

Frequência de Sífilis, HIV e Coinfecção em pacientes atendidos pelo LAC no período de 2018 e 2019.

Frequency of Syphilis, HIV and Coinfection in patients treated by LAC in the period of 2018 and 2019.

Sífilis e HIV em pacientes ambulatoriais.

Syphilis and HIV in patients outpatient.

Orientanda: Ákila Raquel Silva Garcia

Orientadora: Profa. Dra. Renata Carneiro Ferreira Souto

RESUMO

A sífilis e o HIV são duas doenças transmitidas principalmente por via sexual e estão entre as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) mais prevalentes na população, o que pode favorecer a coinfecção por esses dois agentes. **Objetivo:** avaliar a frequência dessas IST e a sua coinfecção nos pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da PUC-GO. **Método:** Este foi um trabalho observacional descritivo, realizado a partir da análise dos resultados dos exames laboratoriais solicitados a fim de detectar a infecção causada pelo *T. pallidum* e/ou pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). **Resultado:** Foi observada uma maior frequência de sífilis em homens com idade entre 20 e 31 anos. Para o grupo submetido à pesquisa apenas do HIV, a positividade foi de 100%. Já a coinfecção foi detectada em 5,1% (7/136) daqueles submetidos à pesquisa dos dois agentes patogênicos. **Conclusão:** Salienta-se a importância da triagem clínica e do diagnóstico, tanto para indivíduos assintomáticos quanto sintomáticos, para um correto tratamento dos mesmos, diminuição e controle dos casos.

Palavra-chave: Sífilis, HIV e Coinfecção.

ABSTRACT

Syphilis and HIV are two diseases transmitted basically through sex and are among the most prevalent Sexually Transmitted Infections (STIs) in the population, which can favor

co-infection by these two agents. **Objective:** to evaluate the frequency of these STIs and their co-infection in patients treated at the Clinical Analysis Laboratory at PUC-GO. **Method:** This was a descriptive observational work, performed from the analysis of the results of the laboratory tests requested in order to detect the infection caused by *T. pallidum* and / or the Human Immunodeficiency Virus (HIV). **Result:** A higher frequency of syphilis was observed in men aged 20 to 31 years. For the group submitted to HIV-only research, positivity was 100%. Co-infection was detected in 5.1% (7/136) of those submitted to the research of the two pathogens. **Conclusion:** The importance of clinical screening and diagnosis is emphasized, both for asymptomatic and symptomatic individuals, for their correct treatment, reduction and control of cases.

Key words: Syphilis, HIV and Coinfection.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção causada pela bactéria *Treponema pallidum*, uma espiroqueta helicoidal com membranas externas, fina camada de peptidoglicana e flagelos; sendo que estes se apresentam situados no espaço periplásmico e disseminando no microrganismo ⁽¹⁾.

O *T. pallidum* pode ser transmitido pelas vias sexual e transplacentária, por transfusão sanguínea e/ou inoculação acidental direta do agente. A infecção apresenta três estágios clínicos, sendo eles sintomáticos e se diferenciam em: sífilis primária, secundária e terciária. Além disso, esta infecção é um importante problema de saúde pública no mundo, sendo que anualmente a frequência global estimada é de 36 milhões de casos, com incidência de 12 milhões ^(2, 3).

Tanto na sífilis primária quanto na secundária são encontradas altas concentrações de espiroquetas circulantes, portanto estas fases são consideradas de maior probabilidade para transmissão deste agente patogênico. Na fase primária surge lesão única, denominada cancro duro ou protossifiloma, no local de entrada da bactéria e sua cura é espontânea. Se não houver tratamento, a infecção evolui para fases seguintes, como a secundária, caracterizada pela presença de exantema cutâneo, com máculas e pápulas. Em seguida surge a fase latente, na qual o indivíduo infectado não apresenta manifestações clínicas e após, no mínimo dez anos, ocorrem inflamação e destruição tecidual, tumorações e surgem complicações mais graves, com sífilis cardiovascular e neurosífilis. Ademais, pode-se enfatizar que as lesões sífilíticas

favorecem a entrada do HIV, surgindo assim a coinfeção por esses dois agentes patogênicos (4, 5).

Além das manifestações clínicas associadas à infecção, é essencial a realização de testes laboratoriais para o correto diagnóstico. Assim, podem ser utilizados métodos sorológicos não treponêmicos e treponêmicos com a finalidade de alcançar boa sensibilidade e especificidade (6). Os testes não treponêmicos são aqueles que detectam anticorpos não treponêmicos, como anticardiolipínicos, reagínicos ou lipoídicos. Estes não são específicos para a bactéria, mas são detectados nos casos de sífilis, tanto para verificar positividade quanto para realizar a quantificação na amostra, como por exemplo o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Já os testes treponêmicos são capazes de detectar e quantificar os anticorpos antitreponêmicos, tanto IgM quanto IgG, empregando por exemplo o método de *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-Abs). A associação destas metodologias é indicada no diagnóstico de sífilis, visto que estas podem apresentar um valor preditivo positivo e por esta razão é recomendada a realização de ambos quando há suspeita da infecção (4, 7).

HIV

O Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus*. São partículas esféricas que apresentam de 80 a 100 nm de diâmetro, recobertas por envelope glicolipoproteico e genoma composto por duas cópias de RNA fita simples de polaridade positiva. Por meios de reações sorológicas são evidenciados dois tipos de antigênicos: HIV-1 e HIV-2; sendo o HIV-1 o de maior virulência e mais disseminado pelo mundo e o HIV-2, considerado o menos patogênico e menos prevalente (8).

Após a infecção primária a replicação viral ocorre e a viremia é detectável por um período de oito a 12 semanas. Assim, o vírus dissemina no organismo e se aloja nos órgãos linfóides. O número de células T CD4 diminui significativamente e a resposta imune tanto humoral quanto celular aparece de uma semana a três meses após a infecção, causando a queda pronunciada da viremia e a recuperação do número de células T CD4. Porém a imunidade não elimina totalmente o vírus e este permanece nos linfonodos. Durante o período de latência a replicação avança a altos níveis, dando origem à bilhões de partículas de HIV produzidas e destruídas diariamente. Dessa forma, após a latência clínica a pessoa infectada

pode desenvolver sintomas constitucionais associados à imunodeficiência, desenvolvendo a fase de síndrome, favorecendo o surgimento das infecções oportunistas. Dessa forma, a síndrome da imunodeficiência humana adquirida se caracteriza por uma danificação ao sistema imunológico ^(9, 10).

A transmissão acontece por relações sexuais sem proteção, transfusões sanguíneas, compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas, por via vertical e perinatal ⁽¹⁰⁾.

Pacientes infectados pelo HIV manifestam comprometimento grave e progressivo no sistema imunológico, danificando com maior relevância os linfócitos T, levando a lise das células. Junto ao sistema linfoide, o Sistema Nervoso Central (SNC) é o principal alvo para o vírus, sendo encontrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no tecido cerebral, esse retrovírus consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) através dos macrófagos infectados ⁽¹¹⁾. Além disso, indivíduos infectados pelo HIV têm maior facilidade para adquirirem doenças emergentes e reemergentes, fator esse que pode debilitar ainda mais o sistema imunológico e favorecer ocorrência de outras infecções ^(12, 13).

O diagnóstico do HIV pode ser realizado a partir do isolamento viral, da detecção de anticorpos específicos e/ou pela detecção e quantificação de ácido nucleico ou antígenos virais. Também é cultivado através de linfócitos do sangue periférico e a presença de células infectadas na circulação depende do estágio da doença, o cultivo do vírus é detectado por testes sobrenadantes das culturas após sete a 14 dias. A sorologia é utilizada para detecção e quantificação de anticorpos ou antígenos virais, por várias metodologias, como ensaios imunoenzimáticos (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* - ELISA e *Enzyme Linked Fluorescent Assay* - ELFA), quimioluminescência, eletroquimioluminescência e imunocromatografia. Para detecção e quantificação do material genético é possível realizar a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e *Western blot* ^(9, 14).

COINFEÇÃO SIFILIS X HIV

O estágio primário da sífilis é um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento de doenças ulcerativas genitais (DUG). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), essas ulcerações são consideradas agentes de infecções sexualmente transmissíveis (IST's) e possuem relevância em relação a coinfeção com o HIV. Este fato se deve ao aumento da possibilidade de transmissão por relações sexuais desprotegidas. Uma das manifestações primárias do treponema é o aparecimento de cancro, o qual é rico em linfócitos T e

macrófagos, sendo foco primário do HIV, isso causa um aumento da quantidade de células receptoras ao vírus ⁽¹⁵⁾. Além disso, alterações significativas já foram observadas, tanto nos níveis de células CD4 quanto de HIV-RNA em indivíduos coinfectados; onde há queda no número dessas células e aumento nos níveis virais, sendo que ambos tendem a voltar à normalidade após o tratamento da infecção pelo treponema ⁽¹⁶⁾.

Esta coinfecção tem uma maior chance de ocorrer pois ambos os agentes são transmitidos, principalmente, por via sexual desprotegida, e a presença de lesões sífilíticas também favorecem a entrada do vírus no organismo do indivíduo ⁽⁴⁾. Assim, é recomendada a detecção do HIV em pacientes soropositivos para sífilis e em casos cuja pesquisa é negativa, aconselha-se refazer o teste em três meses. Além disso, em cerca de 1 a 2% dos pacientes coinfectados ocorre o fenômeno de pro-zona, gerando resultados falsos negativos em testes treponêmicos ⁽¹⁷⁾.

A prevalência dessas doenças é elevada no Brasil. A sífilis chega a ter uma estimativa de mais de um milhão de casos por ano, com elevada frequência de transmissão associada ao HIV. Pessoas que são soropositivas para o HIV podem apresentar elevadas taxas de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), devido a fatores biológicos e comportamentais que favorecem essa forma de exposição, sendo vinculadas horizontalmente ou verticalmente ⁽¹⁸⁾. Outro fato importante é a elevada taxa dessa coinfecção em gestantes portadoras do HIV, favorecendo a transmissão vertical e o aumento da morbidade destas pacientes, principalmente em estágio avançado da infecção ⁽¹⁹⁾.

Os casos de sífilis têm aumentado nos últimos anos, favorecendo a disseminação do treponema, causando não apenas sífilis adquirida, mas também a sífilis gestacional e congênita, o que faz dessa infecção um importante problema de saúde pública. Além disso, os casos de infecção pelo HIV permanecem elevados e a sua associação com o *T. pallidum* pode agravar o quadro do paciente coinfectado. Assim, este trabalho teve como objetivo verificar a frequência dessas infecções isoladamente e concomitantes, nos pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da PUC-GO nos anos de 2018 e 2019.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um trabalho observacional descritivo, realizado a partir da análise dos resultados dos exames laboratoriais solicitados a fim de detectar a infecção causada pelo *T. pallidum* e/ou pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), nos pacientes atendidos no

Laboratório de Análises Clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, no período de 2018 a 2019.

Para o diagnóstico imunológico de sífilis foi realizado um teste sorológico de triagem utilizando-se a metodologia (VDRL/RPR). As amostras que apresentaram positividade nesta metodologia, foram submetidas ao teste treponêmico (FTA-Abs).

Já para o HIV foram utilizadas as metodologias de Eletroquimioluminescência, e quando necessário foi realizado o método ELFA, ELISA e a confirmação dos casos positivos foi realizada a partir da metodologia de *Western Blot*.

Foram incluídos no estudo os resultados daqueles pacientes submetidos à realização da pesquisa de marcadores de infecção pelo *T. pallidum*, pelo HIV ou pelos dois agentes patogênicos simultaneamente. Foram excluídos aqueles que não tinham essas solicitações ou que apresentaram dados inconsistentes.

Os dados obtidos foram digitados e analisados a partir do programa Excel (Microsoft). Para a pesquisa bibliográfica foram utilizados artigos científicos publicados em periódicos. Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (CEP/PUC Goiás), sob o parecer 235.276, data da relatoria em 20 de março de 2013.

RESULTADOS

Durante o período do estudo proposto, 389 pacientes foram admitidos no laboratório para a realizar o diagnóstico imunológico para sífilis, HIV ou ambos. Destes, 60,4% (235/389) eram do sexo masculino e 39,6% (154/389) do feminino. A idade da população variou entre um e 87 anos, sendo que a média de idade foi de 38,6 anos.

Para a análise dos dados os resultados foram agrupados da seguinte forma: pacientes submetidos ao diagnóstico somente para sífilis, somente para HIV e pacientes que tinham solicitação para pesquisa tanto de infecção pelo treponema quanto pelo vírus.

Segundo o perfil dos pacientes submetidos ao diagnóstico imunológico para estas infecções, a maior taxa observada foi para sífilis (63,2%), sendo que esta população apresentou uma média de idade de 38,9 anos e sua maioria era do sexo masculino (61,8%). Dentre aqueles em que houve solicitação da pesquisa apenas para o HIV, 100,0% deste grupo apresentou positividade para o vírus e a média de idade foi de 42,7 anos. Já para pesquisa tanto do *T. pallidum* quanto do HIV, 55,9% era do sexo masculino com média de idade de

37,7%. Em relação a faixa etária de maior frequência, 133 indivíduos tinham entre 21 a 30 anos e 71 entre 31 a 40 anos. (Tabela 1)

Tabela 1 - Perfil dos pacientes que realizaram o diagnóstico imunológico para sífilis, HIV ou ambos, admitidos no Laboratório de Análises Clínicas da PUC/GO, no período de 2018 e 2019.

	Pesquisa para Sífilis	Pesquisa para HIV	Pesquisa para Sífilis e HIV
N (%)	246/389 (63,2)	7/389 (1,8)	136/389 (35,0)
Média de idade	38,9 anos	42,7 anos	37,7 anos
Faixa etária			
0 a 10 anos	3 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
11 a 20 anos	13 (5,3%)	0 (0,0%)	11 (8,1%)
21 a 30 anos	82 (33,3%)	1 (14,3%)	50 (36,8%)
31 a 40 anos	45 (18,3%)	3 (42,8%)	23 (16,9%)
41 a 50 anos	44 (17,9%)	2 (28,6%)	23 (16,9%)
51 a 60 anos	35 (14,2%)	0 (0,0%)	17 (12,5%)
Acima de 60 anos	24 (9,7%)	1 (14,3%)	12 (8,8%)
Sexo			
Masculino (%)	152 (61,8)	7 (100,0)	76 (55,9)
Feminino (%)	94 (38,2)	0 (0,0)	60 (44,1)

Analisando o grupo de indivíduos que foram submetidos à pesquisa dos dois agentes patogênicos em 5,1% (7/136) foi possível detectar a positividade tanto para sífilis quanto para o HIV, sendo considerados coinfectados. Além disso, todos os pacientes deste grupo eram homens.

Considerando os grupos de pacientes submetidos ao diagnóstico sorológico para sífilis (somente sífilis e sífilis + HIV), foram realizadas duas metodologias: uma não treponêmica (VDRL) e outra treponêmica (FTA-Abs), sendo que o perfil de positividade para essas metodologias pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 – Perfil de resultados observados, considerando os testes utilizados (não treponêmicos e treponêmicos) para o diagnóstico sorológico de sífilis dos pacientes admitidos no LAC PUC/GO, no período de 2018 e 2019.

Perfil das metodologias	Pesquisa para sífilis	Pesquisa para sífilis e HIV	Total
VDRLñRZ/FTA-Abs pos	07	01	08
VDRLneg/FTA-Abs pos	07	02	09
VDRLpos/FTA-Abs neg	03	01	04
VDRLpos/FTA-Abs ñRZ	168	91	249
VDRLpos/FTA-Abs pos	61	19	80

ñRZ: não realizado; pos: positivo; neg: negativo

DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu identificar uma maior prevalência de sífilis, entre os grupos de pacientes participantes. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, no ano de 2018 foram registrados 75,8 casos por 100.000 habitantes, sendo essa a maior taxa de detecção de sífilis no país, desde 2010 ^(20, 21). A região com maior número de casos notificados foi a Sudeste (45,5%); já na região Centro-Oeste essa taxa foi de 8,1% e no estado de Goiás de 3,1%, como o local de maior índice nessa região. As IST são um importante problema de saúde pública mundial e os aumentos dos casos destas infecções vêm preocupando os órgãos de saúde em todo o mundo. Em 2016, foram definidas estratégias que buscavam reduzir a incidência das mesmas, inclusive de sífilis em adultos ⁽²⁰⁾.

Em 2017, a nota informativa nº 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/MS, alterou os critérios de definição de casos para notificação de sífilis no país, no intuito de diminuir a subnotificação dessa infecção. Essa nota vem redefinir os casos de sífilis adquirida, congênita e em gestantes a fim de estar em consenso com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a OMS. Além disso, segundo o MS, a própria OMS indica que o aumento do número de casos de sífilis é preocupante não apenas no Brasil, mas em todo o mundo. Essa preocupação se justifica diante da possibilidade de agravos associados não só as complicações que a sífilis pode acarretar às gestantes, mas também ao feto, às crianças, ou mesmo favorecer da transmissão do HIV ⁽²⁰⁾.

Quanto à característica etária deste grupo, a média de idade foi de 38,9 anos, sendo que a maior frequência para sífilis foi observada na faixa entre 21 e 30 anos (33,3%), dado esse semelhante ao observado no ano de 2018, no Brasil, onde 35,1% dos casos ocorreram em indivíduos com idade entre 20 e 29 anos ⁽²⁰⁾. Uma maior circulação do treponema em adultos jovens em idade fértil pode favorecer não apenas a transmissão por via sexual

desprotegida como também por via vertical no caso de gestantes, podendo levar a ocorrência de sífilis congênita ⁽²⁰⁾.

Outro fator importante associado à transmissão do treponema é a maior prevalência da infecção em homens. Em nosso estudo, 61,8% dos casos ocorreram neste grupo; semelhante ao observado no Boletim Epidemiológico, com dados referentes ao período de 2010 a 2018 no Brasil, onde 59,6% dos casos ocorreram no sexo masculino ⁽²¹⁾. Já em um estudo realizado em doadores de sangue, na região Centro-Oeste, (2010 a 2016), 18,08% dos infectados por sífilis eram homens ⁽²²⁾.

Quando passamos a analisar os dados daqueles indivíduos submetidos à pesquisa apenas do HIV, a média de idade foi de 42,7 anos, sendo que 42,8% dos casos ocorreram na faixa etária entre 31 e 40 anos e todos eram homens. Segundo descrito por Knauth et al. ⁽²³⁾, no Brasil, em 40 anos da epidemia de aids, a infecção pelo HIV ainda se mostra mais elevada no sexo masculino, sendo que no período entre 1980 e junho de 2018, os homens representaram 65,5% dos casos registrados, onde 49,0% desses eram heterossexuais, 38,0% homossexuais e 6,5% bissexuais.

Já para o grupo testado tanto para sífilis quanto para HIV, 36,8% dos soropositivos tinham entre 21 e 30 anos e a maioria também era do sexo masculino (55,9%). Além disso, nesse grupo de pacientes, foi possível realizar a detecção concomitante dos dois agentes patogênicos, sendo assim, 5,1% foram considerados coinfectados. Em um estudo realizado no hospital universitário de Zurique e no *City Hospital Triemli*, na Suíça, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2008, foram analisados 264 pacientes, onde 92% eram homens. Destes, 42,0% soropositivos para o HIV e 13,0% tinham histórico clínico anterior de contato com o treponema. Além disso, no grupo de coinfectados foi observado que a sífilis primária ocorreu em menor frequência do que naqueles que clinicamente estavam nos estágios secundário e latente da infecção ⁽²⁴⁾.

Do total de pacientes analisados, em 90,0% (350/389) foi detectada a positividade para um dos métodos utilizados na pesquisa da infecção pelo treponema. Cabe mencionar, que os testes não treponêmicos não confirmam a sífilis, dessa forma não é padronizado isoladamente para o diagnóstico dessa infecção. Já os testes treponêmicos são mais específicos, positivando já no início da doença, comumente encontrados na fase primária. É importante salientar que a positividade para o teste não treponêmico e para o treponêmico em um mesmo indivíduo, aumenta a especificidade do resultado, confirmando assim a infecção ⁽²⁵⁾. Outro fator importante para o diagnóstico está na presença ou não de sintomatologia. Para assintomáticos, é necessária a positividade de ambos os testes; já para

aqueles que apresentam sintomas, a positividade de um dos métodos já garante o diagnóstico final, independente a titulação^(20, 25).

CONCLUSÃO

Contudo é de grande importância a preconização de conscientização sobre os fatores, e consequências que essas duas doenças podem causar nas pessoas, além do mais, podemos destacar nos homens, pois esses indivíduos podem ser percussores para as mulheres, principalmente em gestantes que podem levar à sífilis congênita. Ademais, salientar a importância da triagem clínica e ao diagnóstico, tanto para indivíduos assintomáticos e sintomáticos, para um correto tratamento, diminuição e controle dos casos. Pois, a sífilis abre portas para facilidade de possíveis coinfeções e assim alastrando em toda comunidade.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflito de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO

Não houve suporte financeiro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas ao Funcionário Cláudio Braz da Silva, a Biomédica Eliane de Paiva e Silva, a Pontifícia Universidade Católica de Goiás pela disponibilização e a realização dos exames obtidos neste trabalho. Á Deus aos meus pais, família e amigos pelo apoio e compreensão durante a realização deste estudo e da minha trajetória.

Em especial agradeço a Dr. Renata Ferreira C. Souto e pela participação da banca envolvida, por me orientar e ajudar na realização de uma parte da minha formação acadêmica.

REFERÊNCIAS

1. Fraser CM. et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science*. 1998, v. 281, n. 5375, p. 375–388.
2. Lowe S. et al. Sexually transmitted infections, the silent partner in HIV-infected women in Zimbabwe. *Southern African Journal of HIV Medicine*. 2019, v. 20, n. 1, p. 1–6.
3. Organização das Nações Unidas Brasil. Aumentam casos de sífilis no Brasil, diz Ministério da Saúde. ONU Brasil, 21 de dezembro de 2018. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/aumentam-casos-de-sifilis-no-brasil-diz-ministerio-da-saude/>. Acesso em: 4 de dezembro de 2019
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2010, p.100.
5. Cáceres K.; Martínez R. Situación epidemiológica de sífilis. Chile, 2016. *Revista Chilena de Infectología*. 2018, v. 35, n. 3, p. 284–296.
6. Zoni AC.; González MA.; Sjögren HW. Syphilis in the most at-risk populations in Latin America and the Caribbean: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013, v. 17, n. 2.
7. Gil G. et al. Presentación faríngea de la sífilis secundaria. A propósito de un caso. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, v. 79, n. 1, p. 105–109, 2019
8. Santos NOS; Romanos MTV; Wigg MD. *Virologia Humana*. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
9. Trabulsi LR. *Microbiologia*. 6ª.ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2015.
10. Coelho AV. et al. HIV-1 mother-to-child transmission in Brazil (1994–2016): a time series modeling. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019, v. 23, n. 4, p. 218–223.
11. Silva AKBL. *Alterações no Sistema Nervoso Ocasionadas Pelo HIV-AIDS*. Brasília, 2018.
12. Valverde CV. Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2015, v. 58, n. 1, p. 13–28.
13. Chile. Ministério de Salud. Subsecretaria de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología. *Vigilância Epidemiológica de Sífilis Y Gonorreia*. Santiago: Ministério de Salud. 2013. Disponível em: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/05/CIRCULAR_24_SIFILIS_GONORREA_2013.pdf. Acesso em: 30 de nov. de 2019.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Diagnóstico do HIV*. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/diagnostico-do-hiv>. Acesso em: 30 de nov. de 2019.
15. Dykes C, Demeter LM. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 replication fitness. *Clin. Microbiol Rev*. 2017;20(4):550-78.
16. Kofoed, 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*: 2006, Volume 33 - Issue 3 - p 143-148.

17. Oliveira, F. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2011, v. 23, n. 4, p. 222–224.
18. Signorini DJHP. et al. Prevalência da co-infecção HIV-sífilis em um hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro no ano de 2005. *Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba*. 2007, V. 40, n. 3, p. 282-285.
19. Acosta LMW, et al. 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*. 2016, v. 40, n. 6, p. 435–442.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças e Condições Crônicas de Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Boletim Epidemiológico de Sífilis*. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Número especial, p. 1-44.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças e Condições Crônicas de Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Indicadores e Dados Básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros. 2005-2019*. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/> . Acesso em 2 de outubro de 2020.
22. Personi LL. et al. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *hematol transfus cell ther.* 2019;41(4):310–315.
23. Knauth DR. Et al. O diagnóstico do HIV/aids em homens heterossexuais: a surpresa permanece mesmo após mais de 30 anos de epidemia. *Cad. Saúde Pública*. 2020; 36(6):e00170118.
24. Knaute DF et al. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1615-1622.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. *Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.