

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

LISIANE HOFF CALEGARI

**O IMPACTO DA SÍFILIS MATERNA NA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2021

LISIANE HOFF CALEGARI

**O IMPACTO DA SÍFILIS MATERNA NA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Clécio Homrich da Silva

Coorientadora: Professora Luciana Friedrich

Porto Alegre

2021

## CIP - Catalogação na Publicação

Calegari, Lisiane Hoff

O Impacto da Sífilis Materna na Transmissão Vertical do HIV / Lisiane Hoff Calegari. -- 2021. 47 f.

Orientador: Clécio Homrich da Silva.

Coorientadora: Luciana Friedrich.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. HIV. 2. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. 3. Sífilis congênita. I. da Silva, Clécio Homrich, orient. II. Friedrich, Luciana, coorient. III. Título.

LISIANE HOFF CALEGARI

**O impacto da sífilis materna na transmissão vertical do HIV**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Professor Clécio Homrich da Silva  
Coorientadora: Professora Luciana Friedrich

Porto Alegre, 25 de fevereiro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

---

Professor Marcelo Comerlato Scottá  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS

---

Professor José Geraldo Lopes Ramos  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

---

Professora Clarissa Gutierrez Carvalho  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Dedico esse trabalho aos meus pais, aos meus irmãos, e ao Estevan, por todo incentivo e apoio desde sempre.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Clécio Homrich da Silva, pela paciência, por acreditar em mim e no trabalho proposto, pela ajuda minuciosa e impecável em todos os detalhes desse trabalho.

À professora Luciana Friedrich, pela coorientação, por ser parte da minha trajetória como médica, pediatria e futura neonatologista, pela disponibilidade em todos os momentos.

Às minhas colegas de Residência Médica em Pediatria, Natasha, Larissa, Nádia e Fernanda, por estarem presentes nas horas boas e ruins.

Aos meus pais, Lisete e Sérgio, minha irmã Gabrielle; que sempre foram incentivadores. Vocês são grandes responsáveis pelo meu desenvolvimento, tanto profissional quanto pessoal.

Ao Estevan, pela paciência, ajuda no dia a dia e sempre. Por me acalmar nas horas ruins e comemorar comigo nas demais. Por acreditar em mim, especialmente quando eu não acreditava.

## RESUMO

**Introdução:** A transmissão vertical do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é influenciada por diversos fatores, entre os quais, a coinfeção materna com sífilis. Atualmente, a sífilis é a coinfeção mais prevalente em gestantes portadoras de HIV. Na capital do extremo sul do Brasil, a taxa de HIV e de sífilis em gestantes é especialmente alta quando comparada à média nacional. Até o presente momento, ainda é controverso se a sífilis é fator de risco independente para transmissão vertical do HIV ou apenas um indicador de outros fatores predisponentes relacionados a esse desfecho. **Objetivos:** O presente estudo pretende investigar se a coinfeção com sífilis é um fator de risco isolado para a transmissão vertical do HIV além daqueles já conhecidos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, por intermédio da revisão de prontuários médicos. Foram incluídos todos recém-nascidos filhos de mães HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre fevereiro de 2013 e fevereiro de 2019, e excluídos aqueles cujas informações do nascimento estavam incompletas. Foram avaliadas a presença de sífilis materna e congênita e a transmissão vertical do HIV, e obtidas informações sobre o pré-natal, o nascimento e o seguimento dos recém-nascidos. Para verificar associação entre as variáveis contínuas e categóricas foram utilizados, respectivamente, o Teste t de Student e o Teste de Pearson. A análise multivariada foi realizada pela regressão de Poisson. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o  $p < 0,05$ . **Resultados:** A população do estudo foi de 502 recém-nascidos, com perda de 6%. A transmissão vertical do HIV foi de 2% com risco relativo de 4,49 (IC95%: 1,30-15,46). Ela foi significativamente maior no grupo de recém-nascidos expostos à coinfeção sífilis-HIV em relação ao grupo não coinfectado (6,6% *versus* 1,5%;  $p = 0,029$ ). Na análise multivariada, a sífilis materna foi identificada como fator de risco para transmissão vertical do HIV independente da escolaridade (RR= 4,30; IC 95% 1,26-14,64) e do número de consultas de pré-natal maior do que 6 (RR=3,61; IC95% 1,07-12,18). No entanto, a sífilis materna não foi fator de risco para a transmissão vertical do HIV independentemente da carga viral (RR=1,83; IC 95% 0,33-10,27) do CD4 (RR=2,26; IC95% 0,46-10,96) ou da terapia antirretroviral materna (RR=2,79; IC95% 0,89-8,76) Nesta análise, uma carga viral acima de 1,000 cópias/mL e o uso adequado de terapia antirretroviral materna foram fatores de risco e de proteção para a transmissão vertical de HIV, respectivamente, e de forma independente do status de sífilis materna.(RR=12,59; IC95% 2,22-71,34 e RR=0,15; IC95% 0,04-0,55). **Conclusão:** A taxa de transmissão vertical do HIV encontrada está dentro das metas estabelecidas pela Organização Pan-Americana da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde, porém a transmissão vertical da sífilis e a taxa de sífilis congênita foram bastante superiores às recomendações dessas instituições. O grupo de mães coinfectadas com sífilis apresentou perfil de maior vulnerabilidade social. A coinfeção materna por sífilis aumentou a transmissão vertical do HIV, porém não foi possível confirmar a sífilis materna como fator de risco independente da carga viral e da terapia antirretroviral materna para a transmissão vertical.

**Palavras-chave:** HIV. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. Sífilis congênita.

## ABSTRACT

**Introduction:** The vertical transmission of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is influenced by several factors, among them maternal coinfection with syphilis. Currently, syphilis is the most prevalent coinfection in pregnant women with HIV. In Porto Alegre, the rate of HIV and syphilis coinfection in pregnant women is especially high when compared to national average. To date, it is still controversial whether syphilis is an independent risk factor for vertical HIV transmission or just an indicator of other predisposing factors. **Objectives:** This study aims to investigate whether syphilis coinfection is an isolated risk factor for vertical HIV transmission. **Methods:** Retrospective cohort study, conducted by reviewing medical records of all newborns born of HIV mothers at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2013 and 2019. The presence of maternal and congenital syphilis was evaluated, as well as vertical transmission of HIV; information about prenatal care, birth and follow-up of newborns was obtained. Student's t test and Pearson's test were used to verify the association between continuous and categorical variables respectively. Poisson regression was used to perform multivariate analysis. Results were considered statistically significant when  $p < 0.05$ . The project was approved by Plataforma Brasil and by the Research Ethics Committee of Human Beings of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, under the protocol's numbers 2019-0246 and 16784019300005327, respectively. **Results:** Prevalence rate of syphilis coinfection in HIV pregnant women was 13.5%. Vertical transmission of syphilis was 50.8% and rate of congenital syphilis was 6.3%. Vertical HIV transmission was 2%, significantly higher in the group of newborns exposed to syphilis-HIV coinfection compared to the non-coinfected group (1.5% versus 6.6%;  $p = 0.029$ ), with relative risk value of 4.49 (RR = 4.49; 95% CI: 1.30-15.46). In the multivariate analysis, maternal syphilis was identified as a risk factor for vertical HIV transmission regardless of scholaryity (RR = 4.30; 95% CI 1.26-14.64) and number of prenatal consultations greater than 6 (RR = 3.61; 95% CI 1.07-12.18). However, maternal syphilis was not a risk factor for vertical HIV transmission regardless of viral load (RR = 1.83; 95% CI 0.33-10.27) of CD4 (RR = 2.26; 95% CI 0.7-10.96) or maternal antiretroviral therapy (RR = 2.79; 95% CI 0.89-8.76). In this analysis, a viral load above 1,000 copies/mL and the appropriate use of maternal antiretroviral therapy were risk and protective factors for vertical HIV transmission, respectively, and independently of the status of maternal syphilis. (RR = 12.59; 95% CI 2.22-71.34 and RR = 0.15; 95% CI 0.04-0.55). **Conclusion:** The rate of vertical HIV transmission found is within the goals established by the Pan American Health Organization and the World Health Organization, but the vertical transmission of syphilis and the rate of congenital syphilis were much above the recommendations of these institutions. The group of mothers coinfecting with syphilis had a profile of greater social vulnerability. Maternal syphilis coinfection increased vertical transmission of HIV, but it was not possible to confirm maternal syphilis as a risk factor independent of viral load and maternal antiretroviral therapy for vertical transmission.

**Keywords:** HIV. Infectious Disease Transmission Vertical. Syphilis congenital.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das gestantes, do parto e dos RN expostos e não-expostos à coinfeção HIV/sífilis no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019).....	30
Tabela 2 - Características relacionadas ao diagnóstico de Sífilis Materna e de sífilis congênita do RN no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019)31	
Tabela 3 - Características Maternas, Perinatais e Clínicas dos RN infectados pelo HIV por Transmissão Vertical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019).....	33
Tabela 4 - Fatores de Risco para Transmissão Vertical do HIV em recém-nascidos expostos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019).....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS

CV	Carga Viral
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
NV	Nascidos vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PIG	Pequeno para idade gestacional
RN	Recém-nascido(s)
SISCEL	Sistema de Informações de Exames Laboratoriais
TARV	Terapia Antirretroviral
TV	Transmissão Vertical
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

## SUMÁRIO

### **1 INTRODUÇÃO13**

### **2 REVISÃO DE LITERATURA14**

#### 2.1 HIV14

#### 2.2 SÍFILIS14

#### 2.3 COINFECÇÃO HIV E SÍFILIS15

### **3 JUSTIFICATIVA17**

### **4 OBJETIVOS18**

#### 4.1 OBJETIVO GERAL18

#### 4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO18

### **5 MATERIAL E MÉTODOS19**

#### 5.1 DELINEAMENTO19

#### 5.2 POPULAÇÃO19

#### 5.3 LOCAL19

#### 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO19

#### 5.5 CRITÉRIOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS20

##### **5.5.1 HIV20**

###### 5.5.1.1 TARV materna20

###### 5.5.1.2 RN infectado pelo HIV20

###### 5.5.1.3 RN exposto ao HIV, não infectado20

##### **5.5.2 Sífilis20**

###### 5.5.2.1 Sífilis materna20

###### 5.5.2.2 Tratamento materno para sífilis adequado21

###### 5.5.2.3 Sífilis congênita confirmada ou presumida21

###### 5.5.2.4 Sífilis congênita improvável21

##### **5.5.3 Escolaridade21**

#### 5.6 LOGÍSTICA21

#### 5.7 VARIÁVEIS22

##### **5.7.1 Sociodemográficas: idade e escolaridade materna22**

##### **5.7.2 Pré-natal22**

##### **5.7.3 Perinatais22**

##### **5.7.4 Informações sobre HIV22**

**5.7.5 Informações sobre sífilis materna e do RN23**

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA23

5.9 ASPECTOS ÉTICOS23

**6 RESULTADOS24**

**7 CONCLUSÕES42**

**8 CONSIDERAÇÕES FINAIS43**

**REFERÊNCIAS44**

**ANEXO A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS**ERROR! BOOKMARK NOT  
DEFINED.

## 1 INTRODUÇÃO

A transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da sífilis é importante, pois se trata de problemas de saúde com elevada prevalência, relevante prejuízo à população pediátrica, além de impactarem de forma significativa nos recursos empregados pelos sistemas de saúde. Dessa forma, pela sua magnitude, transcendência e vulnerabilidade, a TV dessas doenças pode ser considerada um problema de Saúde Pública. Sabe-se que existem diversos fatores que podem aumentar a TV do HIV, e dentre estes fatores a sífilis materna (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Tanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) têm metas estabelecidas para redução da TV da sífilis e do HIV. Prova disso é que, em 2014, a OMS desenvolveu um guia para eliminação da TV da sífilis e do HIV e, desde sua divulgação, alguns países como Cuba, Tailândia e Belarus atingiram o objetivo de eliminar a TV de ambas as doenças. Os objetivos estabelecidos são menos de 50 novas infecções pediátricas por HIV/100.000 nascidos vivos (NV); TV de HIV menor que 2% em populações de crianças não amamentadas ao seio e <50 casos de sífilis/100.000 NV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010, 2014). Posteriormente, em 2015, a OPAS estabeleceu uma meta de reduzir a incidência de HIV por TV para taxas menores ou igual a 3 casos/1.000 NV e a de sífilis congênita para taxa menor que 0,5 casos/1000 NV (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016). Além disso, em 2016, a OMS lançou um novo documento priorizando taxas de zero novas infecções de crianças por HIV em 2020 e de sífilis congênita em 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Estratégias para prevenir a TV do HIV são muito importantes, pois sem tratamento, aproximadamente um terço das gestantes HIV positivas transmitirá a infecção ao recém-nascido (RN), e, aproximadamente, 50% dos infectados poderão evoluir ao óbito nos dois primeiros anos de vida (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Em relação à sífilis, um terço das gestações acometidas terão complicações como natimortalidade, parto prematuro, baixo peso ao nascer ou mesmo doença congênita. Considerando-se que a sífilis pode aumentar a TV do HIV cerca de duas a três vezes, o tratamento para sífilis é considerado uma estratégia de prevenção primária do HIV (DA ROSA *et al.*, 2015; GOMEZ *et al.*, 2013). Se a sífilis materna é fator independente para aumento da TV do HIV ainda é tema controverso e em estudo na literatura.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HIV

O vírus do HIV é um retrovírus que possui tropismo pelo linfócito T-CD4+, célula que faz parte do sistema imunológico. A infecção causada por esse vírus, portanto, pode levar à imunossupressão. Sua transmissão se dá por via sexual, sanguínea ou vertical, sendo a última a mais comum entre a população pediátrica (JOHN-STEWART *et al.*, 2017).

Mais de 1.4 milhão de gestantes são infectadas por HIV anualmente, e a TV resultou em uma estimativa de 180.000 crianças infectadas em 2015 (ADACHI *et al.*, 2016). O Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil, divulgado em 2020, mostrou aumento das taxas de detecção de HIV em gestantes, sendo este aumento de 21,7% nos últimos 10 anos no país. O Rio Grande do Sul, em 2019, apresentou uma taxa de detecção de HIV em gestantes, superior à nacional (2,8 casos *versus* 9 casos/1000 NV), sendo Porto Alegre a capital com maior taxa de detecção em 2019, com 17,6 casos/1000 NV (6 vezes maior do que a taxa nacional e quase duas vezes maior do que a taxa estadual) (BRASIL, 2020a).

A TV do HIV pode ocorrer intraútero (transplacentária), ao nascimento (pelo contato de secreções maternas infectadas durante passagem no canal vaginal) ou durante a amamentação (BRASIL, 2019). O uso adequado de terapia antirretroviral (TARV) durante a gravidez reduz a taxa de TV do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1% quando se alcança a supressão da carga viral (CV) do HIV materna próxima ao parto (DA ROSA *et al.*, 2015). A prevenção da TV é uma intervenção efetiva e tem alto potencial para melhoria da saúde materna e infantil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

O risco de TV do HIV é influenciado principalmente pela CV materna e pelo uso de TARV durante a gestação. Há, também, outros fatores que podem aumentar o risco de TV do HIV, como a via de parto, a idade gestacional ao nascimento, a diversidade genética do HIV, o tempo de bolsa rota e a coinfeção materna com outras doenças, como sífilis (BRASIL, 2019).

### 2.2 SÍFILIS

A sífilis é uma doença sistêmica, curável, causada pela bactéria gram-negativa *Treponema pallidum*. É considerada uma doença sexualmente transmissível, pois sua transmissão se dá principalmente via sexual, mas pode ocorrer também via vertical -

principalmente no período intrauterino, e raramente através da passagem do feto pelo canal de parto (DA ROSA *et al.*, 2015).

Quase 1 milhão de infecções por sífilis acontecem entre gestantes ao ano no mundo, tendo resultado em 350.000 desfechos adversos gestacionais em 2012 (GOMEZ *et al.*, 2013). A sífilis gestacional pode levar à perda fetal, nascimento prematuro, natimortalidade, baixo peso ao nascer, mortalidade neonatal e complicações da infecção congênita. Há uma diferença de distribuição da sífilis entre países em desenvolvimento e países desenvolvidos, com maior prevalência nos países em desenvolvimento. Desde os anos 2000 as taxas de sífilis aumentaram ao redor do mundo, incluindo em países desenvolvidos. Acredita-se que este aumento seja decorrente de mudanças no comportamento sexual da população, causados pelo advento de TARV efetiva para tratamento do HIV e pela facilidade para achar parceiros sexuais decorrentes da internet (KOJIMA; KLAUSNER, 2018).

O Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2020 (BRASIL, 2020b) demonstra que nos últimos 10 anos no Brasil houve, de forma geral, um aumento no número de casos de sífilis em gestantes e de sífilis congênita. O aumento do número de casos pode estar relacionado à implantação do uso de testes rápidos, à redução do uso de preservativos, e até mesmo ao desabastecimento mundial de penicilina. A taxa de detecção de sífilis em gestantes é particularmente alta no estado do Rio Grande do Sul (RS) (32,8/1.000 NV), quando comparada à nacional (20,8/1.000 NV). A taxa de sífilis congênita também é particularmente alta no RS (13,1/1.000 NV), quando comparada à nacional (8,2/1000 NV). Esta taxa é ainda mais elevada em Porto Alegre, sendo 3 vezes mais alta do que a nacional (23,8/1000 NV) (DA ROSA *et al.*, 2015).

### 2.3 COINFECÇÃO HIV E SÍFILIS

A infecção congênita por sífilis ocorre com maior frequência em áreas com alta prevalência de HIV, e a prevalência de sífilis é também maior em pacientes HIV positivas (BRASIL, 2020b). Sífilis é a coinfeção mais prevalente em gestantes portadoras de HIV (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012). A coinfeção com HIV compromete a resposta sorológica e a efetividade do tratamento da sífilis, sendo então mais provável uma gestante HIV positiva ter tratamento para sífilis realizado sem sucesso. Durante período de infecção por sífilis, os pacientes soropositivos para HIV apresentam redução do CD4 e elevação da CV (BRASIL, 2020a).

Há estudos que descrevem a sífilis como um fator de aumento de taxa de TV do HIV (ADACHI *et al.*, 2018; KING; ELLINGTON; KOURTIS, 2013; KALICHMAN; PELLOWSKI; TURNER, 2011; KARP *et al.*, 2009; KOFOED *et al.*, 2006; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012; KALICHMAN; PELLOWSKI; TURNER, 2011). No entanto, a coinfeção com sífilis ocorre com maior frequência em gestantes com CV elevada, baixa escolaridade, pré-natal inadequado e uso irregular de TARV, podendo representar apenas um marcador destes outros fatores de risco de TV. Até o presente momento, ainda é controverso se a sífilis é fator de risco independente para transmissão vertical do HIV ou apenas um indicador de outros fatores predisponentes. Essa condição torna-se preocupante, particularmente, em Porto Alegre, capital cuja prevalência de sífilis gestacional, sífilis congênita e HIV em gestantes é superior à média brasileira.

Recentemente, em 2018, baseado nos diversos estudos que observaram coinfeção com sífilis como um fator de risco para TV do HIV, o manual de rotinas do Ministério da Saúde incluiu sífilis como indicação para uso de nevirapina - xarope em associação com zidovudina (usada rotineiramente) ao neonato (BRASIL, 2019). Tal conduta já era prática comum nos protocolos assistenciais de alguns hospitais, incluindo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local deste estudo.

### 3 JUSTIFICATIVA

A infecção congênita por sífilis ocorre com maior frequência em áreas com elevada prevalência de HIV, e a sua prevalência é também maior nestes pacientes (ADACHI *et al.*, 2018; KING; ELLINGTON; KOURTIS, 2013; KALICHMAN; PELLOWSKI; TURNER, 2011; KARP *et al.*, 2009; KOFOED *et al.*, 2006; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012). A coinfeção materna sífilis/HIV pode comprometer a resposta sorológica e a efetividade do tratamento para sífilis. Assim, possivelmente, o tratamento realizado para sífilis não seja efetivo numa gestante HIV positiva. Durante o período de infecção por sífilis, os pacientes soropositivos para HIV apresentam redução do CD4 e elevação da CV da doença (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012). Há alguns anos, diferentes estudos têm demonstrado que a sífilis aumenta a taxa de TV do HIV e que a coinfeção também poderia promover o agravamento e a progressão de ambas as doenças. Entretanto, ainda é controverso se a sífilis é fator de risco independente para TV do HIV, particularmente, em uma população de pacientes de um hospital universitário terciário de referência no município como Porto Alegre, uma das capitais brasileiras com maior prevalência de gestantes com HIV (BRASIL, 2020a).

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a influência da coinfeção materna por sífilis e HIV sobre a TV do HIV para o RN.

### **4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Comparar as características perinatais entre o grupo de RN expostos à coinfeção sífilis-HIV intrauterina e o grupo exposto apenas à infecção pelo HIV.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte retrospectivo.

### 5.2 POPULAÇÃO

Recém-nascidos de mães com diagnóstico confirmado de HIV, nascidos entre 1º de fevereiro de 2013 e 28 de fevereiro de 2019. A escolha do período de seis anos foi por conveniência, pois a partir da data inicial o registro tornou-se mais específico e sistematizado para todos os RN expostos ao HIV e internados na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### 5.3 LOCAL

O estudo foi realizado no HCPA, que é uma instituição pública, universitária e de nível terciário de assistência em saúde, integrante da rede de hospitais universitários do Ministério da Educação e vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). O hospital é considerado referência para assistência pré-natal e ao parto de gestantes HIV, além de possuir serviço especializado pediátrico e multidisciplinar de acompanhamento ambulatorial desses RN expostos. No período do estudo (fevereiro de 2013 a fevereiro de 2019) as médias de nascimentos neste hospital foram de 300 nascimentos ao mês, com média anual de 3.500 nascimentos.

### 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com informações do nascimento incompletas.

## 5.5 CRITÉRIOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS

### 5.5.1 HIV

#### 5.5.1.1 TARV materna

Foi considerada terapia adequada aquela realizada com esquema tríplice conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, com relato de uso regular pela gestante (BRASIL, 2019).

#### 5.5.1.2 RN infectado pelo HIV

RN com duas CV do HIV acima de 5.000 cópias/mL, conforme protocolo do Ministério da Saúde de 2019 utilizado pela instituição durante o estudo (BRASIL, 2019).

#### 5.5.1.3 RN exposto ao HIV, não infectado

RN com três CV do HIV negativas, coletadas ao nascimento, com seis semanas e quatro meses de vida, conforme protocolo do Ministério da Saúde de 2019 utilizado pelo hospital durante o estudo (BRASIL, 2018). No período da realização do estudo, ainda não era vigente a recomendação do Ministério da Saúde para coleta de carga viral do recém-nascido ao nascimento. Essa prática, entretanto, já estava estabelecida pelo protocolo do HCPA por ser um hospital de referência na assistência de pré-natal e ao parto de gestantes HIV positivas.

### 5.5.2 Sífilis

#### 5.5.2.1 Sífilis materna

Gestante com teste rápido para sífilis ou VDRL reagentes durante a gestação ou na admissão no Centro Obstétrico; exceto aquelas com história de sífilis prévia à gestação, adequadamente tratada, com teste rápido reagente e titulação do VDRL abaixo de 1:4, que foram consideradas cicatriz sorológica para sífilis (BRASIL, 2019).

#### 5.5.2.2 Tratamento materno para sífilis adequado

Mãe que recebeu 3 doses de penicilina G benzatina, 2.400.000 UI cada dose (7.200.000 UI no total) com intervalo de 1 semana entre as doses, com início do tratamento até 30 dias antes do nascimento do RN, com queda do título do teste não treponêmico em pelo menos duas diluições em três meses, ou de quatro diluições em seis meses após a conclusão do tratamento. O tratamento do parceiro foi individualizado caso a caso (BRASIL, 2017).

#### 5.5.2.3 Sífilis congênita confirmada ou presumida

RN filho de mãe com sífilis tratada de forma inadequada com VDRL positivo; ou RN filho de mãe com sífilis tratada de forma adequada, com VDRL superior ao materno ou com sintomas; conforme protocolo do Ministério da Saúde de 2017, que foi utilizado pela instituição durante o período estudo (BRASIL, 2017).

#### 5.5.2.4 Sífilis congênita improvável

RN filho de mãe com sífilis tratada de forma adequada durante a gestação, com VDRL menor ou igual ao materno; ou RN filho de mãe inadequadamente tratada durante a gestação, com VDRL negativo e investigação complementar (Radiografia de Ossos Longos, Hemograma e Líquido cefalorraquidiano) normal; conforme protocolo do Ministério da Saúde de 2017, que foi utilizado pela instituição durante o período do estudo (BRASIL, 2017).

### 5.5.3 Escolaridade

A informação em relação à escolaridade materna foi obtida no prontuário médico, apresentada conforme critérios do IBGE. Para fins de comparações com os demais artigos disponíveis na literatura, ela foi classificada em menor de 8 anos (ensino fundamental incompleto) e maior ou igual a 8 anos (ensino fundamental completo ou superior).

## 5.6 LOGÍSTICA

Por intermédio da revisão de prontuário na plataforma digital “AGHUse” do HCPA, foram coletadas informações sociodemográficas maternas, dos períodos pré-natal e perinatal e

dos RN, assim como informações adicionais do seguimento clínico e laboratorial do lactente no ambulatório de Infectologia Pediátrica (IPE) do hospital após a alta da Neonatologia (Alojamento Conjunto ou Unidade de Terapia Intensiva Neonatal).

Por meio do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), foram acessados os exames laboratoriais de acompanhamento dos RN expostos ao HIV, para os pacientes que tiveram seguimento clínico ambulatorial em locais diferentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## 5.7 VARIÁVEIS

Os dados foram sumarizados e registrados em um protocolo de coleta de dados (Apêndice A).

### 5.7.1 Sociodemográficas: idade e escolaridade materna

### 5.7.2 Pré-natal

Paridade, número de consultas de pré-natal, TARV durante a gestação, CV do último trimestre da gestação e último CD4 registrado do período da gestação;

### 5.7.3 Perinatais

Via de parto, escore de Apgar, peso de nascimento e sua adequação à idade gestacional. Alguns fatores de risco conhecidos para HIV, como tempo de bolsa rota, corioamnionite e coinfeção materna, não foram incluídos no presente estudo pela ausência dos registros dessas informações no prontuário médico.

### 5.7.4 Informações sobre HIV

Administração de zidovudina e de nevirapina ao RN, três primeiras cargas virais coletadas (ao nascimento, com seis semanas e quatro meses de vida). Após o encerramento do período do estudo, foi divulgada nota informativa Nº 2/2021 do Ministério da Saúde, a qual modificou o esquema antirretroviral para os pacientes de alto risco. Nela, os RN de alto risco e pré-termos entre 34 a 37 semanas de idade gestacional, seguiram com indicação de uso de

zidovudina associada a nevirapina, enquanto os RN de termo, passou a ser indicado tratamento era raltegravir, lamivudina e zidovudina. Dessa forma, no período do estudo, o tratamento utilizado foi zidovudina de forma isolada ou associada à nevirapina, dependendo do “status” de risco de transmissão vertical do HIV (BRASIL, 2021).

### **5.7.5 Informações sobre sífilis materna e do RN**

Trimestre de diagnóstico materno de sífilis, tratamento realizado pela mãe e pelo parceiro, exames de investigação de sífilis do RN - incluindo VDRL sérico, radiografia de ossos longos e análise do líquido cefalorraquidiano - e tratamento realizado pelo RN.

## **5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O processamento e análise dos dados foram desenvolvidos pelos softwares Excel e SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 18.0. Para as variáveis contínuas foram realizadas medidas de tendência central por intermédio de média e desvio-padrão. Para verificar associações entre as variáveis do estudo foram realizados teste t de Student (variáveis contínuas), teste de Pearson ou teste de Qui-Quadrado (variáveis categóricas). Testes não-paramétricos foram utilizados para comparar variáveis fora da curva de normalidade. As variáveis que apresentaram associações significativas ( $p < 0,05$ ) com o desfecho do estudo foram incluídas na regressão de Poisson.

## **5.9 ASPECTOS ÉTICOS**

Os pesquisadores do projeto assinaram o Termo de Compromisso de sigilo de dados para uso das informações dos prontuários médicos do HCPA. O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE número 16784019300005327) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HCPA (protocolo número 2019-0246).

## 6 RESULTADOS

Título: O Impacto da sífilis materna na transmissão vertical do HIV e fatores associados

### Resumo

A transmissão vertical do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é influenciada por diversos fatores, e existem evidências indiretas que a coinfeção materna com sífilis seria um deles. Em Porto Alegre, a taxa de HIV e sífilis em gestantes é especialmente alta quando comparada à média nacional, e a sífilis é a coinfeção mais prevalente em gestantes portadoras de HIV. Segue controverso se sífilis é fator de risco independente para transmissão vertical do HIV. O presente estudo pretende investigar se a coinfeção com sífilis é um fator de risco isolado para a transmissão vertical do HIV além dos demais já conhecidos. Foi feito estudo de coorte retrospectivo, realizado através de revisão de prontuários médicos. Foram incluídos todos recém-nascidos filhos de mães HIV que tiveram seus partos no HCPA entre fevereiro de 2013 e fevereiro de 2019. Aqueles que não possuíam informações completas sobre o nascimento registradas no prontuário médico foram excluídos. A análise da associação das variáveis contínuas e categóricas com o desfecho foi realizada, respectivamente, pelo Teste t de Student e pelo Teste de Pearson. A análise multivariada utilizou a regressão de Poisson. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . A transmissão vertical do HIV no grupo de RN expostos à coinfeção sífilis-HIV foi maior em relação ao grupo não coinfectado (6,6% *versus* 1,5%;  $p = 0,029$ ), com um risco relativo de 4,49 (IC95%: 1,30-15,46). Na análise multivariada, a sífilis materna foi fator de risco para transmissão vertical do HIV independente da escolaridade (RR= 4,30; IC: 95% 1,26-14,64) e do número de consultas de pré-natal maior do que 6 (RR=3,61; IC95%: 1,07-12,18). No entanto, a sífilis materna não foi fator de risco para a transmissão vertical do HIV independentemente da carga viral (RR=1,83; IC 95%: 0,33-10,27) do CD4 (RR=2,26; IC95%: 0,46-10,96) ou da terapia antirretroviral materna (RR=2,79; IC95%: 0,89-8,76). Os resultados do presente estudo confirmam a importância do diagnóstico da coinfeção materna de sífilis e HIV durante o pré-natal para que ocorra o seu tratamento precocemente, tanto pelas limitações dos medicamentos atualmente existentes após o nascimento como pela prevenção da infecção pelo HIV no recém-nascido.

**Palavras-chave:** HIV. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. Sífilis congênita.

## Introdução

A transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da sífilis é importante, pois são doenças com elevada prevalência, com relevante prejuízo à população pediátrica, além de impactarem de forma significativa nos recursos empregados pelos sistemas de saúde. Dessa forma, pela sua magnitude, transcendência e vulnerabilidade, a TV dessas doenças pode ser considerada um problema de Saúde Pública. Tanto a Organização Mundial da Saúde como a Organização Pan-Americana de Saúde já estabeleceram metas para redução da TV destas doenças<sup>1,2</sup>.

No Brasil, o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde de 2020 mostrou aumento de 21,7% na taxa de detecção de gestantes HIV positivas nos últimos 10 anos. No Rio Grande do Sul, a taxa de HIV em gestantes foi de 9 casos/1000 nascidos vivos (NV) e, em Porto Alegre, 17,6 casos/1000 NV. Ambas superam a taxa nacional, que é de 2,8 casos/1000 NV<sup>3</sup>.

O uso adequado de terapia antirretroviral (TARV) durante a gravidez pode melhorar esse panorama com a redução da taxa de TV do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%, quando se alcança a supressão da carga viral (CV) materna do HIV próxima ao parto<sup>4</sup>. Entretanto, existem ainda diversos fatores que podem aumentar o risco de TV do HIV, como a magnitude da CV materna, a via de parto, a idade gestacional ao nascimento, a diversidade genética do HIV, o tempo de bolsa rota e a coinfeção materna com sífilis<sup>5</sup>.

No Brasil, o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2020<sup>6</sup> informou um aumento dos casos tanto em gestantes como de sífilis congênita nos últimos cinco anos. A taxa de detecção de sífilis em gestantes e de sífilis congênita é particularmente alta no estado do Rio Grande do Sul, com 32,8/1.000 nascidos vivos (NV) e 13,1/1000 NV, respectivamente, quando comparada à taxa nacional, que é de 20,8/1.000 NV e 8,2/1.000 NV.

A prevalência de sífilis é maior em gestantes HIV e a infecção congênita por sífilis ocorre com maior frequência em áreas com alta prevalência de HIV<sup>3</sup>. A sífilis é a coinfeção mais prevalente em gestantes portadoras de HIV, o que pode comprometer a resposta sorológica e a efetividade do tratamento<sup>3,7,8</sup>.

Há alguns anos, vários estudos vêm descrevendo a sífilis como responsável pelo aumento da taxa de TV do HIV, sendo considerado o seu tratamento como uma estratégia de prevenção primária do HIV<sup>7-12</sup>. Porém, até o presente momento, ainda permanece controverso se a sífilis é um fator de risco independente para transmissão vertical do HIV ou apenas um indicador para os outros fatores predisponentes existentes. Essa condição torna-se preocupante,

particularmente, em Porto Alegre, capital cuja prevalência de sífilis gestacional, sífilis congênita e HIV em gestantes é superior à média brasileira. O presente estudo investigou se a coinfeção com sífilis é um fator de risco isolado para a TV do HIV, ou se está associada aos demais já conhecidos como baixa escolaridade materna, pré-natal inadequado ou insuficiente, CV elevada e uso materno irregular de TARV

## **Métodos**

Estudo de coorte retrospectivo, realizado através de revisão de prontuários médicos de todos os recém-nascidos (RN) filhos de mães HIV que realizaram seus partos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2019. O HCPA é uma instituição pública, universitária e de nível terciário de assistência em saúde, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e é considerado referência para a assistência pré-natal e ao parto de gestantes HIV e seguimento dos RN expostos ao HIV. No período do estudo a média foi de 300 nascimentos mensais, totalizando uma média de 3500 nascimentos anualmente. Após nascimento, a maioria dos RN expostos ao HIV realizou seguimento no próprio hospital em ambulatório especializado. Daqueles que não mantiveram acompanhamento no HCPA, o acesso às suas informações e aos seus exames laboratoriais foi obtido por meio do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL). A confirmação da infecção pelo HIV ocorreu mediante duas CV detectáveis e acima de 5.000 cópias/mL, enquanto foram considerados expostos ao HIV, mas não infectados, aqueles que possuíam três CV não detectáveis, coletadas ao nascimento, com seis semanas e com quatro meses de vida, conforme manual do Ministério da Saúde de 2018<sup>13</sup>. No período em que foi realizado o estudo, não era recomendação do Ministério da Saúde a coleta de carga viral do recém-nascido ao nascimento, porém já era prática estabelecida pelo protocolo do Hospital, por se tratar de um hospital de referência na assistência de pré-natal e do parto para gestantes HIV positivas no município. Foram excluídos os RN que apresentassem informações incompletas do nascimento no prontuário médico.

Em relação à sífilis, a confirmação e classificação do diagnóstico seguiu o fluxograma do Ministério da Saúde de 2017<sup>14</sup>: a) sífilis confirmada/presumida: RN filho de mãe com sífilis tratada de forma inadequada e VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positivo ou RN filho de mãe com sífilis tratada de forma adequada, com VDRL superior ao materno ou com sintomas e b) sífilis improvável: RN filho de mãe com sífilis tratada de forma adequada durante a gestação, com VDRL menor ou igual ao materno, ou RN filho de mãe inadequadamente

tratada com VDRL não reagente e investigação completa (hemograma, radiografia de ossos longos e análise de líquido cefalorraquidiano) normal. Existe novo protocolo do Ministério da Saúde de tratamento de sífilis congênita, porém este ainda não havia sido implementado durante o período do estudo no HCPA<sup>5</sup>. Também foi identificado o trimestre de diagnóstico materno de sífilis, exames de investigação de sífilis do RN (VDRL sérico, hemograma, radiografia de ossos longos e análise do líquido) e tipo de tratamento realizado pelo RN.

As variáveis sociodemográficas foram obtidas no prontuário da gestante. A escolaridade materna foi obtida no prontuário médico, apresentada conforme critérios do IBGE. Para fins de comparações com os demais artigos disponíveis na literatura, ela foi classificada em menor de 8 anos (ensino fundamental incompleto) e maior ou igual a 8 anos (ensino fundamental completo ou superior).

Em relação às variáveis obstétricas, foi considerado pré-natal adequado aquele com seis consultas de pré-natal ou mais, conforme recomendação do Ministério da Saúde. Foi obtido do prontuário eletrônico a paridade, TARV materna durante a gestação, CV do último trimestre da gestação e último CD4 registrado do período da gestação. Foram coletadas também informações perinatais como via de parto, escore de Apgar, peso ao nascimento e adequação à idade gestacional, além de informações sobre o HIV do RN (uso de Zidovudina e de Nevirapina, CV coletadas ao nascimento, com seis semanas e com quatro meses de vida). Após o período do estudo, foi divulgada nota informativa Nº 2/2021 pelo Ministério da Saúde, modificando o esquema antiretroviral para os pacientes de alto risco. Para os RN de alto risco, pré-termos entre 34 a 37 semanas de idade gestacional, a indicação segue uso de zidovudina associada a nevirapina; e para aqueles a termo, o esquema indicado foi com raltegravir, lamivudina e zidovudina. Dessa forma, na vigência no período do estudo foi utilizado tratamento com zidovudina de forma isolada ou associada à nevirapina, dependendo do “status” de risco de transmissão vertical do HIV.<sup>15</sup>.

O processamento e análise de dados ocorreram nos softwares Excel® e SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) – versão 18.0. Foram realizadas medidas de tendência central por intermédio de média e desvio-padrão. Para verificar associações foram realizados teste t de Student ou Teste de Pearson de acordo com as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Testes não-paramétricos foram utilizados para comparar variáveis fora da curva de normalidade. Foi realizada análise multivariada de Poisson, utilizando-se os fatores identificados como relevantes na análise univariada que tivessem  $p < 0,05$ . Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

Os autores do projeto assinaram um Termo de Compromisso de sigilo de dados para uso do prontuário médico hospitalar. O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE número 16784019300005327) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo número 2019-0246).

## Resultados

No período de seis anos do estudo, nasceram 502 filhos de mães com diagnóstico de HIV. Desses, 68 tiveram coinfeção por sífilis, sendo denominado para o estudo de “Grupo de coinfeção sífilis/HIV”. A taxa de prevalência de coinfeção com sífilis em gestantes HIV positivas foi de 13,5%. As características sociodemográficas das mães HIV positivas pertencentes ao grupo de coinfeção sífilis/HIV e as que não tinham coinfeção por sífilis foram comparadas e são apresentadas na Tabela 1. Destaca-se que as mães coinfectadas com sífilis tiveram: menor percentual de ensino fundamental completo (39,7% *versus* 52,8%;  $p=0,045$ ); menor taxa de pré-natal adequado (60,29% *versus* 78,6%;  $p = 0,01$ ); maior relato de uso de substâncias como álcool, tabaco e outras drogas (55,9% *versus* 34%;  $p=0,001$ ); maiores taxas de uso inadequado de TARV durante a gestação (40,3% *versus* 19,2% ;  $p<0,001$ ) e uma tendência à CV no terceiro trimestre acima de 1000 cópias/mL (23,3% *versus* 13,8%;  $p=0,055$ ).

Os dados referentes aos casos de sífilis gestacional estão apresentados na Tabela 2. Em relação às 68 mães diagnosticadas com sífilis gestacional, 44,1% (n=30) tiveram seu diagnóstico realizado ainda no primeiro trimestre, mas 16,2% (n=11) delas foram diagnosticadas com sífilis apenas durante o atendimento ao parto. Em 60,3% (n=41) dos casos, o tratamento não foi realizado ou foi inadequado durante o pré-natal. Os motivos mais comuns para o tratamento ser considerado inadequado foram: não tratamento do parceiro (35,7%), uso de outra medicação que não penicilina G benzatina (14,3%), doses incompletas (14,3%), início do tratamento há menos de 30 dias antes do nascimento (14,3%) e não ocorrer queda de titulação

do exame laboratorial (21,4%). Dentre os 68 RN expostos à sífilis, 36 foram considerados infectados, o que corresponde a uma taxa de TV da sífilis de 52,9%. A taxa de sífilis congênita na amostra completa foi de 7,1%. Todos os RN considerados infectados foram tratados com penicilina G cristalina por 10 dias. Dos expostos à sífilis materna, seis (8,8%) foram considerados não infectados e 26 (38,2%) foram considerados sífilis congênita improvável, sendo os últimos tratados com penicilina G benzatina em dose única. As alterações em exames complementares foram pouco frequentes, sendo que apenas dois RN (6,2%) apresentaram alteração no líquido cefalorraquidiano configurando um quadro de neurosífilis, enquanto outros três neonatos apresentaram alterações radiográficas nos ossos longos (4,8%).

Tabela 1 - Dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das gestantes, do parto e dos RN expostos e não-expostos à coinfeção HIV/sífilis no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019)

	RN expostos ao HIV (n=439)	RN expostos ao HIV e à Sífilis (n=68)	p
Idade materna (anos) <sup>1</sup>	29,3 (± 6,6)	27,7 (±6,4)	0,070
Escolaridade > 8 anos <sup>2</sup>	52,80%	39,70%	0,045
Número de gestações <sup>3</sup>	3 (1-12)	3 (1-10)	0,577
Pré-natal ≥ 6 consultas <sup>2</sup>	78,6%	60,3%	0,010
Uso de álcool, tabaco ou drogas <sup>2</sup>	34,0%	55,9%	0,001
Uso TARV materno <sup>2</sup>			
Adequado	80,8%	59,7%	<0,001
Inadequado	19,2%	40,3%	
CV materna 3º trimestre <sup>2</sup>			
< 1000 cópias/mL	86,2%	76,7%	0,055
≥ 1000 cópias/mL	13,8%	23,3%	
CD4 na gestação <sup>2</sup>			
< 500 céls/mm <sup>3</sup>	41,7%	39,0%	0,695
≥ 500 céls/mm <sup>3</sup>	58,3%	61,0%	
Via de parto <sup>2</sup>			
Vaginal	42,9%	35,5%	0,387
Cesariana	57,1%	64,7%	
Idade gestacional <sup>4</sup>	38,8 (37,5 - 39,8)	39,0 (37,4 - 40)	0,630
Peso de nascimento (gramas) <sup>1</sup>	3037 (±626)	2896 (±624)	0,089
Sexo <sup>2</sup>			
Feminino	45,9%	50,0%	0,601
Masculino	54,1%	50,0%	
PIG <sup>2</sup>	20,3%	23,90%	0,498
Uso de nevirapina pelo RN <sup>2</sup>	36,0%	83,80%	0,000
TV do HIV <sup>2</sup>	1,5%	6,60%	0,029

1= média + desvio padrão – Teste T

2= número absoluto (percentual) – Teste de Pearson

3= mediana (mínimo e máximo) – Teste de Mann Whitney U

4= mediana (intervalo interquartil) – Teste de Mann Whitney U

TARV: Terapia antirretroviral. CV: carga viral. PIG: pequeno para idade gestacional. RN: recém-nascido. TV: transmissão vertical. HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 2 - Características relacionadas ao diagnóstico de sífilis materna e de sífilis congênita do RN no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019)

	RN expostos à sífilis gestacional (n=68)
Diagnóstico de sífilis materna	
1º trimestre	30 (44,1%)
2º trimestre	16 (23,5%)
3º trimestre	11 (16,2%)
Centro obstétrico	11 (16,2%)
Tratamento materno	
Adequado	27 (39,7%)
Inadequado	28 (41,2%)
Não realizou	13 (19,1%)
Motivos tratamento inadequado materno (n=28)	
Parceiro não tratado	4 (14,3%)
Não usou penicilina G benzatina	4 (14,3%)
Doses incompletas	10 (35,7%)
Tratamento iniciado menos 30 dias antes nascimento	4 (14,3%)
Sem queda adequada do VDRL	6 (21,4%)
Sífilis no RN	
Presumida	36 (53,0%)
Improvável	26 (38,2%)
Sem sífilis	6 (8,8%)
Investigação adicional do RN	
Rx ossos longos alterado	3 (4,4%)
Líquor alterado	2 (2,9%)
Tratamento do RN	
Penicilina G benzatina – dose única	23 (33,8%)
Penicilina cristalina (10 dias)	37 (54,4%)
Ceftriaxone (10 dias)	1 (1,5%)
Não realizou	7 (10,3%)

A TV do HIV foi de 2%, com uma perda de 30 RN (6,0%) no seguimento. Dos pacientes que não completaram seguimento, 6 (20%) foram expostos à sífilis materna. As características do grupo de RN infectados pelo HIV (n=10) estão descritas e comparadas ao grupo de não infectados na Tabela 3. Destaca-se a média de idade materna mais baixa no grupo de RN infectados pelo HIV (25,2 *versus* 29,12; p=0,004); a maior taxa de CV materna acima de 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre da gestação (50% *versus* 14,7%; p=0.001), o menor percentual de uso adequado de TARV (70% *versus* 21,7%; p=0,002), uma maior incidência de sífilis materna (40% *versus* 12,31%; p=0,029) e um maior uso de nevirapina no RN (90% *versus* 41,4%; p=0,003). O grupo de RN infectados pelo HIV também apresentou maior frequência de pré-natal realizado de forma inadequada (menos de 6 consultas de pré-natal) pelas suas mães. Não foi observada diferença em relação à escolaridade ou uso de álcool, tabaco e drogas pela mãe entre os dois grupos de RN. A TV do HIV não foi associada à via de parto e ao tipo de antirretrovirais pós-parto utilizados no RN, ressaltando-se que a nevirapina associada à zidovudina, que é utilizada para RN com alto risco de TV, foi utilizada em 90% dos casos.

Tabela 3 - Características maternas, perinatais e clínicas dos RN infectados pelo HIV por transmissão vertical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019)

	RN infectados	RN não	p
	pelo HIV (n=10)	infectados pelo HIV (n=462)	
Idade materna <sup>1</sup> (anos)	25,2 ± 3,2	29,12	0,004
Escolaridade >8 anos <sup>2</sup>	40% (4)	52,2% (241)	0,532
Pré-natal < 6 consultas <sup>2</sup>	50% (5)	23,4% (108)	0,064
Uso de álcool, tabaco ou drogas <sup>2</sup>	30% (3)	36,3% (141)	0,481
TARV materna inadequada <sup>2</sup>	70% (7)	21,7% (100)	0,002
CV 3º tri > 1000 cópias/mL <sup>2</sup>	50% (5)	14,7% (62)	0,001
CD4 <500 céls/mm <sup>3</sup> <sup>2</sup>	75% (6)	40,6% (165)	0,07
Via de parto cesárea <sup>2</sup>	90% (9)	57,6% (266)	0,051
Uso de Nevirapina pelo RN <sup>2</sup>	90% (9)	41,4% (191)	0,003
Sífilis materna <sup>2</sup>	40% (4)	12,3% (57)	0,029
Peso de nascimento <sup>1</sup> (gramas)	2882 ± 677	3013 ± 621	0,509
PIG <sup>2</sup>	40% (4)	19,7% (91)	0,314

1= média + desvio padrão – Teste T

2= número absoluto (percentual) – Teste de Fisher

TARV: Terapia antirretroviral. CV: carga viral. PIG: pequeno para idade gestacional. RN: recém-nascido.

Dos dez RN infectados, dois (20%) apresentaram CV ao nascimento não detectável que se tornou detectável apenas nas análises séricas seguintes. Cinquenta por cento dos infectados (n=5) eram filhos de mães com CV superior a 1.000 cópias/mL no 3º trimestre e 30% (n=3) destas mães apresentavam CV desconhecida. Nenhuma mãe de RN infectado pelo HIV apresentou CV indetectável no terceiro trimestre (dados não apresentados em tabela).

A TV do HIV no grupo de RN expostos à coinfeção sífilis/HIV foi maior em relação ao grupo não coinfectado (1,5% *versus* 6,6%; p= 0,029). O risco relativo do grupo coinfectado para TV do HIV, quando comparado ao grupo não coinfectado, foi de 4,49 (RR = 4,49; IC95%: 1,30-15,46) Na análise multivariada foram utilizados, inicialmente, os fatores de risco já conhecidos para TV. Posteriormente, foi realizada uma análise multivariável com regressão de Poisson com a análise da sífilis materna com um fator de risco por vez, devido à limitação analítica pelo baixo número de RN infectados. A sífilis materna foi fator de risco para TV do HIV independente da escolaridade (RR= 4,30; IC 95% 1,26-14,64) e do número de consultas de pré-natal maior do que 6 (RR=3,61; IC95% 1,07-12,18). No entanto, a sífilis materna não

foi fator de risco para a TV do HIV independentemente da CV (RR=1,83; IC 95% 0,33-10,27), do CD4 (RR=2,26; IC95%: 0,46-10,96) ou da TARV materna (RR=2,79; IC95% 0,89-8,76). Na análise multivariada, uma CV acima de 1.000 cópias/mL (RR=12,59; IC95% 2,22-71,34) e a TARV materna (RR=0,15; IC95% 0,04-0,55) foram fatores de risco e de proteção para a TV de HIV, respectivamente, e de forma independente do status de sífilis materna (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores de Risco para Transmissão Vertical do HIV em recém-nascidos expostos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2013-2019)

Variáveis	Univariável <sup>1</sup>			Multivariável <sup>2</sup>		
	RR	IC 95%	p-valor	RR	IC 95%	p-valor
<b>Análise Multivariada 1</b>						
Sífilis Materna	4,49	1,30-15,46	0,02	1,83	0,33-10,27	0,492
CV >1000 cópias/mL	13,54	2,68-68,37	0,002	12,59	2,22-71,34	0,004
<b>Análise Multivariada 2</b>						
Sífilis Materna	4,49	1,30-15,46	0,02	2,26	0,46-10,96	0,31
CD4>500 céls/mm <sup>3</sup>	0,35	0,02-0,08	0,07	0,23	0,05-1,15	0,07
<b>Análise Multivariada 3</b>						
Sífilis Materna	4,49	1,30-15,46	0,02	4,30	1,26-14,64	0,02
Escolaridade > 8 anos	0,61	0,18-2,16	0,45	0,70	0,20-2,42	0,578
<b>Análise Multivariada 4</b>						
Sífilis Materna	4,49	1,30-15,46	0,02	3,61	1,07-12,18	0,038
Mais 6 consultas pré-natal	0,31	0,09-1,07	0,06	0,40	0,12-1,33	0,137
<b>Análise Multivariada 5</b>						
Sífilis Materna	4,49	1,30-15,46	0,017	2,79	0,89-8,76	0,077
TARV materna adequada	0,12	0,03-0,48	0,002	0,15	0,04-0,55	0,004

1- Análise Univariável realizada por teste de Pearson.

2- Análise Multivariável realizada com duas variáveis por vez, utilizando-se regressão de Poisson.

CV: carga viral. TARV: terapia antirretroviral.

## Discussão

O presente estudo encontrou uma prevalência de coinfeção com sífilis entre gestantes HIV de 13,5%. A TV do HIV foi de 2%, sendo significativamente maior no grupo de RN expostos à coinfeção sífilis-HIV em relação ao grupo não coinfectado (1,5% *versus* 6,6%;  $p=0,03$ ). Na análise multivariada, a sífilis materna foi fator de risco para TV do HIV independente da escolaridade e do número de consultas de pré-natal maior do que 6. A sífilis materna não foi fator de risco para a TV do HIV independentemente da CV, do CD4 materno ou da TARV materna. Na análise multivariada, uma CV superior a 1,000 cópias/mL e o uso adequado de TARV materna foram fatores de risco e de proteção, respectivamente, para a TV de HIV, e de forma independente do status de sífilis materna.

A prevalência da coinfeção com sífilis em gestantes HIV encontrada é semelhante a estudos anteriores baseados em revisão de dados epidemiológicos do mesmo município de Porto Alegre<sup>16</sup>. Na literatura nacional e internacional, essa prevalência é extremamente variável. Poucos estudos encontraram um percentual superior ao do presente estudo. Entre eles, na Etiópia foi observada 15,9% de coinfeção<sup>17</sup> enquanto outro estudo, realizado em Maceió, na Região Nordeste do Brasil, a frequência de coinfeção foi 15,1%<sup>18</sup>. Estudos realizados em populações de maior risco, como por exemplo, profissionais do sexo, encontraram números significativamente maiores, de até 30,7%<sup>19</sup>. A maior parte das publicações disponíveis observaram prevalências de coinfeção com sífilis inferior ao encontrado no presente estudo, tanto brasileiras - 9,5%<sup>20</sup> e 3,8%<sup>21</sup>, quanto de outros países, com variação entre 1,2 e 10,8%<sup>22-254</sup>. Provavelmente, essa frequência elevada de coinfeção por sífilis em gestantes HIV positivas na população do estudo quando comparada a outras localidades possa ser decorrente da prevalência elevada já existente no município de Porto Alegre e no Estado do Rio Grande do Sul.

A taxa de TV do HIV encontrada foi de 2%. Esta prevalência encontra-se dentro das metas estabelecidas pela OPAS/OMS. Diferentemente, a taxa de TV da sífilis na população estudada (52,9%) e a taxa de sífilis congênita (7,1%) foram bastante superiores às recomendações daquelas instituições, sendo estas, respectivamente, de 2% e de 3 casos/1.000 NV<sup>1,2</sup>. Da mesma forma que a TV de HIV, essa maior taxa de sífilis congênita observada pode ser justificada pela alta prevalência de sífilis na Região Sul do Brasil, especialmente em Porto Alegre, conforme os registros recentes dos boletins de sífilis divulgados pelo Ministério da Saúde<sup>6</sup>. Nesse contexto, a elevada taxa de TV da sífilis segue sendo um grande desafio para as

políticas públicas de saúde materno-infantil, mesmo com a comprovação de que o tratamento da gestante com sífilis é eficaz e apresenta significativo custo-efetivo.

A influência dos determinantes sociais em saúde sobre o desfecho investigado pode ser observada nos resultados desse estudo. O grupo de mães coinfectadas por sífilis apresentou menor escolaridade, um menor número de consultas de pré-natal e um maior consumo relatado de uso de álcool, tabaco e drogas. Tais características sublinham uma maior vulnerabilidade social deste grupo, o que já havia sido verificado anteriormente em outros estudos brasileiros e no estado do Rio Grande do Sul<sup>16,26</sup>.

A TV do HIV foi 4,49 vezes maior na população coinfectada por sífilis, quando comparado à não coinfectada no período estudado. Tal achado também foi observado em duas pesquisas multicêntricas, uma realizada em 17 locais no Brasil, África do Sul, Argentina e Estados Unidos<sup>8</sup>, e outra em sete cidades no Brasil, na África do Sul e na Argentina<sup>27</sup>. Ambas observaram uma razão de chance duas vezes maior de TV em gestantes HIV positivas portadoras de sífilis, ainda que no primeiro estudo esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Devido ao baixo número de RN infectados pelo HIV no presente estudo, foram realizadas múltiplas análises multivariadas, tipo seriadas, cada uma delas considerando sífilis e mais um fator de risco ou de proteção, avaliados de forma isolada. Assim, foi possível observar que a sífilis é fator de risco para a TV do HIV independente de um adequado número de consultas de pré-natal realizado pela gestante ou da sua escolaridade. Dessa forma, é possível que a sífilis materna não seja apenas um fator relacionado a uma maior fragilidade social e sim, exista algum mecanismo de ação biológica no desenvolvimento da TV do HIV. A amostra do presente estudo não foi suficiente para demonstrar sífilis como fator de risco independente para TV do HIV. Os principais fatores de proteção identificados foram uma escolaridade materna igual ou superior ao ensino fundamental completo, um CD4 maior de 500 células/mm<sup>3</sup>, uma TARV completo e uma cobertura pré-natal adequada (mais de 6 consultas), achados que também foram encontrados em estudos anteriores<sup>16,23</sup>.

Uma pesquisa realizada a partir de dados da Vigilância Epidemiológica de Porto Alegre de 2010 a 2013, mostrou que o grupo coinfectado com sífilis e HIV apresentava menor nível educacional, maior prevalência de pré-natal inadequado, e observou associação entre a TV do HIV e coinfecção com HIV, com risco relativo de 2,1<sup>16</sup>. Já em Malawi, foi observado que a sífilis materna associou-se com aumento da taxa de TV, mesmo após ajuste para CV materna<sup>23</sup>. Um dos poucos estudos multicêntricos recentes que realizou esta mesma análise investigou cidades no Brasil, na África do Sul, na Argentina e nos Estados Unidos. Os resultados

mostraram que RN filhos de mães com infecções sexualmente transmissíveis, incluindo sífilis, tinham quase duas vezes mais chances de serem infectados pelo HIV, mesmo após análise ajustada para outros fatores de risco conhecidos como CV, CD4 materno, tempo de ruptura de membranas e uso de substâncias ilícitas. Entretanto, nele não foi realizada uma análise específica para avaliar o papel da sífilis materna na TV<sup>11</sup>.

Os resultados encontrados no presente estudo, juntamente com os demais estudos realizados, fornecem importantes informações para subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas em saúde materno-infantil. Neste sentido, torna-se importante a identificação de gestantes coinfectadas pela sífilis como um perfil de risco de TV do HIV, que deverão ser acompanhadas durante o período pré-natal de forma sistemática e também no período pós-natal imediato, a fim de evitar as infecções nos RN.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é referência hospitalar na assistência de doenças infectocontagiosas na área materno-infantil no município de Porto Alegre e no estado do Rio Grande do Sul. Nele, mesmo antes da inclusão do diagnóstico de sífilis como critério para uso de nevirapina na prevenção da TV do HIV conforme protocolo do Ministério da Saúde publicado em 2019<sup>5</sup>, a profilaxia recomendada para os RN expostos intrauterino à coinfeção sífilis-HIV era zidovudina associada com nevirapina. A maioria (83,8%) dos RN expostos à coinfeção fizeram uso deste esquema terapêutico. Uma hipótese possível de ser levantada seria a de que esse esquema de profilaxia com duas drogas tenha minimizado o risco de TV pelo HIV. Porém, considerando-se que o mecanismo conhecido pelo qual a sífilis aumenta a TV é por inflamação placentária, conseqüentemente facilitando a transmissão do HIV dessa forma, a atuação terapêutica da nevirapina seria inexistente, pois é utilizada no RN apenas após seu nascimento.

Entre as limitações do presente estudo, podemos considerar o pequeno número de RN infectados pelo HIV, o que pode ter impedido a identificação da sífilis materna como um fator de risco independente de CV, do CD4 ou TARV maternos, particularmente, no desenvolvimento de uma análise multivariável ampliada. Além disso, não foram incluídos no estudo natimortos, o que pode ter excluído parte dos pacientes mais gravemente infectados pela sífilis congênita, condição que está associada à natimortalidade. Igualmente, a informação do uso de TARV materna foi obtido pelo relato da mãe, tornando-se um dado subjetivo. Outro aspecto, é que por se tratar de um hospital terciário, o perfil de gestantes possivelmente seja mais complexo, com a presença de comorbidades prévias ou mesmo gestacionais que desenvolvam alguma interação com o desfecho estudado. Finalmente, é um estudo retrospectivo, com amostra por

conveniência, e durante o qual ocorreram mudanças nos protocolos assistenciais materno infantis conforme recomendações do Ministério da Saúde.

Entre os pontos fortes, esta foi uma pesquisa inédita tendo em vista uma população que teve um seguimento robusto com uma perda de 6%, que pode ser considerada pequena em relação aos demais estudos disponíveis na literatura. Além disso, as informações foram coletadas desde o início da implementação do uso da nevirapina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os dados são homogêneos e confiáveis, uma vez que todos os RN pertencem a um mesmo hospital, e foram coletados diretamente do prontuário médico e não por intermédio de dados secundários obtidos dos sistemas de informação em saúde. Além disso, todos os pacientes incluídos no estudo possuíam coleta de CV ao nascimento, o que já fazia parte do protocolo assistencial do HCPA desde 2013.

A TV do HIV foi de 2%, sendo que 40% dos RN infectados pelo HIV foram expostos intrauterino à coinfeção de sífilis-HIV. Os principais fatores de risco para aumento da TV do HIV foram a sífilis materna e a CV materna no terceiro trimestre maior que 1.000 cópias/mL. Os principais fatores de proteção foram escolaridade materna superior ao ensino fundamental completo, um CD4 maior de 500 células/mm<sup>3</sup>, uma TARV adequada e uma cobertura pré-natal também adequada (mais de 6 consultas). Importante destacar que a CV e a TARV maternas foram fatores independentes da sífilis materna para a TV do HIV e, ao contrário, não foi possível confirmar a sífilis materna como fator de risco independente para a TV.

Portanto, torna-se importante a identificação precoce da coinfeção materna por sífilis e HIV para que ocorra o seu tratamento ainda durante o pré-natal, pelas limitações dos tratamentos existentes após o nascimento, para prevenir a infecção pelo HIV na população neonatal. Paralelamente, existe a necessidade de incentivo a políticas públicas de ensino e saúde que possam contribuir para melhorar o nível de escolaridade materna e qualificar a assistência pré-natal.

## Referências

1. World Health Organization. PMTCT strategic vision 2010–2015: preventing mother-to-child transmission of HIV. Organization. Published online. 2010:40.
2. Pan American Health Organization. Plan of Action sexually transmitted control of HIV and for the prevention and infections 2016-2021. 2016;(February):2021.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2020. Published online 2020. [Acesso 2020 Dec 22]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/boletins-epidemiologicos-vertical>.
4. Da Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):523-528. doi: 10.1016/j.jped.2014.12.005.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. 2019. [Acesso 2020 Dec 22]. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350612460767>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis 2020. Published online 2020. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255553615001019>.
7. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183-190. doi: 10.1136/sti.2010.047514.
8. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2368-2379. doi: 10.1056/NEJMoa1108275.
9. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: Influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*. 2006;33(3):143-148. doi: 10.1097/01.olq.0000187262.56820.c0.
10. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):9-13. doi: 10.1016/j.ejim.2008.04.002.
11. Adachi K, Xu J, Yeganeh N, et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. *PLoS One*. 2018;13(1):1-18. doi: 10.1371/journal.pone.0189851.

12. C. King C, R. Ellington S, P. Kourtis A. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV. *Curr HIV Res.* 2013;11(1):10-23. doi: 10.2174/1570162X11311010003.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Manejo da Infecção pelo Hiv em Crianças e Adolescentes. 2018.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Prevenção da transmissão vertical de hiv, sífilis e hepatites virais. Published online. 2017:252.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 2/2021. DCCI/SVS/MS, [s. l.], p. 1-4, 2021.
16. Acosta LMW, Gonçalves TR, Barcellos NT. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: Um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2016;40(6):435-442.
17. Biadgo B, Hassen A, Getaneh M, et al. Syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women attending antenatal care clinic of Gondar family guidance association, Northwest Ethiopia: Implication for prevention of mother to child transmission. *Reprod Health.* 2019;16(1):1-8. doi: 10.1186/s12978-019-0691-z.
18. Moura AA, Mello MJG de, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *Int J Infect Dis.* 2015;39:10-15. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.022.
19. Schuelter-Trevisol F, Custódio G, da Silva ACB, de 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):493-497. doi: 10.1590/0037-8682-1364-2013.
20. Maia MMM, Lage EM, Moreira BCB, et al. Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de belo horizonte. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2015;37(9):421-427. doi: 10.1590/SO100-720320150005355.
21. Travassos AGÁ, Brites C, Netto EM, Fernandes S de A, Rutherford GW, Queiroz CM. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2012;16(6):581-585. doi: 10.1016/j.bjid.2012.08.016.

22. Mutagoma M, Balisanga H, Remera E, et al. Ten-year trends of syphilis in sero-surveillance of pregnant women in Rwanda and correlates of syphilis-HIV co-infection. *Int J STD AIDS*. 2018;28(1):45-53. doi: 10.1177/0956462415624058.
23. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *Aids*. 2006;20(14):1869-1877. doi: 10.1097/01.aids.0000244206.41500.27.
24. Niama RF, Loukabou Bongolo NC, Bayonne Kombo ES, et al. Syphilis and hiv infections among pregnant women attending antenatal clinics in Republic of Congo. *Pan Afr Med J*. 2017;28:1-8. doi: 10.11604/pamj.2017.28.8.13097.
25. Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Palmer PH, et al. Coinfection of Sexually Transmitted Infections among HIV-Positive Individuals: Cross-Sectional Results of a Community-Based Positive Living with HIV (POLH) Study in Nepal. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(4):338-346. doi: 10.1177/2325957415614644.
26. Teixeira LO, Belarmino V, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA. Temporal trend and spatial distribution of congenital syphilis in the state of Rio Grande do Sul between 2001 and 2012. *Cienc Saude Colet*. 2018;23(8):2587-2597. doi: 10.1590/1413-81232018238.25422016.
27. Yeganeh N, Watts HD, Camarca M, et al. Syphilis in HIV-infected Mothers and Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):e52-e57. doi: 10.1097/INF.0000000000000578.

## 7 CONCLUSÕES

A TV do HIV na população estudada foi de 2%, sendo que 40% dos RN infectados pelo HIV foram expostos intraútero à coinfeção de sífilis-HIV. A coinfeção materna por sífilis aumentou a TV do HIV ao RN, porém não foi possível confirmar a sífilis materna como fator de risco independente da CV para a TV.

O grupo exposto à coinfeção sífilis HIV apresentou perfil de maior vulnerabilidade social, incluindo menor escolaridade, menor taxa de pré-natal adequado, maior relato de uso de álcool, tabaco e outras drogas, mais uso inadequado de TARV durante a gestação e uma tendência à CV de terceiro trimestre superior a 1.000 cópias/mL.

A CV materna no terceiro trimestre maior que 1.000 cópias/mL e TARV materna inadequada foram fatores de risco para TV do HIV, independentemente da sífilis materna para a mesma situação. Os principais fatores de proteção para TV do HIV foram escolaridade materna superior ao ensino fundamental completo, CD4 na gestação maior que 500 células/mm<sup>3</sup>, uma TARV adequada e uma cobertura pré-natal com mais de seis consultas.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cursar o mestrado durante a residência médica foi mais desafiador do que eu esperava. Em meio a tantas demandas assistenciais, encontrar momentos para estudo de matérias teóricas, tão pouco frequentes na minha rotina, foi difícil. Nesse período de dois anos, porém, além de aprender sobre pesquisa, epidemiologia, bioestatística, métodos de pesquisa e práticas educativas, tive a oportunidade desenvolver minha própria pesquisa, e de observar na prática o motivo desses tipos de estudo serem tão importantes. A melhoria da qualidade da assistência está intimamente atrelada às descobertas científicas e de pesquisa, e isso fez deste processo investigativo algo ainda mais valioso durante minha formação.

O tema da minha pesquisa, por tratar-se de uma doença muito mais prevalente em países em desenvolvimento, traz ainda questionamentos sobre desigualdade e vulnerabilidade social. O fato de a sífilis seguir sendo tão prevalente; considerando-se que existe tratamento eficaz e gratuito na rede pública é preocupante. Assim, foi possível desenvolver uma pesquisa de qualidade dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) fornecendo subsídios para o desenvolvimento de políticas públicas na área materno-infantil e, dessa forma, contribuindo para melhorar a saúde da nossa população.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA, L. M. W.; GONÇALVES, T. R.; BARCELLOS, N. T. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: Um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 435–442, 2016.
- ADACHI, K. *et al.* Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-infected Pregnant Women and Adverse Infant Outcomes. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 894–900, 2016. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001199>.
- ADACHI, K. *et al.* Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–18, 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189851>.
- BIADGO, B. *et al.* Syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women attending antenatal care clinic of Gondar family guidance association, Northwest Ethiopia: Implication for prevention of mother to child transmission. **Reproductive Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1–8, 2019. doi: <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0691-z>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. [s. l.], p. 252, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. [s. l.: s. n.], 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. [s. l.: s. n.], 2019. ISSN 1553-3506. *E-book*.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2020**. [s. l.], 2020a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/boletins-epidemiologicos-vertical>. Acesso em: 22 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Sífilis 2020**. [s. l.], 2020b. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255553615001019>. Acesso em: 22 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 2/2021. **DCCI/SVS/MS**, [s. l.], p. 1-4, 2021.
- DA ROSA, M. C. *et al.* Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 91, n. 6, p. 523–528, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.12.005>.
- GOMEZ, G. B. *et al.* Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 217–226, 2013. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623>.

JOHN-STEWART, G. *et al.* Prevention of mother-to-child transmission of HIV and syphilis. [*s. l.*], p. 113–136, 2017. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medp&NEWS=N&AN=30212095>.

KALICHMAN, S. C.; PELLOWSKI, J.; TURNER, C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. **Sexually Transmitted Infections**, [*s. l.*], v. 87, n. 3, p. 183–190, 2011. doi: <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047514>.

KARP, G. *et al.* Syphilis and HIV co-infection. **European Journal of Internal Medicine**, [*s. l.*], v. 20, n. 1, p. 9–13, 2009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.04.002>.

KING, C. C.; ELLINGTON, S. R.; KOURTIS, A. P. The role of co-infections in mother-to-child transmission of HIV. **Current HIV Research**, [*s. l.*], v. 11, n. 1, p. 10–23, 2013. doi: <https://doi.org/10.2174/1570162X11311010003>.

KOFOED, K. *et al.* Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. **Sexually Transmitted Diseases**, [*s. l.*], v. 33, n. 3, p. 143–148, 2006. doi: <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000187262.56820.c0>.

KOJIMA, N.; KLAUSNER, J. D. An update on the global epidemiology of syphilis. **Current Epidemiology Reports**, [*s. l.*], v. 5, n. 1, p. 24–38, 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0138-z>.

MAIA, M. M. M. *et al.* Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de Belo Horizonte. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [*s. l.*], v. 37, n. 9, p. 421–427, 2015. doi: <https://doi.org/10.1590/SO100-720320150005355>.

MOURA, A. A.; MELLO, M. J. G. de; CORREIA, J. B. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. **International Journal of Infectious Diseases**, [*s. l.*], v. 39, p. 10–15, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.022>.

MUTAGOMA, M. *et al.* Ten-year trends of syphilis in sero-surveillance of pregnant women in Rwanda and correlates of syphilis-HIV co-infection. **International Journal of STD & AIDS**, [*s. l.*], v. 28, n. 1, p. 45–53, 2018. doi: <https://doi.org/10.1177/0956462415624058>.

MWAPASA, V. *et al.* Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. **Aids**, [*s. l.*], v. 20, n. 14, p. 1869–1877, 2006. doi: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000244206.41500.27>.

NIAMA, R. F. *et al.* Syphilis and HIV infections among pregnant women attending antenatal clinics in Republic of Congo. **Pan African Medical Journal**, [*s. l.*], v. 28, p. 1–8, 2017. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.8.13097>.

NIELSEN-SAINES, K. *et al.* Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. **New England Journal of Medicine**, [*s. l.*], v. 366, n. 25, p. 2368–2379, 2012. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108275>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Plan of action sexually transmitted control of HIV and for the prevention and infections 2016-2021. [s. l.], n. February, p. 2021, 2016.

POUDEL, K. C. *et al.* Coinfection of sexually transmitted infections among HIV-positive individuals: cross-sectional results of a community-based positive living with HIV (POLH) study in Nepal. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 338–346, 2017. doi: <https://doi.org/10.1177/2325957415614644>.

SCHUELTER-TREVISOL, F. *et al.* HIV, hepatitis B and C, and syphilis prevalence and coinfection among sex workers in Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 493–497, 2013. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-1364-2013>.

TEIXEIRA, L. O. *et al.* Temporal trend and spatial distribution of congenital syphilis in the state of Rio Grande do Sul between 2001 and 2012. **Ciencia e Saude Coletiva**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 2587–2597, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018238.25422016>.

TRAVASSOS, A. G. Á. *et al.* Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 581–585, 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.016>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis monitoring. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 143, p. 155–156, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Sector Strategies 2016-2021**. [s. l.], v. 2021, n. October 2015, p. 2016–2021, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. PMTCT strategic vision 2010–2015: preventing mother-to-child transmission of HIV. **Organization**, [s. l.], p. 40, 2010.

YEGANEH, N. *et al.* Syphilis in HIV-infected mothers and infants. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. e52–e57, 2015. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000578>.

## ANEXO A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

### Dados Maternos

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_  
 Paridade: G\_\_P\_\_C\_\_A\_\_  
 IG (eco): \_\_\_\_ + \_\_\_\_  
 Consultas Pré Natal: \_\_\_\_\_  
 Álcool: ( ) não ( ) sim ( ) descon Tabaco: ( ) não ( ) sim ( ) descon  
 Drogas: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ ( ) descon

### Dados do RN

Nome do RN: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) Fem ( ) Masc  
 PN: \_\_\_\_\_ g Capuro: \_\_\_\_ + \_\_\_\_  
 ( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG PC: \_\_\_\_\_  
 Se PIG: ( ) Simétrico ( ) Assimétrico  
 Apgar: \_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Exame físico ao nascimento: ( ) Normal ( ) Alterado \_\_\_\_\_  
 TARV: ( ) AZT ( ) AZT + NVP  
 1ª CV: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_  
 2ª CV: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_  
 3ª CV: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

### Dados do HIV Materno

Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 TARV: ( ) regular ( ) irregular ( ) não fez  
 Cargas Virais: \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Carga Viral 3º Trimestre: \_\_\_\_\_  
 Exames mais recentes: Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 CD4 materno: \_\_\_\_\_ Percentual \_\_\_\_\_ Relação CD4/CD8 \_\_\_\_\_  
 AZT intra-parto: ( ) não ( ) sim

### Dados do Nascimento

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_  
 Via de Parto: ( ) vaginal ( ) cesáreo \_\_\_\_\_  
 Tempo de Bolsa Rota (horas): \_\_\_\_\_  
 LA: ( ) claro ( ) meconial ( ) sanguinolento

### Dados de Sífilis - Mãe

1º tri: ( ) VDRL ( ) NR ( ) R \_\_\_\_\_  
 ( ) TR ( ) NR ( ) R  
 ( ) não fez

2º tri: ( ) VDRL ( ) NR ( ) R \_\_\_\_\_  
 ( ) TR ( ) NR ( ) R  
 ( ) não fez

3º tri: ( ) VDRL ( ) NR ( ) R \_\_\_\_\_  
 ( ) TR ( ) NR ( ) R  
 ( ) não fez

HCPA: ( ) VDRL ( ) NR ( ) R \_\_\_\_\_  
 ( ) TR ( ) NR ( ) R  
 ( ) não fez

Sífilis Materna: ( ) SIM ( ) NÃO

Tratamento sífilis: ( ) NA ( ) Adequado ( ) Inadequado Motivo \_\_\_\_\_

Trimestre Tratamento: ( ) 1º ( ) 2º ( ) 3º ( ) NA

### Dados de Sífilis - RN

Sífilis RN ( ) não ( ) presumida/confirmada ( ) improvável  
 VDRL HCPA: ( ) NR ( ) R \_\_\_\_\_  
 Rx Ossos Longos ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_  
 Líquor ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_  
 Hemograma ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_  
 Tratamento ( ) Benzatina dose única ( ) Cristalina 10 dias  
 ( ) ceftriaxona 10 dias ( ) não fez