. *J Neurovirol*. 2010;16(1):6-12.
54. Wang YJ, Chi CY, Chou CH, Ho CM, Lin PC, Liao CH, et al. Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective study at a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45(5):337-42.
55. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581-93.
56. Miranda AP, Sato NS. Profile of anti-Tp47 antibodies in patients with positive serology for syphilis analyzed by Western Blot. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(2):139-43.
57. Saral Y, Dilek AR, Dilek N, Bahçeci I, Uluhan DZ. Serologic diagnosis of syphilis: comparison of different diagnostic methods. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(2):84-8.
58. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):546-52.
59. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(1):45-51.
60. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):700-8.
61. Park Y, Joo SY, Park MH, Kim HS. Evaluation of a fully automated treponemal test and comparison with conventional VDRL and FTA-ABS tests. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(5):705-10.
62. Hoover KW, Radolf JD. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era: reversal of fortune. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1295-6.
63. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie DE, et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91504.
64. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):913-7.
65. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1313-7.
66. Casal CA, Silva MO, Costa IB, Araújo EaC, Corvelo TC. Molecular detection of *Treponema pallidum* sp. *pallidum* in blood samples of VDRL-seroreactive women with lethal pregnancy outcomes: a retrospective observational study in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(4):451-6.
67. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(2):497-502.
68. Marfin AA, Liu H, Sutton MY, Steiner B, Pillay A, Markowitz LE. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole blood of persons with syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;40(4):163-6.
69. Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1941-6.
70. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez V, Bianchi A, et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol*. 2007;127(10):2345-50.
71. Tipple C, Hanna MO, Hill S, Daniel J, Goldmeier D, McClure MO, et al. Getting the measure of syphilis: qPCR to better understand early infection. *Sex Transm Infect*. 2011;87(6):479-85.
72. Gayet-Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S, Ferry T, Toutous-Trellu L, Cavassini M, et al. Use of *Treponema pallidum* PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):127-9.
73. Castro R, Prieto E, Aguas MJ, Manata MJ, Botas J, Pereira FM. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Lisbon, Portugal. *J Clin Microbiol*. 2009;47(8):2510-2.
74. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect*. 2011;87 Suppl 2:ii39-43.
75. Moss H, Collier JM, Collier S. 'An unusual response of dental sepsis to antibiotics: parallels with the Jarisch-Herxheimer reaction'. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
76. Janier M, Libar E, Bonnet A, Meunier P, Tabet M, Mathourais M, et al. Treatment of late syphilis with 2.4 million units benzathine penicillin G (BPG): tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis*. 2012;39(5):359-60.

77. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18993.
78. Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1092-9.
79. Brasil. Doenças Sexualmente Transmissíveis- Reinfecção. In: Departamento de DST HeHv, editor. 2015.
80. Brasil MdS. HIV/Aids, hepatites e outras DST / Ministério da Saúde. In: Básica DdA, editor.: Brasil; 2006. p. 197.
81. Brasil. Por que usar a camisinha? : *Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*; 2015.
82. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(4):244-53.
83. Savage EJ, Marsh K, Duffell S, Ison CA, Zaman A, Hughes G. Rapid increase in gonorrhoea and syphilis diagnoses in England in 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(29).
84. Bremer V, Marcus U, Hamouda O. Syphilis on the rise again in Germany--results from surveillance data for 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(29).
85. Liu XY, Hao C, Jiang H, Sun L, Zhou JB, Yin YP, et al. Syphilis and its correlates among heterosexual males attending sexually transmitted infection clinics - observation from a multicity cohort in Jiangsu Province, China. *PLoS One.* 2014;9(4):e95289.
86. Chen XS, Wang QQ, Yin YP, Liang GJ, Jiang N, Yang LG, et al. Prevalence of syphilis infection in different tiers of female sex workers in China: implications for surveillance and interventions. *BMC Infect Dis.* 2012;12:84.
87. Todd J, Munguti K, Grosskurth H, Mngara J, Chagalucha J, Mayaud P, et al. Risk factors for active syphilis and TPHA seroconversion in a rural African population. *Sex Transm Infect.* 2001;77(1):37-45.
88. Paz-Bailey G, Shah N, Creswell J, Guardado ME, Nieto AI, Estrada MC, et al. Risk behaviors and STI prevalence among people with HIV in El Salvador. *Open AIDS J.* 2012;6:205-12.
89. CDC CfDC-. Primary and secondary syphilis--United States, 1981-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991;40(19):314-5, 21-3.
90. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, (CDC) CfDCaP. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(18):402-6.
91. Scherbaum N, Baune BT, Mikolajczyk R, Kuhlmann T, Reymann G, Reker M. Prevalence and risk factors of syphilis infection among drug addicts. *BMC Infect Dis.* 2005;5:33.
92. Brasil. Abastecimento de Penicilina Benzatina 1.200.000 UI e Espiramicina 1.500.000 UI no país. In: Saúde Md, editor. 2015.
93. Parvez F, Katyal M, Alper H, Leibowitz R, Venters H. Female sex workers incarcerated in New York City jails: prevalence of sexually transmitted infections and associated risk behaviors. *Sex Transm Infect.* 2013;89(4):280-4.
94. Johnston LG, Alami K, El Rhilani MH, Karkouri M, Mellouk O, Abadie A, et al. HIV, syphilis and sexual risk behaviours among men who have sex with men in Agadir and Marrakesh, Morocco. *Sex Transm Infect.* 2013.
95. Zeng Y, Zhang L, Li T, Lai W, Jia Y, Aliyu MH, et al. Risk factors for HIV/syphilis infection and male circumcision practices and preferences among men who have sex with men in China. *Biomed Res Int.* 2014;2014:498987.
96. Jespers V, Crucitti T, Menten J, Verhelst R, Mwaura M, Mandaliya K, et al. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-saharan Africa: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109670.
97. Gomes Naveca F, Sabidó M, Amaral Pires de Almeida T, Araújo Veras E, Contreras Mejía MeC, Galban E, et al. Etiology of genital ulcer disease in a sexually transmitted infection reference center in Manaus, Brazilian Amazon. *PLoS One.* 2013;8(5):e63953.
98. Schuelter-Trevisol F, Custódio G, Silva AC, Oliveira MB, Wolfart A, Trevisol DJ. HIV, hepatitis B and C, and syphilis prevalence and coinfection among sex workers in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(4):493-7.
99. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2013.
100. 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;9(8):e102676.

101. Pinto VM, Tancredi MV, De Alencar HD, Camolesi E, Holcman MM, Grecco JP, et al. Prevalence of syphilis and associated factors in homeless people of Sao Paulo, Brazil, using a Rapid Test. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(2):341-54.
102. Oliveira VM, Verdasca IC, Monteiro MC. [Syphilis detection using ELISA and VDRL tests on blood donors at the blood center of Guarapuava, State of Paraná]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(4):428-30.
103. Baião AM, Kupek E, Petry A. Syphilis seroprevalence estimates of Santa Catarina blood donors in 2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(2):179-85.
104. Lima YA, Turchi MD, Fonseca ZC, Garcia FL, de Brito E Cardoso FA, da Guarda Reis MN, et al. Sexually transmitted bacterial infections among young women in Central Western Brazil. *Int J Infect Dis.* 2014;25:16-21.
105. Miranda AE, Figueiredo NC, Pinto VM, Page K, Talhari S. Risk factors for syphilis in young women attending a family health program in Vitória, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):76-83.
106. Araújo MA, de Freitas SC, de Moura HJ, Gondim AP, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. *BMC Public Health.* 2013;13:206.
107. Adolf R, Bercht F, Aronis ML, Lunardi LW, Schechter M, Sprinz E. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. *AIDS Care.* 2012;24(2):252-8.
108. Callegari FM, Pinto-Neto LF, Medeiros CJ, Scopel CB, Page K, Miranda AE. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 1:S104-9.
109. Brasil. Boletim Epidemiológico - Sífilis. In: Saúde Md, editor. 2010. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58033/_p_boletim_sifilis_2015_final_pdf_p__15727.pdf.
110. WHO WHO-. Methods for surveillance and monitoring of Congenital syphilis elimination within existing systems. 2011.
111. Serafim AS, Moretti GP, Serafim GS, Niero CV, Rosa MI, Pires MM, et al. Incidence of congenital syphilis in the South Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(2):170-8.
112. Workowski KA, Berman S, (CDC) CfDCAp. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1-110.
113. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001396.
114. Unidas, ON. Cuba é o primeiro país a eliminar a transmissão do HIV de mãe para filho: Organização das Nações Unidas; 2015. Available from: <http://nacoesunidas.org/cuba-e-o-primeiro-pais-a-erradicar-a-transmissao-de-mae-para-filho-do-hiv-e-sifilis-anuncia-a-oms/>
115. Brasil. Dados de notificação de sífilis entre os anos de 2013 a 2014 do estado de Mato Grosso do Sul. Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN/MS; 2015.
116. Carvalho E, Lenharo M. Sífilis aumenta em 13 de 14 estados com dados disponíveis sobre doença 2015. Available from: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/07/sifilis-aumenta-em-13-de-14-estados-com-dados-disponiveis-sobre-doenca.html>.
117. Verneuil L, Vidal JS, Ze Bekolo R, Vabret A, Petitjean J, Leclercq R, et al. Prevalence and risk factors of the whole spectrum of sexually transmitted diseases in male incoming prisoners in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(4):409-13.
118. Solomon L, Flynn C, Muck K, Vertefeuille J. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B, and hepatitis C among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health.* 2004;81(1):25-37.
119. Kim AA, Martinez AN, Klausner JD, Goldenson J, Kent C, Liska S, et al. Use of sentinel surveillance and geographic information systems to monitor trends in HIV prevalence, incidence, and related risk behavior among women undergoing syphilis screening in a jail setting. *J Urban Health.* 2009;86(1):79-92.
120. Sagnelli E, Starnini G, Sagnelli C, Monarca R, Zumbo G, Pontali E, et al. Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(15):2142-6.
121. Marques NM, Margalho R, Melo MJ, Cunha JG, Meliço-Silvestre AA. Seroepidemiological survey of transmissible infectious diseases in a portuguese prison establishment. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(3):272-5.
122. Garaycochea MeC, Pino R, Chávez I, Portilla JL, Miraval ML, Arguedas E, et al. [Sexually transmitted infections in women living in a prison in Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(3):423-7.
123. Posada A, Díaz Tremarias M. [HIV, hepatitis B and syphilis infection in inmates of Venezuela's prisons, 1998-2001]. *Rev Esp Sanid Penit.* 2008;10(3):73-9.

124. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e60-6.
125. Azbel L, Wickersham JA, Grishaev Y, Dvoryak S, Altice FL. Burden of infectious diseases, substance use disorders, and mental illness among Ukrainian prisoners transitioning to the community. *PLoS One*. 2013;8(3):e59643.
126. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Quaye IK, Hesse IF, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and syphilis among prison inmates and officers at Nsawam and Accra, Ghana. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 5):593-7.
127. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Boamah I, Adu-Gyamfi C, et al. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:33.
128. Miranda AE, Vargas PM, St Louis ME, Viana MC. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis*. 2000;27(9):491-5.
129. Burattini M, Massad E, Rozman M, Azevedo R, Carvalho H. Correlation between HIV and HCV in Brazilian prisoners: evidence for parenteral transmission inside prison. *Rev Saude Publica*. 2000;34(5):431-6.
130. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Carneiro-Proietti AB. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(1):27-30.
131. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav*. 2008;12(4 Suppl):S17-24.
132. Strazza L, Azevedo RL, Boccia T. Vulnerabilidade à Infecção Pelo HIV entre mulheres com alto risco de exposição – Menores infratoras e detentas do estado de São Paulo, Brasil. 2005.
133. Albuquerque AC, da Silva DM, Rabelo DC, de Lucena WA, de Lima PC, Coelho MR, et al. Seroprevalence and factors associated with human immunodeficiency virus (HIV) and syphilis in inmates in the state of Pernambuco, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2014;19(7):2125-32.
134. Maerrawi IE, Carvalho HB. Prevalence and risk factors associated with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of Sao Paulo. *Int J STD AIDS*. 2014.
135. Lopes F, Latorre MR, Campos Pignatari AC, Buchalla CM. [HIV, HPV, and syphilis prevalence in a women's penitentiary in the city of São Paulo, 1997-1998]. *Cad Saude Publica*. 2001;17(6):1473-80.
136. Miranda AE, Zago AM. Prevalência de infecção pelo HIV e sífilis em sistema correcional para adolescentes. *J bras Doenças Sex Transm [Internet]*. 2001.
137. Andrade AL, Martelli CM, Sousa LC, de Sousa MA, Zicker F. Seroprevalence and risk factors for syphilis in prisoners in Goiás, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1989;31(3):177-82.
138. Avante I. O Sistema Penitenciário Brasileiro em 2012. 2012.
139. Walmsley R. World Prison Population List: International Centre for Prison Studies; 2013 [cited 20-06-2014]. 10:[Available from: http://prisonstudies.org/sites/prisonstudies.org/files/resources/downloads/wppl_10.pdf.
140. Brasil. A visão do Ministério Público brasileiro sobre o sistema prisional brasileiro / Conselho Nacional do Ministério Público. . In: Público M, editor. Brasília2013. p. 320.
141. Brasil. Portaria nº 3.242. In: Departamento DST AeHV, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
142. Brasil IA. O Sistema Penitenciário Brasileiro 2013. Available from: <http://institutoavantebrasil.com.br/>.
143. Nokhodian Z, Yazdani MR, Yaran M, Shoaie P, Mirian M, Ataei B, et al. Prevalence and Risk Factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. *Hepat Mon*. 2012;12(7):442-7.
144. Wolfe MI, Xu F, Patel P, O'Cain M, Schillinger JA, St Louis ME, et al. An outbreak of syphilis in Alabama prisons: correctional health policy and communicable disease control. *Am J Public Health*. 2001;91(8):1220-5.
145. Kassaian N, Adibi P, Kafashaian A, Yaran M, Nokhodian Z, Shoaie P, et al. Hepatitis C Virus and Associated Risk Factors among Prison Inmates with History of Drug Injection in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med*. 2012;3(Suppl 1):S156-61.
146. Fageeh WM. Sexual behavior and knowledge of human immunodeficiency virus/aids and sexually transmitted infections among women inmates of Briman Prison, Jeddah, Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):290.
147. Sosman J, Macgowan R, Margolis A, Gaydos CA, Eldridge G, Moss S, et al. Sexually transmitted infections and hepatitis in men with a history of incarceration. *Sex Transm Dis*. 2011;38(7):634-9.
148. Fazel S, Baillargeon J. The health of prisoners. *Lancet*. 2011;377(9769):956-65.

149. Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, Beynon F, Juarez-Figueroa L, Conde-Glez CJ, et al. A Cross-Sectional Study of Prisoners in Mexico City Comparing Prevalence of Transmissible Infections and Chronic Diseases with That in the General Population. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131718.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

High prevalence of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* infection in Brazilian prisoners

Short running title: Prevalence of *Treponema pallidum* in prisoners

ABSTRACT

Syphilis is a health problem that may have severe complications if not diagnosed and treated at an early stage. The number of new syphilis cases has risen alarmingly in recent years in Brazil. However there is limited data of syphilis prevalence and associated risk behaviors among prisoners. To facilitate the development of effective interventions in this setting, a cross-sectional study was undertaken to determine the prevalence of *Treponema pallidum* infection, active syphilis and risk factors associated in twelve prisons in Central-West, Brazil. We administered a structured questionnaire to a total of 3,363 prisoners randomly selected in a population-based sample, from January 2013 to December 2013. Blood samples were tested for the presence of *T. pallidum* antibodies by *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) and *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL). Multivariable and logistic regression analyses were done to assess the risk factors associated with active syphilis. The overall lifetime and active syphilis prevalence was 10.5% (9.4% among males; 17% among females, $p < 0.001$) and 3.8% (2.03% among males; 9% among females, $p < 0.001$), respectively. The variables associated with active syphilis in the multivariate model in male prisoners were homosexual preference, history of STIs and HIV status. Among females, the factors were sex with intravenous drug users, wounds in the genital region and previous incarceration. Despite the high prevalence of active syphilis, 81.7% reported unawareness of their serological status. Therefore, these patients were not receiving adequate treatment, contributing to the transmission of agent among prisoners, as well as the general population, especially due to unprotected sexual practices reported by 67%

of these. Females had the highest rates of infection which puts them at a high risk of developing syphilis during pregnancy. These results suggest the importance of implementing screening programs to enable continuous measures of control and prevention of *T. pallidum* infection in the prison environment, mainly in female institutions in order to prevent severe forms of this disease.

Keywords: active syphilis, prisons, seroprevalence, Brazil, risk factors

2 Introduction

3 Syphilis is a chronic multistage disease caused by the spirochete *Treponema pallidum*
4 subspecies *pallidum* and usually transmitted by sexual contact or through the placenta during
5 pregnancy (1). Syphilis infection remains an alarming public health problem worldwide with
6 an estimated 36 million prevalent cases globally and more than 12 million incident cases
7 annually (2, 3). According to the World Health Organization (WHO) more than half the
8 females with active syphilis will have a stillbirth, perinatal death or serious neonatal infection
9 (4). Syphilis has become one of the top five most reported infectious diseases and the most
10 frequently reported sexually transmitted disease (STD) in Brazil. Estimates by sexual
11 transmission in the adult population are 937,000 cases each year, with a prevalence of 2.6%,
12 varying from 1.0% to 4.4% (2, 3, 5,6).

13 Despite inexpensive and effective antimicrobial therapy, syphilis has increased
14 significantly among vulnerable groups by sexually transmitted infections (STIs), such as men
15 who have sex with men (MSM), transgender women (TW), commercial sex workers (CSW),
16 and prisoners (7-11). Prison populations are considered to be at high risk for STIs, like
17 syphilis, due to risk behaviors such as intravenous drug use, homosexual contact with
18 unprotected sexual practices and multiple sexual partners (10, 12).

19 Although, syphilis control strategies are old, some studies have shown significantly
20 increasing rates of *T. pallidum* infection among prisoners (9-10, 13). The high prevalence of
21 syphilis may contribute to *T. pallidum* transmission among prisoners, as well as the general
22 population, especially due to unprotected sexual practices (14). Furthermore, syphilis has
23 been considered one of the factors that facilitate HIV infection transmissions (15). To control
24 this relevant public health problem, the implementation of standard infection control practices

25 in the correctional setting is needed to prevent initial infections and further spread of this
26 disease (9, 12).

27 Brazil has the fourth largest prison population in the world, with 607,700 persons in
28 penal institutions. Also, the state of Mato Grosso do Sul has the highest rate of incarceration
29 (16). Assessment of the sources of *T. pallidum* transmission in prisoners could facilitate
30 decision making about how to screen, prevent further spread and provide appropriate care for
31 infected prisoners (17). However, the prevalence rates of this infection in Brazilian prisons
32 remain largely unknown. To better understand the prevalence and associated risk factors of *T.*
33 *pallidum* infection and active syphilis, a multicenter cross-sectional study was undertaken in
34 twelve prisons in Central-West, Brazil, in order to propose future prevention strategies.

35

36 **Material and methods**

37 **Study setting:**

38 Mato Grosso do Sul is a state in Central-West Brazil that borders Paraguay and
39 Bolivia. It is home to a population of 2.5 million people and has the highest rate of
40 incarceration, with 568.9 per 100,000 habitants in the country, predominantly due to drug-
41 trafficking crimes (16). There were 15,513 prisoners in the state, distributed among 44 penal
42 institutions in 2014 (17). There were a total of 9,913 prisoners in 23 penal institutions in the
43 “closed” system (greater-risk offenders) (16). The population of the closed system in the 5
44 largest cities in the state (Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã and Três Lagoas)
45 was included in a cross-sectional study performed from January 2013 to December 2013.
46 Twelve closed prisons in the 5 largest cities in the state (Campo Grande, Corumbá, Dourados,
47 Ponta Porã and Três Lagoas) were included in the study, with a total of 7,221 prisoners
48 representing 73% of the closed system and 59% of the total prison population in the state. Out

49 of those prisons there were 8 male prisons (6,552 prisoners) and 4 female prisons (669
50 prisoners).

51

52 **Study population**

53 Proportional stratified sampling was performed using each prison as a unit of
54 randomization. On the data collection day, the prisoners were listed in numerical order, and a
55 list of random numbers was generated using the Epi-Info 6.04 software (Atlanta, GA, USA).
56 The sample size was calculated using a prevalence of 3% for syphilis with a variation of 1%
57 (18), a power of 80% and an alpha-type error of 5%. We added 20% more individuals from
58 each prison to account for anticipated loss due to refusal to participate. Prisoners who were 18
59 years of age or more and who consented to participate were included in the study.

60

61 **Data and blood collection**

62 Each participant underwent an interview utilizing a standardized questionnaire. The
63 variables obtained during the interview included age, sex, marital status, educational
64 attainment, drug use, sexual history, STIs, blood transfusion, tattoos, piercings, previous
65 surgery, self-reported mental illness, previous incarceration and time served. The participant's
66 race/skin color (white, black, indigenous, asian or mixed) was self-reported. After appropriate
67 antisepsis, 10 mL of peripheral venous blood sample was obtained using a vacuum tube
68 system, processed to obtain the serum and stored at -20°C until the serological assays.

69

70 **Serological testing**

71 *T. pallidum* infection was determined using an *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
72 (ELISA) (ICE Syphilis, DiaSorin, UK). ELISA-reactive samples were serially diluted to

73 quantify Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) titers, with active syphilis defined as
74 a VDRL \geq 1:8 (19-20).

75

76 **Statistical Analysis**

77 Questionnaire-based data and biological testing results were recorded, double checked
78 and entered into Research Electronic Data Capture (REDCap), which is an online database.
79 SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to analyze the univariate and
80 multivariate models. The prevalence of *T. pallidum* infection and active syphilis were
81 expressed as the percentage among prisoners screened, consistent with conventional metrics.
82 Dichotomized and categorical data were analyzed with the chi-squared or Fisher's exact test.
83 For continuous variables, the t-test or analysis of variance (ANOVA) was utilized. Univariate
84 analysis was performed to verify the associations between the dependent and independent
85 variables. Hierarchical poisson regression model was used to estimate the crude prevalence
86 ratios (PRs). Those achieving a pre-specified level of significance ($p < 0.05$) were included in
87 the multivariable analysis (Adjusted prevalence ratio - APR, 95% Confidence Interval - 95%
88 CI). Multi-level mixed Poisson regression models were used to estimate the risks of active
89 syphilis associated with sociodemographics and exposure variables for the individuals housed
90 within the prisons.

91

92 **Ethical Considerations**

93 This study was conducted with the approval of the research ethics committee from the
94 Universidade Federal da Grande Dourados (no. 191.877). All eligible participants provided
95 written informed consent prior to participation. The results of serological test were delivered

96 directly to the prisoners by an infectious disease physician and the prisoners were referred for
97 specialist treatment.

98

99 **Results**

100 **Socio-demographic factors and risk behaviors**

101 Out of the 3,771 individuals invited to participate, 3,363 (89.18%) agreed to the
102 interview and also provided biological samples (Figure 1). Socio-demographic characteristics,
103 risk behaviors and prevalence results stratified by sex are shown in Table 1. Nearly 85% of
104 participants were male (2,845) and the mean age was 32 years (range: 18-80 years). The
105 majority of these individuals were from the state of Mato Grosso do Sul (64%) and reported
106 marital status as single (44%) ($p \leq 0.01$). The prisoners self-reported racial groups included
107 white (33%), mixed (50%), black (13%), indigenous (1%) and asian (2%). Approximately
108 45% reported being illiterate. Differences between male and female groups were noted for
109 almost all variables, highlighting the importance of analyzing these groups separately.

110 In this study, 54% of male and 38% female prisoners were using drugs ($p \leq 0.01$).
111 Multiple sexual partners was reported for 49% ($n = 1,414$) of males and 53% ($n = 277$)
112 females ($p \leq 0.01$). Homosexual preference was identified in 11% ($n = 58$) of males and 2%
113 ($n = 48$) females ($p \leq 0.01$), sex with an IDU were reported in 3% ($n = 82$) of males and 30%
114 ($n = 6$) ($p \leq 0.01$), HIV positive were reported in 1.6% ($n = 45$) of males and 1.9% ($n = 10$)
115 females ($p = 0.56$), urethral discharge were reported in 4.5% ($n = 129$) of males and 35.4% (n
116 $= 177$) females ($p \leq 0.01$), wart in the genital region were reported in 3% ($n = 87$) of males
117 and 4% ($n = 21$) females ($p = 0.23$), wounds in the genital region were reported in 2% ($n =$
118 64) of males and 2% ($n = 11$) ($p = 0.85$). Both groups, 67% ($n = 2,242$) reported irregular
119 condom use and 12% ($n = 393$) reported history of STIs. Previous incarceration was reported

120 by 59% (62% males and 40% females) ($p = 0.01$) and time in prison was 20 ± 27 months for
121 males and 12 ± 12 for females ($p \leq 0.01$) (Table 1).

122

123 ***T. pallidum* infection and associated risk factors**

124 The prevalence of lifetime syphilis was 9.4 % ($n = 268/2,845$; 95% CI: 8.37 - 10.55) in
125 male and 17 % ($n = 88/518$; 95% CI: 13.85 - 20.50) in female prisoners. Active syphilis was
126 2.03 % ($n = 58/2,845$; 95% CI: 1.55 - 2.62) in males and 9 % ($n = 46/518$; 95% CI: 6.57 -
127 11.66) in females and all cases were reported to healthcare services for providing appropriated
128 therapy. In this study, 90 % ($n = 2,687$) of interviewed prisoners reported unawareness of
129 their serological status of STIs. Out of them, 81.7 % ($n = 291/356$) were positive in the
130 treponemal test and 88.46 % ($n = 92/104$) had active syphilis (VDRL $\geq 1:8$) (Figure 1).

131 The lifetime syphilis had not a significant difference among prisons, of which the
132 highest prevalence was 15% in the Criminal Establishment Female Sister Irma Zorzi (EPFIIZ)
133 and the lowest was 2% in the Penal Establishment Female Jonas Carlos Alberto Giordano
134 (EPFCAJG).

135 The multivariate analysis showed that homosexual preference (APR: 4.51, 95% CI:
136 0.97 - 20.95), HIV infection (APR: 3.70, 95% CI: 1.34 - 10.21) and history of STIs (APR:
137 2.86, 95% CI: 1.30 - 6.31) were associated with active syphilis. Among females, the factors
138 were sex with IDU (APR: 3.87, 95% CI: 1.40 - 10.64), history of wounds in the genital region
139 (APR: 13.49, 95% CI: 2.79 - 65.24) and previous incarceration (APR: 2.23, 95% CI: 1.08 -
140 4.63) (Table 2). Older age was a protective factor against active syphilis in females (APR:
141 0.96, 95% CI: 0.93 - 1.00).

142

143 **Discussion**

144 Prisons remain a concern and are a key causative factor for a myriad of other problems
145 which ultimately turn these custodial settings into fertile breeding grounds for infectious
146 diseases, such as syphilis. Prisoners continue to show a significantly higher prevalence of *T.*
147 *pallidum* infection especially in developing countries (9, 10, 21). Thus, knowledge of syphilis
148 in Mato Grosso do Sul, a state in Central-West Brazil that borders Paraguay and Bolivia and
149 has the highest rate of incarceration in the country (16, 22), is important for the planning of
150 preventive measures of this disease.

151 The prevalence of lifetime syphilis in twelve prisons was 10.5%, with a significant
152 difference between genders, 9.04% in males and 17% in females. This prevalence is higher
153 than previously reported to the general population (2.03 %) (18). Other studies also reported
154 high prevalence of lifetime syphilis in prisoners (13, 23), however those represent only one
155 establishment. Thus, they may not to represent the reality of other Brazilian prisons.
156 According to our results, syphilis seroprevalence among Brazilian prisoners (10.5%) (95%
157 CI: 9.56 - 11.67) is higher than the incarcerated population of developed countries such as
158 France (0.5%) (95% CI: 0.04 - 1.20) (24), United States of America (0.6%) (95% CI: 0.37 -
159 0.88) (25), Italy (2.1%) (95% CI: 0.39 - 1.21) (26), Portugal (6.0%) (95% CI: 2.76 - 11.01)
160 (27) and a developing country such as México (2.0%) (95% CI: 1.79 - 2.20) (28). However, it
161 is lower than developing country such as Ghana (16.5%) (95% CI: 14.94 - 19.03) (10). The
162 high prevalence among Brazilian prisoners most probably reflects the current absence of any
163 reduction interventions in this environment.

164 Additionally, this study showed that females were more often affected than males.
165 This result is consistent with those reported by Muga et al (29) and Arredondo et al (28)
166 which showed a higher prevalence of syphilis and other STIs in females than males (28, 29).
167 On the other hand, other studies showed that females were more likely to engage in

168 commercial sex work (CSW), a high-risk sexual behavior that correlates with the high
169 prevalence of syphilis and other STIs (8, 29-31). The high prevalence found in our study may
170 be enhanced by the high number of sexual partners reported for 19.5% females (n = 17/87).
171 However, the gender disparity of this infection, probably also reflects the lower
172 socioeconomic status of female prisoners (55%) and emphasizes the specific need for the
173 implementation of efforts at reducing the risk for sexually transmitted infections in females.

174 Our study reported high prevalence of active syphilis 3.8% (95% CI: 2.53 - 3.73)
175 (2.03% among males; 9% among females) ($p \leq 0.01$). This is consistent with a previous study
176 in vulnerable groups that reported high rates of active syphilis among HIV positive (3%) (32),
177 MSM (12.3%), TW (27.0%) and MSM/TW (17.5%) (7). The alarming prevalence of active
178 syphilis in females added to high rates of unknown serological status need the attention of
179 healthcare services to improve the control of serious forms occurrence, as well as, congenital
180 syphilis. Further, 11.53% with active syphilis had awareness of their serological status.
181 Nevertheless, they were not receiving treatment, probably due to the current failing of therapy
182 supply in Brazil (33). These findings demonstrate the critical need to implement screening
183 programs and testing in prison environments to help reduce the *T. pallidum* transmission
184 source among prisoners as well as, general population.

185 Furthermore, the high rates of active syphilis are not only established indicators of
186 risky sexual behaviors but are associated with sexual transmission of HIV due to the presence
187 of genital ulceration (34). In this scenario, intervention efforts for controlling the epidemics of
188 syphilis should help to reduce the susceptibility for HIV infection, mainly among females and
189 their sexual partners (35). The cross-sectional scope of the current study did not allow us to
190 determine whether the prisoners acquired the diseases while within or outside the prison.
191 However, growing evidence also suggests that in general, prisoners are more sexually active

192 in the community than the general population, reporting a higher number of partners and
193 lower use of condoms (36-38). This study showed that participants had multiple sexual
194 partners (49%) and also engaged in high rates of unprotected sexual intercourse (67%
195 reported irregular condom use), thereby creating even more opportunities for *T. pallidum*
196 infection transmission. Preventive interventions and education about potential risks associated
197 with sexual practices would encourage these groups to practice safer sex behaviors.

198 Currently, campaigns and prevention efforts for STIs have not been performed in
199 Brazilian prisons. Testing for syphilis, free provision of condoms and STI treatment services
200 need to be implemented in these environments. Routine screening for syphilis is an essential
201 part of HIV care in public health programs. However, the high prevalence of lifetime syphilis,
202 including high VDRL titers suggestive of untreated infection and risky sexual behavior in this
203 population, suggest that programs must urgently incorporate effective measures for increasing
204 the screening and detection of syphilis among Brazilian prisoners.

205 The multivariable analysis identified homosexual preference, HIV positive, history of
206 STIs as variables associated with active syphilis among males and sex with intravenous drug
207 users, wounds in the genital region as well as previous incarceration in females. Wounds in
208 the genital region also increase the risk of active syphilis more than 13% in female prisoners.
209 Others studies also related that wounds have less likelihood of being diagnosed in female due
210 they are not easily seen like in men and are usually painless (34, 39). Fernandes et al (2014)
211 also reported that wounds in the genital region were associated with *T. pallidum* infection
212 among MSM (7). Sexual behaviors could be a potential risk for syphilis transmission during
213 unprotected sex. This finding suggests that more intensive control strategies should be
214 targeted to these places by providing education materials, condom promotion, STI screening
215 and treatment in order to reduce the risk of syphilis infection among this group. The high

216 syphilis prevalence in prison systems is a public health problem. Many prisoners are
217 incarcerated for a relatively short period and can return to the community unaware of
218 infection and be a risk for transmission. In addition, the high rates of unprotected sex reported
219 by them can be a serious risk behavior. Although these results cannot detect the causality of
220 transmission source in cross-sectional studies, they provide important data on the correlates of
221 syphilis infection among prisoners, and may contribute with efforts to respond to the
222 important healthcare needs of these vulnerable individuals in Brazil. Despite these limitations,
223 our study reported a high prevalence of active syphilis especially among female prisoners.
224 Thus, serological screening in the prison could increase the detection rate of early syphilis and
225 reduce the infection term, as well as, syphilis during pregnancy.

226

227 **Acknowledgements:**

228 We are grateful to the State Agency of the Administration of Prisons (AGEPEN) for
229 their full support during the study period and the prisoners participants, without whom this
230 study could not have been performed. Our appreciation also extends to the staff of the
231 GPBMM/UFGD study group for their support during the study, including Kesia Esther da
232 Silva, Tháigor Rezek Varela, Isabela Jaco Carrijo, José Lourenço dos Santos Cunha e Silva,
233 Peceu Magyve Ragagnin de Oliveira.

234

235 **Funding:**

236 This work was partially supported by the Support Foundation for the Development of
237 Education, Science and Technology in the State of Mato Grosso do Sul (FUNDECT grants
238 23/200.556/2013) and the Ministry of Education (PROEXT 2013-2014). M.E. Correa
239 received a scholarship from FUNDECT (protocol 23/200/841/3013).

240 **References**

241

- 242 1. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.*
 243 2011;121(12):4584-92.
- 244 2. Gottlieb SL, Low N, Newman LM, Bolan G, Kamb M, Broutet N. Toward global prevention of sexually
 245 transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines. *Vaccine.* 2014;32(14):1527-35.
- 246 3. Zoni AC, González MA, Sjögren HW. Syphilis in the most at-risk populations in Latin America and the
 247 Caribbean: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2013;17(2):e84-92.
- 248 4. Organization WH. Elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Global
 249 guidance on criteria and processes for validation. Geneva 2014.
- 250 5. Organization WH. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections.
 251 Geneva; 2008.
- 252 6. Penna GO, Domingues CM, Siqueira Jr JB, Elkhoury AN, Cechinel MP, Grossi MA, et al. Dermatological
 253 diseases of compulsory notification in Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):865-77.
- 254 7. Fernandes FR, Zanini PB, Rezende GR, Castro LS, Bandeira LM, Puga MA, et al. Syphilis infection, sexual
 255 practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-
 256 sectional study. *Sex Transm Infect.* 2014.
- 257 8. Schuelter-Trevisol F, Custódio G, Silva AC, Oliveira MB, Wolfart A, Trevisol DJ. HIV, hepatitis B and C,
 258 and syphilis prevalence and coinfection among sex workers in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.*
 259 2013;46(4):493-7.
- 260 9. Azbel L, Wickersham JA, Grishaev Y, Dvoryak S, Altice FL. Burden of infectious diseases, substance use
 261 disorders, and mental illness among Ukrainian prisoners transitioning to the community. *PLoS One.*
 262 2013;8(3):e59643.
- 263 10. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Boamah I, Adu-Gyamfi C, et al. Correlates of HIV, HBV,
 264 HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. *BMC*
 265 *Infect Dis.* 2008;8:33.
- 266 11. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Quaye IK, Hesse IF, et al. Prevalence of human
 267 immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and syphilis among prison inmates and officers at
 268 Nsawam and Accra, Ghana. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 5):593-7.
- 269 12. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. Risk factors and prevalence of tuberculosis,
 270 human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan. *Int*
 271 *J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e60-6.
- 272 13. Strazza L, Azevedo RL, Boccia T. Vulnerabilidade à Infecção Pelo HIV entre mulheres com alto risco de
 273 exposição – Menores infratoras e detentas do estado de São Paulo, Brasil. 2005.
- 274 14. Fazel S, Baillargeon J. The health of prisoners. *Lancet.* 2011;377(9769):956-65.
- 275 15. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenberk K. Syphilis and HIV co-infection. *European Journal of*
 276 *Internal Medicine.* 2009;20(1):9-13.
- 277 16. Brasil. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias- Infopen. In: Nacional DP, editor. Brasília:
 278 Ministério da Justiça; 2014.
- 279 17. Brasil. Novo diagnóstico de pessoas presas no Brasil. In: Socioeducativas DdMeFdSCedSdEdM, editor.
 280 2014.
- 281 18. Brasil. Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações
 282 selecionadas de seis capitais brasileiras. In: Saúde Md, editor. 1 ed 2008. p. 224.
- 283 19. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie DE, et al. A laboratory-based
 284 evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One.* 2014;9(3):e91504.
- 285 20. Hoover KW, Radolf JD. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era: reversal of fortune. *J Infect*
 286 *Dis.* 2011;204(9):1295-6.
- 287 21. Nations U, Development, Programme. Human Development Report 2014. 2014.
- 288 22. Brasil. Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas. In: União TdCd, editor. 2012.
- 289 23. Burattini M, Massad E, Rozman M, Azevedo R, Carvalho H. Correlation between HIV and HCV in
 290 Brazilian prisoners: evidence for parenteral transmission inside prison. *Rev Saude Publica.* 2000;34(5):431-6.

- 291 24. Verneuil L, Vidal JS, Ze Bekolo R, Vabret A, Petitjean J, Leclercq R, et al. Prevalence and risk factors of
292 the whole spectrum of sexually transmitted diseases in male incoming prisoners in France. *Eur J Clin Microbiol*
293 *Infect Dis.* 2009;28(4):409-13.
- 294 25. Solomon L, Flynn C, Muck K, Vertefeuille J. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B, and hepatitis C
295 among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health.* 2004;81(1):25-37.
- 296 26. Sagnelli E, Starnini G, Sagnelli C, Monarca R, Zumbo G, Pontali E, et al. Blood born viral infections,
297 sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in Italian prisons: a preliminary report of a large
298 multicenter study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(15):2142-6.
- 299 27. Marques NM, Margalho R, Melo MJ, Cunha JG, Meliço-Silvestre AA. Seroepidemiological survey of
300 transmissible infectious diseases in a Portuguese prison establishment. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(3):272-5.
- 301 28. Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, Beynon F, Juarez-Figueroa L, Conde-Glez CJ, et al. A
302 Cross-Sectional Study of Prisoners in Mexico City Comparing Prevalence of Transmissible Infections and Chronic
303 Diseases with That in the General Population. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131718.
- 304 29. Muga R, Roca J, Tor J, Pigem C, Rodriguez R, Egea JM, et al. Syphilis in injecting drug users: clues for
305 high-risk sexual behaviour in female IDUs. *Int J STD AIDS.* 1997;8(4):225-8.
- 306 30. Parvez F, Katyal M, Alper H, Leibowitz R, Venters H. Female sex workers incarcerated in New York City
307 jails: prevalence of sexually transmitted infections and associated risk behaviors. *Sex Transm Infect.*
308 2013;89(4):280-4.
- 309 31. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, (CDC) CfDCaP. Primary and secondary syphilis--United States,
310 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(18):402-6.
- 311 32. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Carneiro-Proietti AB. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus
312 (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at
313 Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):27-30.
- 314 33. Brasil. Abastecimento de Penicilina Benzatina 1.200.000 UI e Espiramicina 1.500.000 UI no país. In:
315 Saúde Md, editor. 2015.
- 316 34. Arora P, Nagelkerke NJ, Jha P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual
317 transmission of HIV in India. *PLoS One.* 2012;7(8):e44094.
- 318 35. Feng TJ, Liu XL, Cai YM, Pan P, Hong FC, Jiang WN, et al. Prevalence of syphilis and human
319 immunodeficiency virus infections among men who have sex with men in Shenzhen, China: 2005 to 2007. *Sex*
320 *Transm Dis.* 2008;35(12):1022-4.
- 321 36. Miranda AE, Vargas PM, St Louis ME, Viana MC. Sexually transmitted diseases among female prisoners
322 in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis.* 2000;27(9):491-5.
- 323 37. Callegari FM, Pinto-Neto LF, Medeiros CJ, Scopel CB, Page K, Miranda AE. Syphilis and HIV co-infection
324 in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitória, Brazil. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 1:S104-9.
- 325 38. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk
326 of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity
327 and obligation for intervention. *AIDS Behav.* 2008;12(4 Suppl):S17-24.
- 328 39. Steen R, Chersich M, de Vlas SJ. Periodic presumptive treatment of curable sexually transmitted
329 infections among sex workers: recent experience with implementation. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(1):100-6.

Table 1: Socio-demographic, risk behaviors and prevalence results stratified by sex in twelve Brazilian prisons (N = 3,363).

Variables	Sex (Number/percentage)		P- value
	Male N = 2845	Female N = 518	
Lifetime syphilis	268 (9)	88 (17)	<0.01
Active syphilis	58 (2.6)	46 (9)	<0.01
Sociodemographic			
Age, years, mean \pm SD	32 \pm 10	32 \pm 10	0.36
Marital status, single	1522 (53)	332 (65)	<0.01
Ethnicity			
White	912 (33)	37 (29)	<0.01
Mixed	1366 (50)	283 (60)	
Black	370 (13)	34 (7)	
Indigenous	37 (1)	4 (1)	
Asian	62 (2)	12 (2)	
Reside in MS	1889 (66)	277 (53)	<0.01
Illiterate	1195 (43)	282 (55)	<0.01
Drug History			
Drug use over the last year	1543 (54)	199 (38)	<0.01
IDU over the last year	26 (1)	5 (1)	0.90
Ever shared needles/syringes	79 (3)	28 (5)	0.49
Sexual History			

Sexual Preference, homosexual	58 (11)	48 (2)	<0.01
Previously had homosexual intercourse	154 (5)	125 (26)	<0.01
Sex with a drug use	958 (34)	256 (50)	<0.01
Sex with an IDU	82 (3)	30 (6)	<0.01
No Stable Partner	1414 (49)	277 (53)	<0.01
Sexual partner with HIV, hepatitis or syphilis	90 (3)	33 (6)	<0.01
HIV positive	45 (1.6)	10 (1.9)	0.56
Urethral discharge	129 (4.5)	177 (35.4)	<0.01
Wart in the genital region	87 (3)	21 (4)	0.23
Wounds in the genital region	64 (2)	11 (2)	0.85
Condom use			0.35
Always	959 (34)	162 (31)	
Sometimes/never	1891 (66)	351 (68)	
Other Risk Behavior			
History of STI(s)	342 (13)	51 (10)	0.09
Blood transfusion	353 (12)	59 (11)	0.47
Tattoos	1915 (67)	324 (62)	0.03
Piercings	192 (7)	186 (36)	0.01
Shared objects	1026 (36)	268 (52)	0.01
Surgery	1119 (39)	328 (64)	0.01
Mental illness	1150 (41)	271 (52)	0.01
Prison			
Previous incarceration	1758 (62)	207 (40)	0.01
Time in prison, months, mean \pm SD	20 \pm 27	12 \pm 12	<0.01
Reason for admission			<0.01
Drug trafficking	1142 (48)	383 (88)	
Theft	741 (31)	30 (7)	

Homicide	324 (14)	14 (3)
Sexual abuse	64 (3)	1 (0)
Other	87 (4)	9 (2)
Penal Institution		
EPFCAJG		81 (16)
EPFTL		76 (15)
EPFPP		94 (18)
EPFIIZ		268 (52)
EPC	263 (9)	
PTL	263 (9)	
EPRB	252 (9)	
CTAL	116 (4)	
PTCG	286 (10)	
IPCG	517 (18)	
EPJFC	604 (21)	
PHAC	539 (19)	

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

Table 2: Multivariable regression analysis of risk factors associated with active syphilis among prisoners (N = 3,363).

Variables	Male prisoners		Female prisoners	
	Crude PR	Adjusted PR	Crude PR	Adjusted PR
Sociodemographic				
Age, per year	0.99 (0.96 - 1.01)		0.94 (0.92 - 0.97)	0.96 (0.93 - 1.00)
Reside in MS	1.08 (0.62 - 1.88)			
Drug History				
Drug use	1.82 (1.05 - 1.77)		1.39 (0.76 - 2.56)	
Intravenous drug use	0.71 (0.42 - 1.20)		0.40 (0.21 - 0.79)	
Sexual History				
Homosexual preference	3.51 (1.05 - 11.68)	4.51 (0.97 - 20.95)	1.49 (0.63 - 3.52)	
Previously had homosexual intercourse	1.69 (0.66 - 4.32)		1.50 (0.74 - 3.05)	
Sex with a drug use	1.37 (0.81 - 2.31)		1.64 (0.88 - 3.05)	
Sex with an IDU	0.55 (0.07 - 4.09)		3.42 (1.37 - 8.48)	3.87 (1.40 - 10.64)*
Fixed sexual partner	0.62 (0.36 - 1.06)		1.72 (0.93 - 3.19)	
Sexual partner with HIV, hepatitis or syphilis	2.32 (0.82 - 6.57)		3.15 (1.28 - 7.73)	
HIV positive	4.69 (2.05 - 10.71)	3.70 (1.34 - 10.21)*	2.64 (0.54 - 12.85)	
Irregular condom use	0.85 (0.50 - 1.45)		1.20 (0.60 - 2.41)	
Urethral discharge	1.55 (0.61 - 3.93)		0.77 (0.40 - 1.47)	
Wart in the genital region	0.54 (0.07 - 3.94)		1.75 (0.49 - 6.20)	
Wounds in the genital region	2.42 (0.73 - 7.97)		6.34 (1.78 - 22.54)	13.49 (2.79 - 65.24)*
Other Risk Behavior				

History of STI(s)	2.76 (1.53 - 4.97)	2.86 (1.30 - 6.31)*	3.32 (1.56 - 7.04)	
Blood transfusion	0.95 (0.42 - 2.11)		1.18 (0.47 - 2.92)	
Tattoos	0.75 (0.44 - 1.28)		0.62 (0.34 - 1.15)	
Piercings	1.90 (0.85 - 4.26)		0.59 (0.30 - 1.18)	
Surgery	0.98 (0.57 - 1.66)		1.92 (0.95 - 3.88)	
Mental illness	0.75 (0.43 - 1.31)		1.20 (0.65 - 2.21)	
Prison				
Previous incarceration	1.11 (0.65 - 1.91)		1.88 (1.02 - 3.45)	2.23 (1.08 - 4.63)*
Time in prison, months, mean ± SD	1.00 (0.99 - 1.00)		0.98 (0.96 - 1.00)	

Abbreviations: IDU- Intravenous drug use, STI- sexually transmitted infection, Crude PR- Crude prevalence ratio, Adjusted PR- Adjusted prevalence ratio, SD- standard deviation.

*Adjusted for significant interaction term between these variables ($p = 0.01$).

5. CONCLUSÕES DO ESTUDO

- Os resultados obtidos neste estudo demonstram uma alta prevalência da infecção causada pelo *T. pallidum* (10,5%) e sífilis ativa (3,8%) na população privada de liberdade do Mato Grosso do Sul, com uma diferença significativa entre homens e mulheres ($p < 0,05$).
- Após análise multivariada o estudo demonstrou que ter preferência homossexual, histórico de IST e ter HIV foram fatores de risco para sífilis ativa nos homens. Para as mulheres os fatores de risco foram manter relação sexual com usuários de drogas injetáveis, ferida na região genital e encarceramento anterior.
- Apesar da alta prevalência de sífilis ativa entre os indivíduos privados de liberdade, 81,7% relataram desconhecimento do seu status. Portanto, esses pacientes não estavam recebendo um tratamento adequado, contribuindo para a transmissão da doença.
- Os dados descritos neste estudo reforçam a importância da implementação de programas de saúde para permitir medidas contínuas de controle e prevenção da infecção causada pelo *T. pallidum* no ambiente prisional.

6 ANEXOS

6.1 Questionário da pesquisa

ESTUDO MULTICÊNTRICO DA PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE E DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE E PROFISSIONAIS DO SISTEMA PRISIONAL DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL	
BLOCO A – INFORMAÇÕES GERAIS	
1. Número do questionário _____	1. _____
2. Responsável pela coleta de dados: _____	2. _____
3. Data da coleta de dados: ____/____/____	3. ____/____/____
4. Digitador: _____	4. _____
5. Data da digitação: ____/____/____	5. ____/____/____
6. Cidade: _____	6. _____
7. Presídio: _____	7. _____
8. Galeria: _____	8. _____
9. Identificação da cela: _____	9. _____
10. Nome: _____	10. _____
11. Número do registro: ____	11. ____
12. Sexo: ____	12. ____
13. Data de Nascimento: ____/____/____	13. ____/____/____
BLOCO B – PRESÍDIO	
14. Há quanto tempo o você está preso neste presídio? ____ meses	14. ____
15. Pena de prisão total: ____ meses.	15. ____
16. Motivo da prisão: _____	16. _____
17. Você já esteve preso antes? __ (1) Sim (2) Não. Se não pule para a pergunta 21.	17. ____
18. Em que lugar o você esteve preso anteriormente? _____	18. _____
19. Por quanto tempo você esteve preso? ____ meses	19. ____
20. Quanto tempo você ficou em liberdade: ____ meses	20. ____
21. Quantas pessoas ficam na sua cela? ____	21. ____
22. Qual o tamanho da cela? _____	22. _____
23. A cela tem janela? __ (1) Sim (2) Não	23. ____
24. Se sim, quantas janelas? ____	24. ____
BLOCO C – INFORMAÇÕES SÓCIO DEMOGRÁFICAS	

25. Naturalidade: _____	25. _____
26. E em qual Estado você nasceu? ___ __	26. ___ __
27. Qual a sua cor ou raça? __ (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena	27. ___
28. Se indígena, qual a sua etnia? __ (1) Guarani-Kaiwá (2) Guarani-Nhandeva (3) Terena (4) Kadiwéu (5) Guató (6) Kinikinaw (7) Ofaié (8) Outros (_____)	28. _____
29. Você é? __ (1) Casado ou vive com companheiro(a) (2) Viúvo (3) Separado/divorciado (4) Solteiro	29. ___
30. Qual foi a última série escolar que você cursou e foi aprovado? _____	30. _____
31. Trabalhava antes de ser preso? __ (1) Sim (2) Não	31. ___
32. Qual era a renda mensal de todos da família: R\$ _____ por mês	32. ___
33. Quantas pessoas moravam com você? ___ __	33. ___

BLOCO D – HISTÓRICO

34. Qual seu peso? ___ __ __	34. ___ __ __
35. Qual sua altura? ___ __ __	35. ___ __ __
36. Você toma alguma medicação? __ (1) Sim (2) Não	36. ___
37. Se sim, especifique qual medicação faz uso? _____	37. _____
<u>Histórico de drogas e álcool</u>	38. ___
38. Você fuma? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 41.	39. ___ __
39. Se sim, em que idade você começou? ___ __	40. ___ __
40. Sem sim, quantos cigarros você fuma por dia? ___ __	41. ___
Se o entrevistado fuma, pular para a questão 42	42. ___
41. Você já fumou? __ (1) Sim (2) Não	43. ___
<u>Você já usou alguma das seguintes drogas:</u>	44. ___
	45. ___
	46. ___
	47. ___
	48. ___
	49. ___
	50. ___
	51. ___
	52. ___
	53. ___
	54. ___
	55. ___
	56. ___
	57. ___
	58. ___
	59. ___
	60. ___
	61. ___
	62. ___
	63. ___
	64. ___
	65. ___
	66. ___
	67. ___
	68. ___
	69. ___
	70. ___
	71. ___

	Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não	Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois	Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois	Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não
Álcool	42.	51.	60.	69.	78.
Maconha	43.	52.	61.	70.	79.
Cocaína	44.	53.	62.	71.	80.
Crack (pedra)	45.	54.	63.	72.	81.
Fumou heroína	46.	55.	64.	73.	82.
Cheirou cola/ outros solventes	47.	56.	65.	74.	83.
Pasta base	48.	57.	66.	75.	84.

Haxixe	49.	58.	67.	76.	85.	72. __
Injetou alguma droga? Quais:	50.	59.	68.	77.	86.	73. __
						74. __
						75. __
						76. __
						77. __
						78. __
						79. __
						80. __
						81. __
						82. __
						83. __
						84. __
						85. __
						86. __
						87. __
						88. __
						89. __
						90. __
						91. __
						92. __
Histórico Médico						
87. Algum médico já lhe disse que você tem diabetes? __ (1) Sim(2) Não (3) Não sabe						
88. Você tem ou teve alguma vez problema de nervos? __ (1) Sim(2) Não (3) Não sabe						
89. Já consultou com psiquiatra ou psicólogo? __ (1) Sim(2) Não (3) Não sabe						
90. Já internou no hospital por causa deste problema? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe						
91. Algum médico já lhe disse que você tem problemas nos rins? __ (1) Sim(2) Não (3) Não sabe						
92. Algum médico já lhe disse que você tem ou teve pressão alta? __ (1) Sim(2) Não (3) Não sabe						
BLOCO E – DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS						
93. Você tem ou teve alguma doença sexualmente transmissível? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe Se não vá para a questão 97						93. __
94. Quantos tratamentos foram realizados? ____						94. __
95. Onde foi realizado o tratamento? _____						95. _____
96. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? ____ meses.						96. ____
97. Você tem HIV, hepatites ou sífilis? __ (1) Sim (2) Não						97. _____
98. Já foi ofertado teste para essas doenças? __ (1) Sim (2) Não						98. __ __
99. Se sim, para quais: _____						99. __
100. Você já fez alguma transfusão sanguínea? __ (1) Sim (2) Não						100. __
101. Se sim, em que ano? _____						101. __
102. Você tem tatuagem? __ (1) Sim (2) Não						102. __
103. Se sim, quantas? __						103. __
104. Você tem piercing? __ (1) Sim (2) Não						104. __
105. Se sim, quantos? __						105. __ __
106. Você tem ou teve corrimento uretral? __ (1) Sim (2) Não						106. __
107. Você tem ou teve verruga no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não						107. __
108. Você tem ferida no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não						108. __ __
109. Você já teve relação sexual com parceiro usuário de droga ilícita não-injetável? __ (1) Sim (2) Não						109. __
110. Você já teve relação sexual com usuário de droga injetável? (1) Sim (2) Não						110. __

111. Já teve relação sexual com parceiro com HIV, hepatites ou sífilis? __ (1) Sim (2) Não	111. __
112. Tem parceiro sexual fixo? __ (1) Sim (2) Não	112. __ __
113. Se sim, há quantos anos? __	113. __
114. Qual a quantidade de parceiros nos últimos 5 anos? __ __	114. __
115. Qual sua preferência sexual? __ (1) homossexual (2) heterossexual	115. __
116. Se for heterossexual, você já teve alguma relação homossexual? __ (1) Sim (2) Não	116. __
117. Você faz uso de camisinha nas relações sexuais? __ (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca	117. __
118. Você já fez compartilhamento de seringas/agulhas? __ (1) Sim (2) Não	118. __
119. Você já compartilhou objetos para realizar tatuagem, alicate, aparelho de barbear, para uso de droga inalatória? __ (1) Sim (2) Não	119. __
120. Já realizou alguma cirurgia? __ (1) Sim (2) Não	120. __
121. Se sim, em que ano? _____	121. __
122. Já tomou vacina da hepatite B? __ (1) Sim (2) Não	122. __
123. Se sim, quantas doses? __	123. __
BLOCO F – EXAMES REALIZADOS	
Sorologias	
124. ELISA: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	124. __/__/____
125. VDRL: __ Titulação: ____ () Não-reagente	125. __/__/____

6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

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

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

A sua participação nesta pesquisa se realizará em duas etapas. A primeira etapa consistirá em responder um questionário, após iremos realizar a prova tuberculínica, coletar a primeira amostra de escarro quando necessário, e coletar 20 ml sangue para realizar exames de HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis. A segunda etapa ocorrerá após 72-96 horas, e consistirá na avaliação da prova tuberculínica e coleta da segunda amostra de escarro. A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde, como danos psicológicos,

pequenos hematomas após a coleta de sangue ou aplicação da prova tuberculínica. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. **Se durante a aplicação do questionário, realização da prova tuberculínica ou coleta do material o (a) senhor (a) apresentar algum problema ou detectarmos que o (a) senhor (a) precisa de acompanhamento especializado encaminharemos para atendimento médico no hospital de referência do seu município.**

O que irá acontecer com suas amostras de sangue? As amostras de sangue serão coletadas como parte deste estudo. Elas serão armazenadas em segurança no Laboratório de Virologia da UFGD, sob responsabilidade do Dr. Julio Henrique Rosa Croda por tempo indeterminado para possíveis pesquisas futuras. Caso você não concorde com o armazenamento do seu sangue para pesquisas futuras o seu sangue será desprezado. Atualmente, não se conhece a finalidade de qualquer pesquisa futura e ela poderá estar ou

não relacionada ao presente estudo, mas é possível utilizá-las para desenvolver pesquisas para melhor compreensão do diagnóstico, tratamento e futuras vacinas na tuberculose, em DST e outras doenças infecciosas. Nesses novos estudos, nova solicitação será enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFGD. Você deverá decidir se gostaria de ser contactado para autorizar o estudo e se deseja saber o resultado dessas novas pesquisas.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Dr. Julio Henrique Rosa Croda, telefone (067) 34102320. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo

chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFGD, no telefone (067) 34102857.

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer moment

o. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaração específica de consentimento para ligação telefônica e visita domiciliar:

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

() Não autorizo receber telefonema.

Julio Henrique Rosa Croda

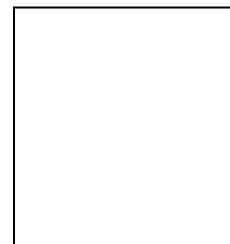
Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.

Rodovia Dourados Itaum Km 12, 79804-970 - Dourados, MS - Brasil - Caixa-Postal: 322

Telefone: (067) 34102320

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

Nome do sujeito: _____



Assinatura do sujeito: _____

6.3 Autorização da realização da pesquisa



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados

SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

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

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

Campo Grande, 9 de agosto de 2012.

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

Deferido
Indeferido ()

Diretor-Presidente da AGEPEN
Deusdete Souza de Oliveira Filho

6.4 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UF GD-MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do Estado do Mato Grosso do Sul

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05598912.0.0000.5180

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UF GD-MS

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 191.877

Data da Relatoria: 26/01/2013

Apresentação do Projeto:

Adequada, com grande parte das modificações sugeridas pelo último parecer do colegiado.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TCLE ainda minimiza riscos:

"A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde, como danos psicológicos, pequenos hematomas após a coleta de sangue ou aplicação da prova tuberculínica." Sugere-se a exclusão do termo "pequenos"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de compromisso da AGEPEN está conforme o exigido.

TCLE Ainda minimiza riscos. (Citado no item AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS)

Possível problema de redação do TCLE: "Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo"

Endereço: Rua João Rosa Góes, 1761

Bairro: Vila Progresso

CEP: 79.825-070

UF: MS Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2328

Fax: (67)3411-3637

E-mail: cep@ufgd.edu.br

6.5 Normas de publicação do periódico



***PLOS ONE* Journal Information**

PLOS ONE is an international, peer-reviewed, open-access, online publication. *PLOS ONE* welcomes reports on primary research from any scientific discipline.

PLOS ONE (eISSN-1932-6203) is published by PLOS, a nonprofit organization.

Scope

PLOS ONE features reports of original research from all disciplines within science and medicine. By not excluding papers on the basis of subject area, *PLOS ONE* facilitates the discovery of the connections between papers whether within or between disciplines.

Normas para elaboração do Manuscrito

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

<http://journals.plos.org/plosntds/s/submission-guidelines#loc-style-and-format>