



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS ADQUIRIDA ENTRE USUÁRIOS DE
PREP E O USO DOS APLICATIVOS DE REDES SOCIAIS PARA
ENCONTROS SEXUAIS EM INDIVÍDUOS COM SÍFILIS ADQUIRIDA**

NATHÁLIA LIMA PEDROSA



BRASÍLIA - DF

2024

NATHÁLIA LIMA PEDROSA

**FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS ADQUIRIDA ENTRE USUÁRIOS DE
PREP E O USO DOS APLICATIVOS DE REDES SOCIAIS PARA
ENCONTROS SEXUAIS EM INDIVÍDUOS COM SÍFILIS ADQUIRIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Epidemiologia e controle de doenças infecciosas e parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo.

BRASÍLIA – DF

2024

**Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a)**

Pf Pedrosa, Nathalia Lima
FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS ADQUIRIDA ENTRE USUÁRIOS DE
PREP E O USO DOS APLICATIVOS DE REDES SOCIAIS PARA ENCONTROS
SEXUAIS EM INDIVÍDUOS COM SÍFILIS ADQUIRIDA / Nathalia Lima
Pedrosa; orientador Wildo Navegantes de Araújo. --
Brasília, 2024.
215 p.

Tese(Doutorado em Medicina Tropical) -- Universidade de
Brasília, 2024.

1. Sífilis. 2. Profilaxia Pré-exposição. 3. Revisão
Sistemática. 4. Coorte. 5. Aprendizado de máquina. I.
Araújo, Wildo Navegantes de , orient. II. Título.

NATHÁLIA LIMA PEDROSA

FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS ADQUIRIDA ENTRE USUÁRIOS DE
PREP E O USO DOS APLICATIVOS DE REDES SOCIAIS PARA
ENCONTROS SEXUAIS EM INDIVÍDUOS COM SÍFILIS ADQUIRIDA

Data da Defesa: 18 de julho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo
Universidade de Brasília

Membro: Prof^a Dr^a. Angélica Spinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo

Membro: Prof. Dr. Gerson Fernando Mendes Pereira
Ministério da Saúde

Membro: Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez
Universidade de Brasília

Membro Suplente: Membro: Prof. Dr. Henry Maia Peixoto
Universidade de Brasília

BRASÍLIA – DF

2024

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Maria de Lourdes
Ao meu esposo, Fernando Filho
Ao meu filho, Fernando Neto.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu forças além das que eu tinha para concluir o doutorado.

À minha mãe, Maria de Lourdes, que nunca mediu esforços para que eu vencesse na vida por meio dos meus estudos. Levo o seu ensinamento de que estudar sempre vale a pena.

Ao meu amado esposo, Fernando Filho, por “comprar” esta luta junto comigo, compreender minhas ausências para o estudo e me apoiar incansavelmente. Esta conquista é da nossa família.

Ao meu filho maravilhoso, Fernando Neto, que nasceu durante o período de doutorado, me ensina sobre a vida e deu forças para finalizar esta jornada.

Ao meu orientador, professor Wildo Navegantes, pelo aprendizado e paciência durante essa jornada. A sua dedicação à docência e à pesquisa me inspiram a ser uma profissional melhor.

À minha parceira do doutorado, Patrícia Matias, por todo o apoio e ensinamento durante essa jornada.

Aos profissionais do Centro de Testagem e Acolhimento (CTA), por me acolherem e apoiarem na coleta de dados realizada no local. Aos participantes do estudo, que dispuseram seu tempo e seus dados para que esta pesquisa se concretizasse.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação, o Núcleo de Medicina Tropical, pelo aprendizado durante esse período.

À Secretaria do Programa, em especial a Lúcia, pelo apoio e prestreza nas demandas administrativas.

Agradeço a todos os meus amigos, familiares e colegas de trabalho, que me apoiaram de alguma forma, direta ou indiretamente, inclusive com orações, para que o dia da defesa se tornasse real.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios de periodicidade de testagem para sífilis, Brasil, 2022.	27
Quadro 2	Quadro 2. Interpretação dos testes imunológicos para diagnóstico de sífilis, Brasil, 2024.	28
Quadro 3	Tratamento da sífilis adquirida conforme estadiamento, Brasil, 2024.	29
Quadro 1 (Artigo 1)	Estratégia Pi(e)cos da revisão sistemática.	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 (Artigo 1)	Diagrama de prisma com fluxo de identificação dos estudos.	53
Figura 1 (Artigo 2)	Fluxo da coorte de usuários de PrEP, Brasil (2018-2020).	78
Figura 1 (Artigo 3)	Fluxo de seleção de usuários de PrEP para o estudo, Brasil (2018-2020).	106
Figura 2 (Artigo 3)	Curva ROC dos modelos preditivos da sífilis adquirida em usuários de PrEP, Brasil (2018-2020).	110

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1	Incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP.	56
Tabela 2	Incidência de sífilis adquirida durante o acompanhamento de usuários e não usuários de PrEP.	58
Tabela 3	Proporção de sífilis em usuários de PrEP por período de seguimento.	59

Artigo 2

Tabela 1	Características demográficas dos usuários de PrEP ¹ para HIV no Brasil (2018 - 2020).	79
Tabela 2	Caracterização da sífilis adquirida antes e durante o seguimento em usuários de PrEP para HIV, Brasil (2018-2020).	81
Tabela 3	Características dos usuários de PrEP e fatores associados à sífilis durante o seguimento, Brasil (2018-2020).	83

Artigo 3

Tabela 1	Características sociodemográficas e comportamentais de usuários de PrEP e sífilis ativa, Brasil (2018-2020).	107
Tabela 2	Métrica de cinco modelos de aprendizado de máquina para predição de sífilis adquirida em usuários de PrEP, Brasil (2018-2020).	109

Artigo 4

Tabela 1	Características sociodemográficas dos indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021).	122
Tabela 2	Características de situação de saúde e medidas de prevenção combinada dos indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e	124

aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021).

Tabela 3 Características comportamentais e uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021) 126

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AIC	Critério de Akaike (do inglês <i>Akaike criteria</i>)
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrom</i>)
Apps	Aplicativos (do inglês <i>Applications</i>)
ARV	Antirretroviral
AUC	Área sob a curva (do inglês – <i>area under the curve</i>)
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês – <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>)
Cmia	Quimioluminescência com micropartículas
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
DF	Distrito Federal
DT	Árvore de decisão (do inglês <i>decision tree</i>)
Elisa	Ensaio imunossorvente ligado à enzima (do inglês <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>)
FTA- Abs	Teste de anticorpos treponêmicos fluorescentes com absorção (do inglês <i>fluorescent treponemal antibody absorption test</i>)
GBM	Reforço do gradiente estocástico (do inglês <i>Gradient Boosting Machine</i>)
GLM	Modelos Lineares Generalizados (do inglês <i>general linear models</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IQR	Intervalo Interquartil (do inglês <i>interquartile range</i>)
IST	Infecção Sexualmente Transmissível

kNN	k-vizinho mais próximo (do inglês <i>k-nearest neighbor</i>)
Lilacs	do inglês <i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
NOS	Do inglês <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODS	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PEP	Profilaxia Pós-Exposição (do inglês <i>Post-Exposure Prophylaxis</i>)
PPL	Pessoas Privadas de Liberdade
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição (do inglês <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i>)
PVHIV	Pessoas que Vivem com HIV
Prisma	do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
RF	Floresta Randômica (do inglês <i>random forest</i>)
RP	Razão de Prevalência
REDCap®	do inglês <i>Research Electronic Data Capture</i>
RPR	do inglês <i>Rapid Plasma Reagin</i>
RR	Risco Relativo
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TNT	Teste Não Treponêmico
TPHA	Teste de Hemaglutinação (do inglês <i>Treponema pallidum hemagglutination assay</i>)
TPPA	Teste de Aglutinação de Partículas (do inglês <i>Treponema pallidum particle agglutination</i>)
TT	Teste Treponêmico

TV Transmissão Vertical

VDRL Do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*

ÓRGÃOS FINANCIADORES

- Fundação de Amparo à Pesquisa e Extensão Universitária (Fapeu)/
Campus Universitário UFSC. Florianópolis/SC - processo número 103/2019:
Projeto Infecção por *Treponema pallidum*, efetividade do tratamento para
sífilis.

SUMÁRIO

RESUMO	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Sífilis adquirida e seus aspectos clínicos	22
1.1.1 Definição, história e agente etiológico	22
1.1.2 Transmissão da sífilis	23
1.1.3 Manifestações clínicas e classificação	24
1.2 Testes diagnósticos	26
1.3 Tratamento e monitoramento da sífilis adquirida	29
1.4 Vigilância epidemiológica da sífilis adquirida no Brasil	31
1.5 Magnitude da sífilis adquirida	33
1.6 A sífilis adquirida e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) para HIV	35
1.6.1 Aprendizado de máquina (do inglês, Machine Learning- ML) na predição da sífilis adquirida no contexto da PrEP	36
1.7 Redes sociais informatizadas para encontros sexuais no cenário da sífilis adquirida	37
1.8 Perguntas de pesquisa	39
2. JUSTIFICATIVA	40
3. OBJETIVOS	42
3.1 Objetivo geral	42
3.2 Objetivos específicos	42
4. MÉTODOS	43
4.1 Aspectos éticos	43
5. RESULTADOS	45
5.1 Primeiro artigo: Sífilis adquirida no contexto da profilaxia pré- exposição para HIV: uma revisão sistemática de literatura científica	45
5.1.1 Resumo	46
5.1.2 Introdução	47
5.1.3 Materiais e Métodos	48
5.1.4 Resultados	53
5.1.5 Discussão	61
5.1.6 Conclusão	64
Referências	65

5.2 Segundo artigo: Incidência e fatores associados à sífilis adquirida em usuários de profilaxia pré-exposição ao HIV	71
5.2.1 Resumo.....	72
5.2.2 Introdução	73
5.2.3 Materiais e Métodos.....	74
5.2.4 Resultados	79
5.2.5 Discussão.....	90
Referências.....	94
5.3 Terceiro artigo: Modelos de predição para sífilis adquirida durante a profilaxia pré-exposição ao HIV baseados em aprendizado de máquina..	99
5.3.1 Resumo.....	100
5.3.2 Introdução	101
5.3.3 Materiais e métodos.....	103
5.3.4 Resultados	106
5.3.5 Discussão.....	113
5.4 Quarto artigo: Redes sociais informatizadas durante a pandemia da Covid-19: uma série de casos de indivíduos com sífilis adquirida l.....	119
5.4.1 Resumo.....	120
5.4.2 Introdução	121
5.4.3 Materiais e Métodos.....	122
5.4.4 Resultados	123
5.4.5 Discussão.....	129
Referências.....	133
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	136
REFERÊNCIAS.....	140
APÊNDICES	145
Apêndice A - material suplementar – primeiro artigo	145
Apêndice B - material suplementar – Segundo artigo	173
Apêndice C - material suplementar – terceiro artigo	178
Apêndice D - material suplementar – quarto artigo	193
ANEXOS	213
Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP	213

RESUMO

Introdução: Apesar de a sífilis adquirida permear séculos e ainda continuar afetando milhões de pessoas, hoje ela se apresenta em um cenário com a disponibilidade de tecnologias de mídias sociais informatizadas e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), que previne o HIV, mas requer outros mecanismos para a prevenção de demais Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs).

Objetivo: Analisar a incidência, os fatores associados e os modelos de predição da sífilis adquirida entre usuários de PrEP e explorar o uso de aplicativos (APPs) para encontros sexuais de indivíduos com sífilis.

Materiais e métodos: Foram elaborados quatro estudos distintos. (i) Revisão sistemática de literatura científica, com análise de artigos publicados entre 2012 e 2023 que pesquisaram usuários de PrEP com o desfecho de sífilis adquirida. Realizou-se síntese descritiva e a análise de qualidade dos estudos selecionados. Em seguida, (ii) uma coorte retrospectiva eletrônica com dados de usuários de PrEP de todo o Brasil no período de 2018 a 2020. A partir dessa coorte (iii), desenvolvemos e testamos os seguintes modelos por meio de aprendizado de máquina: árvore de decisão (DT); k-vizinho mais próximo (kNN); modelos lineares generalizados (GLM); floresta randômica (RF); e reforço do gradiente estocástico (GBM). Por último, (iv) realizamos uma série de casos em um serviço de testagem rápida e aconselhamento para ISTs, localizado em Brasília, Distrito Federal, Brasil, entre 2020 e 2021, com indivíduos recém-diagnosticados com sífilis adquirida durante a pandemia da Covid-19.

Resultados: Na revisão sistemática selecionamos 35 de 4.412 estudos, quase todos com qualidade alta ou satisfatória. A incidência agrupada de sífilis durante a PrEP foi de 8,89 casos por 100 pessoas-ano. Foram encontrados como fatores associados: idade de 35 anos ou mais, Homens que fazem Sexo com Homens (HSH), histórico de ISTs e maior tempo em PrEP. Na coorte realizada no Brasil, dos 19.820 indivíduos acompanhados de forma efetiva, o coeficiente de incidência de sífilis adquirida foi de 19,1

casos por 100 pessoas-ano. Foi possível evidenciar fatores independentemente associados. Após a aplicação das modelagens nos dados da coorte, foi possível obter e validar os modelos preditivos, com desempenho do kNN apresentando sensibilidade de 0.77. Em relação ao uso de aplicativos para encontros sexuais durante a pandemia da Covid-19, das 97 pessoas estudadas, 64,52% utilizavam aplicativos de redes sociais para encontros sexuais, sendo os mais comuns *Grindr*® (39,18%), *Whatsapp*® (31,96%) e *Facebook*®/*Instagram*® (26,80%). Além disso, essas pessoas apresentavam altas proporções de comportamentos de risco para ISTs. **Conclusão:** A incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP é bastante alta, com um subgrupo de usuários mais vulneráveis à infecção que podem se beneficiar de estratégias específicas. Com os dados dos usuários de PrEP foi possível utilizar aprendizado de máquina para modelos preditivos da sífilis. É comum o uso de aplicativos para encontros sexuais por pessoas com diagnóstico recente, devendo essa associação ser mais compreendida em estudos futuros.

Palavras-Chave: Sífilis. Profilaxia Pré-Exposição. Revisão Sistemática. Coorte. Aprendizado de Máquina. Redes Sociais.

ABSTRACT

Introduction: Despite syphilis persisting for centuries and continuing to affect millions of people, it now exists in a context where computerized social media technologies and Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP), which prevents HIV, are available. However, PrEP requires additional mechanisms for preventing other Sexually Transmitted Infections (STIs). Objective: To analyze the incidence, associated factors, and predictive models of acquired syphilis among PrEP users and to explore the use of sexual encounter apps among individuals with syphilis. Materials and Methods: Four distinct studies were conducted. (i) A systematic review of scientific literature, analyzing articles published between 2012 and 2023 that investigated PrEP users with acquired syphilis. Descriptive synthesis and quality assessment of the selected studies were performed. Subsequently, (ii) a retrospective electronic cohort study with data from PrEP users across Brazil from 2018 to 2020 was conducted. From this cohort, (iii) we developed and tested the following machine learning models: Decision Tree (DT); k-Nearest Neighbors (kNN); Generalized Linear Models (GLM); Random Forest (RF); and Stochastic Gradient Boosting (GBM). Finally, (iv) a case series was conducted at a rapid testing and counseling service for STIs in Brasília, Federal District, Brazil, between 2020 and 2021, with individuals newly diagnosed with acquired syphilis during the COVID-19 pandemic. Results: In the systematic review, 35 of 4,412 studies were selected, nearly all with high or satisfactory quality. The pooled incidence of syphilis during PrEP was 8.89 cases per 100 person-years. Associated factors included age of 35 years or older, Men who have Sex with Men (MSM), history of STIs, and longer duration on PrEP. In the Brazilian cohort of 19,820 effectively followed individuals, the incidence rate of acquired syphilis was 19.1 cases per 100 person-years. Independent factors associated with syphilis were identified. After applying the models to the cohort data, predictive models were developed and validated, with the kNN model showing a sensitivity of 0.77. Regarding the use of sexual

encounter apps during the COVID-19 pandemic, among the 97 studied individuals, 64.52% used social media apps for sexual encounters, with the most common being Grindr® (39.18%), WhatsApp® (31.96%), and Facebook®/Instagram® (26.80%). Additionally, these individuals exhibited high proportions of risk behaviors for STIs. Conclusion: The incidence of acquired syphilis among PrEP users is quite high, with a subgroup of users more vulnerable to infection who could benefit from targeted strategies. Machine learning was used to develop predictive models of syphilis based on PrEP user data. The use of sexual encounter apps is common among individuals with a recent diagnosis, and this association should be further explored in future studies.

Keywords: Syphilis. Pre-Exposure Prophylaxis. Systematic Review. Cohort. Machine Learning. Social Networks.

1. INTRODUÇÃO

A sífilis, inserida no contexto das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), é uma doença de descoberta antiga (século XV). Com o advento da penicilina e medidas de saúde pública eficazes, houve, por certo período, declínio do número de casos no mundo. (1)

No entanto, a incidência de sífilis tem aumentado consideravelmente, considerada uma “praga contemporânea” que atinge milhões de pessoas em todo o mundo. Afeta principalmente Homens que fazem Sexo com Homens (HSH) e pessoas que vivem com HIV (PVHIV). (2-4) Caso não seja tratada oportunamente, poderá evoluir para uma doença crônica, com sequelas irreversíveis ao longo dos anos. (5)

O *Treponema palidum*, agente etiológico da sífilis, permanece altamente sensível à penicilina, uma medicação de baixo custo e com alta resposta de cura da doença. (3)

Apesar de sua longa história de “altos e baixos”, ela ainda é um agravo importante para a saúde pública. Tal fato se deve à possibilidade de acometer vários órgãos caso não seja tratada, e ao aumento do risco de infecção pelo Vírus Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) pelas lesões sifilíticas, e aceleração da evolução da infecção pelo HIV para a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). (5)

Mesmo com ampla testagem e tratamento simples e de baixo custo, a sífilis continua a ser um grande desafio moderno de saúde pública global, uma vez que esses esforços têm sido insuficientes para interromper a sua progressão e o aumento da prevalência. (4)

No Brasil, observa-se aumento do número de casos notificados de sífilis nos últimos cinco anos. Alguns fatores podem ser elencados, dentre eles: aumento da cobertura de testagem e possível aumento da notificação, pela implantação dos testes rápidos na rotina de alguns serviços; uso reduzido da camisinha; e dificuldade de implantação de rotina de

administração da penicilina nos serviços de atenção básica e o momentâneo desabastecimento dessa medicação. (6)

Essa epidemia de sífilis que estamos vivenciando exige das instituições de saúde uma alta suspeição clínica, com testagem inclusive de assintomáticos, além de tratamento e monitoramento dos casos e das redes sexuais infectadas. (7)

O desafio, contudo, é que mediante a era dos aplicativos de redes sociais informatizadas, o aumento do anonimato dos encontros sexuais e o uso da profilaxia pré-exposição (PrEP) para HIV (1) fazem emergir a necessidade de se conhecer os fatores associados à sífilis nesse novo cenário.

Sob o escopo da sífilis adquirida, será realizada uma abordagem ampla sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos, identificando lacunas da literatura acerca da temática no contexto da PrEP e do uso de redes sociais informatizadas para encontros sexuais. Em seguida serão demonstrados os estudos realizados visando sanar algumas dessas lacunas sob a perspectiva de uma busca na literatura acadêmica, uso de dados secundários de abrangência nacional e um estudo in loco para análise de variáveis até então pouco exploradas neste escopo. Por fim, a partir das respostas às lacunas, serão consideradas as contribuições do estudo para essa área do conhecimento, com vistas a políticas públicas mais eficientes no combate a essa infecção.

1.1 Sífilis adquirida e seus aspectos clínicos

1.1.1 Definição, história e agente etiológico

A sífilis, também denominada cancro duro, lues ou mal venéreo, é uma doença causada por uma bactéria espiroqueta, gram-negativa, denominada *Treponema pallidum*, caracterizada por ser de alta

patogenicidade. É conhecida desde séculos atrás e seu agente etiológico foi identificado em 1905. (2,5)

Com teorias diversas sobre sua origem, a mais aceita é a teoria colombiana, que postula a chegada da sífilis na Europa na década de 1490, quando Colombo veio da América para a Itália, sendo trazida para Nápoles e com ampla dispersão pelo continente europeu após a Itália se render aos invasores franceses em 1495. O nome “sífilis” vem do poema *Syphilis Sive Morbus Gallicus*, escrita por Girolamo Fracastoro em 1530, que conta a história de um pastor chamado Sífilus, o qual irritou Apolo e o fez amaldiçoar toda a população com a doença que hoje conhecemos como sífilis. (4,8)

Como infecção, caracteriza-se por ser sistêmica, crônica, curável e exclusiva do ser humano. Todos os seres humanos são susceptíveis à doença, e os anticorpos produzidos em uma infecção não são protetores para outras possíveis infecções. (5-7,9)

Esse micro-organismo possui características que resultam em extrema capacidade de invasão, rápida fixação em superfícies celulares e penetração nas junções endoteliais e nos tecidos. No entanto, possui baixa resistência ao ambiente e é sensível ao sabão e demais desinfetantes. (5)

1.1.2 Transmissão da sífilis

A sífilis adquirida é transmitida principalmente por via sexual (infectiosidade de 10% a 30% por contato sexual), mais evidente nos primeiros estágios da doença, devido à abundância do *T. pallidum* nas lesões nas fases primárias e secundárias da infecção. Durante o ato sexual, o treponema penetra as mucosas através de microlesões na pele, causando a transmissão. (5,7,10)

Além da via sexual, a transmissão da sífilis também pode ocorrer de forma vertical, da mãe para o filho, e ocorre ainda no útero (80% da taxa de Transmissão Vertical - TV) ou durante o parto, com infectividade fetal

diretamente proporcional ao tempo de exposição do feto e estágio da doença da mãe. (7)

A transmissão por transfusão sanguínea também é possível, porém rara, devido aos rigorosos protocolos de triagem clínica e laboratorial. (5)

1.1.3 Manifestações clínicas e classificação

Apesar de a maioria dos infectados serem assintomáticos, ou apresentarem tão poucos sintomas que “desvalorizam” a doença, sem busca aos serviços de saúde, o não tratamento pode acometer diversos órgãos, com evolução para formas mais graves e comprometimento dos sistemas nervoso e cardiovascular. Em especial, na sífilis em gestantes, a TV pode levar ao aborto, natimortalidade, prematuridade, além de danos importantes à criança nascida exposta à infecção. (5-7)

O período de incubação da sífilis pode ocorrer entre 10 e 90 dias (média de 21 dias), a contar do contato infectante. (2,10)

A seguir, apresentam-se as classificações da sífilis, definidas segundo estadiamento (primária, secundária, terciária ou latente) ou período de infecção (recente ou tardia).

A sífilis primária, a qual se desenvolve em cerca de 10 a 90 dias (média de 21 dias) após a exposição, consiste no surgimento de uma mácula no local da inoculação da bactéria, com posterior progressão para pápula e úlcera em aproximadamente 7 dias. Essa lesão, também chamada de cancro duro, ocorre principalmente na região genital (porém também pode surgir na língua, nos lábios, áreas de pele com solução de continuidade), e é, na maioria das vezes, solitária, de base indolor, endurecida e límpida, seguida ou não de adenopatia indolor localizada, que dura cerca de 3 a 8 semanas e desaparece sem tratamento. (2,7)

A sífilis secundária, por sua vez, pode desenvolver-se durante o surgimento do cancro duro ou até oito semanas após o seu desaparecimento. Em alguns casos pode estender-se por até 2 anos.

Geralmente, os sinais e sintomas aparecem de 2 a 6 meses após a exposição ao agente (com média de 2 a 12 semanas) e consistem em erupções cutâneas (roséolas) principalmente no tronco e nos membros, *condiloma lata* (semelhante a verrugas nos órgãos genitais), micropoliadenopatia, alopecia irregular, sintomas neurológicos (paralisia dos nervos ótico e vestibulococlear, dor e vermelhidão nos olhos, inflamação das meninges e alteração da memória). O desaparecimento dos sintomas também ocorre independentemente do tratamento, com falsa impressão de cura. (2,7)

A sífilis terciária, por fim, pode desenvolver-se de 1 até 46 anos da exposição ao agente, atingindo entre 15% e 25% dos infectados não tratados. Consiste na presença de lesão tecidual, com sintomas neurológicos (paresia, tabes dorsalis), cardiovasculares (aortite) e lesões granulomatosas/gomas sífilíticas. Essa conjuntura de lesões pode ocasionar incapacidades, desfiguração da imagem e até a morte. (2,7)

A sífilis latente consiste na fase assintomática da doença, podendo ser precoce ou tardia. Na fase precoce pode haver recaída para a fase secundária da doença; na tardia não há recidiva e o indivíduo torna-se não infeccioso. (2)

A sífilis também pode ser caracterizada segundo seu período de infecção: precoce (infecção em até 24 meses) ou tardia (infecção após 24 meses). Para essa classificação é necessário relacionar a história, o exame físico e os resultados laboratoriais. (2)

Ressalta-se que, na coinfeção com outras doenças, dentre elas o HIV ou a aids, os sinais e sintomas podem ser mais atípicos, dificultando o diagnóstico da doença e sua classificação. (2)

1.2 Testes diagnósticos

Por ser desafiador o diagnóstico clínico de um indivíduo com sífilis, além dos períodos sem sintomas, preconiza-se a avaliação laboratorial para definição diagnóstica. Considerando não ser possível a realização de cultura para o *Treponema*, os testes utilizados para diagnóstico são os exames diretos e os testes sorológicos ou imunológicos. (11). Nos casos de suspeita de neurosífilis, é recomendada a avaliação do líquido. (5)

De rotina, uma triagem para sífilis e outras IST deve ser feita como parte da rotina de cuidados em pessoas sexualmente ativas, especialmente HSH e pessoas com HIV, além de grávidas no primeiro e terceiro trimestre gestacional. (3)

Sobre o exame direto de busca do *T. pallidum* em amostra de exsudato seroso das lesões primárias ou secundárias, o teste pode ser feito por meio das seguintes metodologias: exame de campo escuro, pesquisa direta de material corado (através de esfregaço em lâmina ou material corado, imunofluorescência direta e ampliação dos ácidos nucleicos (NAAT). Pela complexidade, contudo, os testes sorológicos são mais disponíveis. (5,11)

Os testes sorológicos, por sua vez, também chamados na literatura de testes imunológicos, são mais utilizados na prática clínica para investigação de sífilis e são divididos em Teste Treponêmico (TT) e Testes Não Treponêmicos (TNT), não devendo estes serem utilizados de forma isolada para diagnóstico. (5,7)

Os TT podem ser exemplificados pelo teste de Anticorpos Treponêmicos Fluorescentes com absorção (FTA- Abs), Imunoensaio enzimático (Elisa), e a quimioluminescência com micropartículas (CMIA). Eles são os primeiros a tornarem-se positivos cerca de 15 dias após infecção do *T. pallidum*, e detectam anticorpos específicos da espiroqueta. A sensibilidade do testes Elisa e FTA-Abs apresentam sensibilidade de 100% e 96,3%, respectivamente, e especificidade de 100% e 99,5%,

respectivamente. Esses testes são muito comuns nas rotinas de triagem ou teste confirmatório de falso-positivo de TNT. (11)

Os TNT, que detectam anticorpos não específicos (anticardioplipina), caracterizam-se por poderem ser analisados de forma quantitativa ou qualitativa, sendo usados no diagnóstico e monitoramento. Os testes não treponêmicos mais comuns são o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e o *Rapid Plasma Reagin* (RPR). O VDRL apresenta sensibilidade de 97,9% e especificidade de 100%. (11)

O resultado desses testes citados é expresso em títulos (1:2, 1:4), e torna-se reagente cerca de uma a três semanas após o surgimento do cancro duro, com queda da titulação na fase tardia. Para estes, é importante considerar o efeito prozona, que consiste na negatização do exame não treponêmico por um excesso de anticorpos na amostra, devendo ser reanalisada na forma diluída. (5)

É importante enfatizar que os testes devem ser providos de tal forma a eliminar falsos-positivos pela reatividade cruzada dos testes não treponêmicos por meio dos testes treponêmicos e aumentar a acurácia do diagnóstico (11). Geralmente, utiliza-se primeiramente um TT para triagem (alta sensibilidade) e, em seguida, um TNT (alta especificidade). Para realização desses testes podem ser utilizados sangue total, soro ou plasma (2).

A relevância do rastreamento da sífilis por meio de testagem em pessoas assintomáticas se dá por reduzir a morbimortalidade e permitir a identificação de uma rede de transmissão. Quando esse rastreamento não é realizado, pode haver uma exposição do indivíduo à reinfeção e a perpetuação da infecção na comunidade. (10) Segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (7), o rastreamento da sífilis através da testagem periódica deve obedecer aos seguintes critérios listados no quadro a seguir (Quadro 2):

Quadro 2. Critérios de periodicidade de testagem para sífilis, Brasil, 2022.

População	Periodicidade de testagem
- Indivíduos com idade menor ou igual a 30 anos com vida sexual ativa	Anual
- Gays, HSH; trabalhadores do sexo; travestis/transsexuais; pessoas que usam abusivamente álcool e outras drogas; pessoas com HIV; pessoas com prática anal receptiva sem uso de preservativo; Pessoas Privadas de Liberdade (PPL)	Semestral
- Pessoas em uso de PREP	Trimestral
-Gestantes	No 1º e 3º trimestre gestacional; no parto/aborto/natimorto, independentemente dos resultados anteriores
- Pessoas diagnosticadas com IST - Pessoas que sofreram violência sexual - Pessoas com indicação de Profilaxia Pós-Exposição (PEP)	No momento da identificação e 4 a 6 semanas após

Fonte: Adaptado. (7)

Com o propósito de aumentar o valor preditivo positivo da testagem, recomenda-se inicialmente o uso do teste treponêmico seguido de um teste não treponêmico. A partir da combinação dos resultados de ambos, temos as seguintes interpretações (Quadro 3), que devem ser avaliados em conjunto com sinais e sintomas, história atual e prévia de exposição ao risco de sífilis e tratamentos anteriores. (10)

Quadro 3. Interpretação dos testes imunológicos para diagnóstico de sífilis, Brasil, 2022.

Primeiro teste e teste complementar	Possíveis interpretações	Condutas
TT e TNT reagentes	- Diagnóstico de sífilis;	- Tratar, monitorar e notificar; - Orientar.
	- Cicatriz sorológica*.	- Orientar.
TNT reagente e TT não reagente ou TT reagente e TNT não reagente	- Realizar terceiro teste (TT) - Se reagente, trata-se de diagnóstico de sífilis ou cicatriz sorológica; - Se não reagente, trata-se de falso-positivo.	- Tratar, monitorar e notificar em caso de diagnóstico; - Orientar.
TNT ou TT não reagente	Ausência de infecção ou período de janela imunológica	- Se houver suspeição, tratar e repetir teste em 30 dias; - Orientar.

Fonte: Adaptado (10) TT: Teste Treponêmico; TNT: Teste Não Treponêmico.
* A cicatriz sorológica ocorre quando há tratamento adequado e documentado para sífilis, não há hipótese de reinfecção e mesmo assim há persistência de resultados reagentes nos testes treponêmicos e/ou testes não treponêmicos com baixa titulação.

1.3 Tratamento e monitoramento da sífilis adquirida

O protocolo de tratamento da sífilis adquirida dá-se de acordo com a classificação da sífilis quanto ao seu estadiamento, a saber:

Quadro 4. Tratamento da sífilis adquirida conforme estadiamento, Brasil, 2024.

Classificação da sífilis	Droga	Dose (UI*)	Via	Tratamento alternativo
Recente		2,4 milhões (única)	Intramuscular (1,2 milhões em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, via oral, durante 15 dias
Tardia ou latente de duração ignorada ou terciária	Benzilpenicilina benzatina	2,4 milhões, uma vez por semana por três semanas	Intramuscular (1,2 milhões em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, via oral, durante 30 dias;
Neurosífilis	Benzilpenicilina potássica/ cristalina	3-4 milhões UI, a cada quatro horas ou por infusão contínua, por 14 dias.	Endovenosa	Ceftriaxona 2 g por dia, por 10 a 14 dias.

*UI - Unidades Internacionais; g - gramas; mg - miligramas;
 Fonte: Adaptado. (7,10)

Atualmente, não há evidências de que haja resistência da espiroqueta à penicilina. (7)

O monitoramento, por sua vez, deve ocorrer em três, seis, nove e doze meses após o diagnóstico, com avaliação de nova exposição, sinais e

sintomas, e titulação do teste não treponêmico (preferencialmente o mesmo teste realizado à época do diagnóstico). Considera-se uma resposta imunológica adequada quando há redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses para sífilis recente e 12 meses para sífilis tardia. (7)

Ao longo do tempo os testes não treponêmicos podem continuar reagentes mesmo com o tratamento adequado, e, considerando a queda prévia das titulações e descartada nova infecção, esse evento denomina-se “cicatriz sorológica” e não indica falha terapêutica. (7)

Contudo, a persistência dos sinais e sintomas e/ou ausência da redução das titulações após tratamento adequado, e/ou aumento da titulação em pelo menos duas diluições podem indicar reativação e/ou reinfeção e necessitam de retratamento e investigação para neurosífilis, a serem analisados caso a caso. (7)

1.4 Vigilância epidemiológica da sífilis adquirida no Brasil

A vigilância epidemiológica consiste em uma coleta, análise e interpretação sistemática de dados de interesse para a saúde, essenciais para monitorar as mudanças das frequências dos agravos ou alterações dos níveis dos fatores de risco, possibilitando melhores estratégias de medidas de prevenção e controle para os transtornos e enfermidades. (12)

No Brasil, os objetivos da vigilância epidemiológica da sífilis adquirida consistem em: identificar os casos para subsidiar as ações de prevenção e controle da infecção; monitorar o perfil epidemiológico, suas tendências e seu estadiamento; e realizar a investigação de fontes de infecção e transmissão comuns. (10) Trata-se, também, de um agravo de notificação compulsória regular desde a instituição da Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010 (13), e todo caso confirmado de sífilis adquirida deve ser registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), a partir das

duas situações a seguir, definidas pela Nota Informativa n.º 02-SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS: (9)

- Situação 1: pessoa assintomática, com teste não treponêmico e treponêmico reagentes e sem registro de tratamento prévio;

- Situação 2: pessoa com sintomas de sífilis, com pelo menos um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico). (10)

Essa notificação se aplica aos serviços públicos ou privados de saúde, bem como instituições de ensino, de cuidado coletivo, bancos de sangue, unidades laboratoriais e instituições de pesquisa. Utiliza-se, como forma de padronização, as fichas de notificação, com dados individuais, sociodemográficos e da infecção. (10)

No Brasil, utiliza-se, ainda, o indicador taxa de detecção de sífilis adquirida para monitorar a epidemia e subsidiar a gestão na tomada de decisão. (10) Sob essa perspectiva, o país possui aumento crescente nessa taxa considerando toda a série histórica, com exceção do ano de 2020, quando foi observado um declínio por provável redução da capacidade diagnóstica durante a pandemia de Covid-19. (13)

A políticas de mecanismo e controle da sífilis adquirida são baseadas em: realizar uma abordagem centrada no indivíduo; trabalhar a redução de risco e medidas preventivas de infecção, incluindo a disponibilidade de preservativos; oferecer testagem; orientar quanto ao tratamento adequado e completo; realizar atendimento de retorno e controle da cura; abordar as parcerias sexuais para identificação, tratamento e orientação; notificar e investigar o caso (10).

Neste contexto, o indivíduo deve escolher, junto ao profissional de saúde, o conjunto de medidas de prevenção que melhor se aplica à sua realidade, com conhecimento do que é disponível, visto que nenhuma intervenção isolada se mostrou eficaz o suficiente. Tal formato compreende o que é chamado de “Prevenção Combinada”, que une intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais (marcos legais), aplicadas no âmbito individual e coletivo. (7)

No Brasil, acrescenta-se a essas estratégias: aquisição centralizada de insumos de diagnóstico e de tratamento; instrumentalização de salas de situação nos estados e Distrito Federal (DF); realização de campanha nacional de prevenção; e desenvolvimento de estudos e pesquisas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). (13).

No entanto, apesar de o país contar com a atenção primária como aliada no controle dessa IST, a necessidade ainda de compreender a segurança da aplicação da penicilina na rede de atenção básica, as equipes deficitárias, o tamanho populacional por equipe e a disponibilidade parcial de preservativo corroboram o aumento das tendências da sífilis adquirida (14).

1.5 Magnitude da sífilis adquirida

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se um total 7,1 milhões de casos incidentes de sífilis no mundo no ano de 2020, com um aumento de 60% de casos de 1990 a 2019. Dentre outros locais, as maiores incidências podem ser encontradas na América Latina. (4)

Nos Estados Unidos, por exemplo, de 2013 a 2017, observou-se incremento importante das taxas de detecção de sífilis primária e secundária, com aumento da proporção do Uso de Drogas Injetáveis (UDI), metanfetamina, heroína entre heterossexuais diagnosticados com sífilis (KIDD et al., 2019). Ainda no mesmo país, a taxa de casos notificados de sífilis chegou a 62,2 casos/100.000 habitantes. (15)

Na União Europeia, por sua vez, a incidência de sífilis adquirida foi de 8,5 casos/100.000 habitantes, com aumento de 34% em relação a 2021. (4)

No Brasil, o coeficiente de detecção de sífilis adquirida em 2022 foi de 99,2 casos/100.000 habitantes, representando acréscimo de 26,6% em relação ao ano anterior. Ademais, nesse mesmo ano o sexo masculino correspondeu a 61,3% do total de casos, com taxas de detecção de 234,5 e

142,5 casos/100.000 habitantes nas faixas etárias de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos, respectivamente. (13)

Ainda no Brasil, em 2022, a maior parte dos casos notificados concentrou-se no sexo masculino (60,7%) e nas faixas etárias de 20 a 29 anos (36,0%) e 30 a 39 anos (22,4%), com aumento de 2,6 vezes dos indivíduos da faixa etária de 13 a 19 anos, quando comparado a 2015. A escolaridade, por sua vez, apresentou maior proporção de pessoas que declararam ter ensino médio completo (36,3%), embora o preenchimento tenha sido ignorado ou ausente em 36,7% das notificações. Ainda, a raça/cor autodeclarada predominante foi de pardos e pretos, com 51,4% dos casos com esse campo preenchido. (13)

Alguns fatores podem estar contribuindo para o aumento da detecção de sífilis nas comunidades, representando desafios para prevenção e controle da epidemia. Dentre eles, o uso de drogas, injetáveis ou não, pode estar associado a comportamentos sexuais que propiciam maior risco às IST. Ainda, fatores socioeconômicos como pobreza, encarceramento, ausência de seguro de saúde, moradia instável, podem gerar fragilidades estruturais que aumentam a probabilidade de infecção. (16)

A literatura aponta também para outros possíveis fatores que tornam a epidemia da sífilis ressurgente, a saber: melhora do tratamento para HIV, propiciando uma falsa segurança para aumentar os contatos sexuais e parcerias sem proteção (compensação de risco); aumento do uso da internet para namoro; maior aceitabilidade social do comportamento homossexual; (especialmente HSH) e crescente população mundial com maior número de indivíduos mais jovens que tendem a ser sexualmente mais ativos. (4)

Enquanto fatores de vulnerabilidade social materna permeiam a sífilis congênita (escolaridade básica ou baixa, baixo nível socioeconômico, ser chefe de família, situação conjugal solteira, acesso tardio ao pré-natal), por aumentarem a probabilidade de não realização do exame de sífilis materna e de ter recém-nascidos com sífilis congênita (17), o país enfrenta essa epidemia atuando fortemente na eliminação da transmissão vertical da sífilis congênita por meio da certificação com selos de boas práticas, é importante

ampliar a detecção de casos de sífilis adquirida e tratar de forma adequada, a fim de reduzir a exposição de gestantes e, conseqüentemente, a transmissão vertical do Treponema. (13)

Portanto, mesmo que a sífilis materna e congênita estejam inseridas na agenda de políticas públicas, é um desafio enfrentá-las sem reprimir a epidemia da sífilis adquirida, com aumento exponencial do número de casos ao longo dos anos em todo o mundo.

Diante do exposto, convém estudar a sífilis adquirida inserida em um cenário contemporâneo, onde novos fatores podem permear a epidemia e modificar o curso dessa infecção nos próximos anos.

1.6A sífilis adquirida e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) para HIV

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) ao HIV foi lançada em 2012, e consiste no uso de antirretrovirais (ARVs) por via oral (em dose diária ou sob demanda) para reduzir o risco de infecção pelo vírus. (18) Utilizada em indivíduos com alta probabilidade de adquirir o HIV, incluindo HSH, casais HIV- sorodiscordantes e outros homens e mulheres de alto risco, pode reduzir significativamente o risco da infecção quando comparada com placebos (RR 0,38; IC 95% 0,23 a 0,63). (19)

No Brasil, a PrEP foi iniciada em 2017 e se insere como uma estratégia de prevenção disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), com o intuito de diminuir a transmissão do HIV e colaborar para o alcance das metas globais relacionadas ao fim da epidemia. Essa tecnologia consiste no uso de uma dose fixa combinada dos ARVs Fumarato de Tenofovir Desoproxila (TDF) 300 mg e entricitabina (FTC) 200 mg, na posologia de 1 (um) comprimido diário. (20)

Os critérios gerais de elegibilidade para indicação de PrEP no país consistem em: idade a partir de 15 anos; peso corporal igual ou superior a 35 kg; atividade sexual ativa; e risco aumentado de infecção pelo HIV, a

incluir na análise as práticas sexuais, o número de parceiros, o uso irregular de preservativos, entre outros fatores. (20)

No entanto, esse ganho na luta contra o HIV/aids trouxe à tona a necessidade de abordagem sobre as ISTs no contexto da PrEP, pois os indivíduos elegíveis para PrEP apresentam maior risco para a aquisição de outras IST. (20) Uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que a incidência pode chegar a 72,2 casos por 100 pessoas-ano de sífilis, gonorreia e clamídia em usuários da profilaxia. (21)

1.6.1 Aprendizado de máquina (do inglês, Machine Learning- ML) na predição da sífilis adquirida no contexto da PrEP

No que concerne à saúde, à medida que a tecnologia e as inovações avançam, há um enorme volume de dados a serem gerados no decorrer do cuidado dos indivíduos. Embora em todo o mundo haja uma quantidade sem precedentes de dados disponíveis, apenas uma pequena proporção é integrada, compreendida e analisada. (22)

Considerando a abrangência de dados de indivíduos provenientes de ambientes de saúde, da atenção primária até aos cuidados de alta complexidade e especializados, o uso de sistemas de ML na prática clínica pode apoiar as condutas de saúde em diversos contextos clínicos. (23) Essa reflexão, à luz da distribuição da PrEP em todo o país, traz consigo a potencialidade do uso dos dados para compreender a sífilis nesse cenário.

Aprendizado de máquina consiste em um processo semiautomático de recepção de dados, criação de modelos analíticos com base em uma estrutura para refinar e otimizar a precisão da previsão, identificando padrões e posteriormente aprendendo com experiências anteriores. (24)

O uso de ferramentas para previsão de risco de desfechos de interesse da saúde podem ser úteis para apoiar a tomada de decisão para profilaxias adicionais. (25) Embora a estatística tradicional seja amplamente utilizada na medicina pela facilidade de aplicação e entendimento, o

aprendizado de máquina tem a vantagem de considerar uma maior quantidade de potenciais preditores. É notável, assim, utilizar abordagens estatísticas tradicionais e o ML em sequência. (22)

Em um estudo que analisou uma série de modelos de aprendizado de máquina para prever o risco de IST e HIV, a partir de dados de indivíduos atendidos em uma clínica de saúde sexual, foi possível desenvolver uma ferramenta de previsão de risco com confiabilidade aceitável. (26) De forma distinta, uma pesquisa que também avaliou dados de registros de saúde eletrônicos não conseguiu identificar algoritmos eficientes para determinar reincidência de ISTs. (27)

Uma revisão sistemática que analisou métodos computacionais para melhorar aspectos relacionados à sífilis identificou abordagens computacionais com modelos algorítmicos de *Machine Learning* para vigilância, diagnóstico e avaliação de políticas de saúde. No entanto, não foram identificados estudos de predição da sífilis em usuários de PrEP.

1.7 Redes sociais informatizadas para encontros sexuais no cenário da sífilis adquirida

O comportamento sexual desempenha um papel importante na transmissão da sífilis, uma vez que a doença é mais comum entre pessoas com múltiplos parceiros, HSH e bissexuais. (4) Apesar de o mundo digital não ser um mecanismo direto de transmissão da sífilis adquirida, o meio social criado também pode influenciar normas de comportamento sexual que refletem no mundo real (28), devendo ser levado em consideração nessa dinâmica de transmissão.

Em um estudo realizado com indivíduos heterossexuais os aplicativos de namoro aumentaram a chance de praticar sexo grupal em 2,99 vezes (IC 95%: 1,36-6,58), quando comparados com aqueles que não usaram a ferramenta. (29) Ainda, outro estudo evidenciou uma relação entre

o anonimato nos encontros sexuais e o uso de aplicativos de redes geossociais. (1) Em controvérsia, uma pesquisa realizada na China não evidenciou diferença significativa de densidade de incidência de sífilis adquirida entre usuários de aplicativos (17,4, IC 95% 12,0-22,7 por 100 pessoas/ano) e não usuários (16,1, IC 95% 9,8-22,3 por 100 pessoas/ano). (30) Sob essa ótica, o uso dessas tecnologias necessita ser mais explorado no cenário da sífilis adquirida.

O uso de aplicativos, como o Tinder®, pode permitir aos usuários explorar opções sexuais com maior número de parceiros e experiências sexuais não vivenciadas no mundo offline. (31) Também podem ser citados aplicativos para encontros sexuais destinado a populações específicas, destacando-se o *Grinder*®, *Scruff*® e o *Hornet*®. Enquanto muitas vezes existe a vivência suprimida dos interesses homossexuais no meio público, as possibilidades se expandem através dos contatos anônimos nos espaços de socialização homoerótica no ciberespaço. (32)

Grupos já vulneráveis, como os HSH, podem ser ainda mais afetados pelas IST, visto ser alta a prevalência de sífilis e HIV nessas populações. (32-33) Ainda sobre a população HSH, uma pesquisa com jovens negros HSH encontrou alta proporção de uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais, sugerindo a necessidade de uma abordagem sobre a associação entre o uso desses aplicativos e os comportamentos sexuais que aumentam o risco de adquirir IST. (34) Em uma coorte com a mesma população supracitada, que investigou a relação da rede de amigos do *Facebook*® e a incidência de sífilis, percebeu-se que esses indivíduos selecionam amigos com perfis de amizade semelhantes ao status de sífilis e HIV, e que pessoas positivas para a sífilis podem se conectar a muitos indivíduos da rede, podendo criar um potencial superdisseminador. (28) No Brasil, não foram encontrados estudos mais recentes que explorem a temática.

1.8 Perguntas de pesquisa

A sífilis é uma doença que, apesar de ter sintomas às vezes pouco expressivos, possui disponibilidade para testagem nos três níveis de assistência à saúde e medicação de baixo custo. Entretanto, sua incidência continua a aumentar no contexto mundial. Desta forma, esta tese trata de questões que necessitam ser mais exploradas para tentar compreender o universo dessa epidemia.

Mediante a realidade citada, tem-se o seguinte questionamento: No cenário contemporâneo, como se configura a sífilis adquirida entre usuários de PrEP e, ainda, como é o uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida?

A partir dessa indagação inicial, surgem as seguintes perguntas de pesquisa:

- Qual o risco do usuário de PrEP de adquirir sífilis?
- Quais os fatores associados à sífilis adquirida no contexto da PrEP?
- Qual o melhor modelo de aprendizado de máquina para prever a sífilis adquirida durante o uso da PrEP?
- Em pessoas com sífilis adquirida, qual o cenário de uso das redes sociais para encontros sexuais?

2. JUSTIFICATIVA

Após ganhos e metas inacabadas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), foram criados os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) para a Agenda 2030. Para promover a saúde no seu sentido amplo de bem-estar físico, mental e social, essa agenda empenha-se com compromissos mundiais os quais visam à redução da mortalidade neonatal, infantil e materna, além de acelerar progressos na luta contra doenças transmissíveis. (35)

Para além das manifestações físicas, as infecções sexualmente transmissíveis, incluindo a sífilis, possuem implicações sociais e econômicas profundas, podendo resultar em graves problemas de saúde reprodutiva, estigma, discriminação e sofrimento psicológico. Todos esses agravos geram sobrecarga aos sistemas de saúde e afetam a qualidade de vida dos indivíduos. (36) Desta forma, explorar a sífilis adquirida e conhecer suas nuances no cenário contemporâneo apoiará ainda mais o entendimento e a busca de soluções de combate à epidemia da sífilis.

Em um estudo realizado no Mato Grosso do Sul, a seroprevalência da infecção por *T. pallidum* variou substancialmente entre diferentes grupos de alto risco, com alta prevalência em PVHIV (41,81%), pessoas com tuberculose (17,27%), além de prevalência menor em pessoas saudáveis (8,18%) e gestantes (10%). (37) Tal fato pode demonstrar disparidades entre as populações vulneráveis à sífilis, a considerar pessoas usuárias de Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) para HIV.

Ao passo que a PrEP veio para contribuir com a redução do HIV mundialmente, o baixo uso de preservativos em indivíduos usuários da profilaxia e outras “compensações de risco” trouxeram à tona o risco para outras ISTs. (38) Ainda assim, a população usuária de PrEP pode apresentar critérios de para uso da profilaxia que são condições de risco para a sífilis e outras IST, como parcerias sexuais anônimas, múltiplas

parcerias e uso irregular no uso do preservativo. (30) Desta forma, desafios adicionais devem ser conduzidos no intuito de reduzir a sífilis e alcançar as metas estabelecidas para a Agenda 2030.

Ademais, quando se trata de uso de aplicativos para encontros sexuais e sífilis, um estudo anterior apontou associação entre recursos online para encontrar parceiros sexuais com sífilis precoce, por meio de variável intermediária de múltiplas parcerias (Silva et al, 2016). Também, outro estudo com HSH evidenciou associação entre usar aplicativos para encontros sexuais e praticar sexo anal sem preservativo, além de ter maior número de parceiros e maior taxa de IST (gonorreia e clamídia). (33).

No entanto, a sífilis adquirida já está consolidada não apenas em HSH, mas também na população geral. Considerando que pessoas diagnosticadas com sífilis adquirida podem possuir comportamentos de risco sexuais, e o uso das redes sociais para encontros sexuais pode estar associado à transmissão dessa doença com pessoas até então fora do convívio social (33), destaca-se a importância de novos estudos sobre os fatores associados ao uso desses aplicativos por pessoas com sífilis adquirida.

Apesar das extensas pesquisas sobre PrEP e ISTs, há uma escassez de estudos que analisem a sífilis adquirida, sua recorrência entre os usuários de PrEP e os fatores associados à sua incidência. No Brasil, também não se conhecem esses fatores associados, e o uso de redes sociais para encontros sexuais ainda é pouco explorado no contexto da infecção pelo treponema. Não foram encontrados estudos brasileiros que abordassem o uso dos aplicativos nessa população. Essas descobertas podem fornecer evidências críticas para fortalecer as estratégias de combate à sífilis e ajudar a alcançar as metas estabelecidas pela OMS.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Compreender a sífilis adquirida entre usuários de PrEP e os seus fatores associados e explorar o uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida.

3.2 Objetivos específicos

- Conhecer a incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP;
- Analisar os fatores associados à sífilis adquirida em usuários da profilaxia;
- Identificar o melhor modelo de aprendizado de máquina para predição da sífilis adquirida em usuários de PrEP;
- Descrever o uso de aplicativos de redes sociais (apps) para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida .

4. MÉTODOS

Inicialmente, para o objetivo específico “Conhecer a incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP”, elaborou-se uma revisão sistemática de literatura científica com base nas recomendações metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (Prisma).

Por conseguinte, para os objetivos específicos “Conhecer a incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP do Brasil e seus fatores associados”, e “Identificar o melhor modelo de aprendizado de máquina para predição da sífilis adquirida em usuários de PrEP”, realizou-se uma coorte clínica dos usuários de PrEP do Brasil no período de 2018 a 2020, a partir de dados secundários compilados pelo Ministério da Saúde no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).

Por fim, para o objetivo específico “Descrever o uso de aplicativos de redes sociais (apps) para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida”, foi feito um estudo do tipo transversal em um serviço de testagem rápida e aconselhamento para infecções sexualmente transmissíveis em um serviço público localizado em Brasília, Distrito Federal, Brasil, entre 2020 e 2021.

O detalhamento dos materiais e métodos utilizados para responder aos objetivos consta na transcrição dos artigos realizados na íntegra no capítulo de “Resultados”. Esses artigos foram elaborados para responder às perguntas de pesquisa, conforme apontado, e submetidos para publicação visando à ampla divulgação dos achados.

4.1 Aspectos éticos

A busca de compreender a sífilis pela ciência é marcada por fatos lamentáveis na história, como o ocorrido em 1932, em Tuskegee, região

onde foi negado tratamento a 399 indivíduos com sífilis latente para conhecer a história natural da doença, mesmo com o conhecimento da eficácia da penicilina. Também, entre 1946 e 1948, na Guatemala, indivíduos foram infectados por sífilis propositadamente e alguns deles nunca receberam tratamento. (40)

Em uma realidade em que existe a preocupação quanto à integridade dos participantes em seus diferentes aspectos (proteção à saúde física e mental, incluindo a proteção aos dados), e um arcabouço documental e legal para fortalecer essa proteção, os segmentos deste estudo que envolveram seres humanos (dados primários e secundários) obedeceram aos preceitos da Declaração de Helsinque e à Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: 07448818.0.1001.5558).

5. RESULTADOS

Os artigos científicos a seguir foram elaborados para responder às perguntas desta tese e submetidos para publicação visando à ampla divulgação das evidências encontradas.

5.1 Primeiro artigo: Sífilis adquirida no contexto da profilaxia pré-exposição para HIV: uma revisão sistemática de literatura científica

Submetido à revista *Aids Reviews* (título em inglês: Acquired syphilis in the context of Pre-exposure Prophylaxis for hiv: a systematic review of the scientific literature).

SÍFILIS ADQUIRIDA NO CONTEXTO DA PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO PARA HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA

Nathália L. Pedrosa^{1,2*}, Patrícia M. Pinheiro³ and Wildo N. de Araújo^{1,4,5,6}

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

² Fundação Hemocentro de Brasília, Brasília, Brasil.

³ Hospital Universitário Walter Cantídio HUWC-Ebserh, Fortaleza, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁵ Faculdade de Ceilândia - UnB Ceilandia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁶ Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.

5.1.1 Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar o risco usuários de PrEP de adquirir sífilis, e quais são os possíveis fatores descritos e associados. Analisamos artigos que estudaram usuários de PrEP com o desfecho de sífilis adquirida. Os critérios de elegibilidade foram: estudos recuperados da *United States National Library of Medicine* (Pubmed), *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (Lilacs), bases de dados *Embase* e *Scopus*, publicados entre 2012 e 2023, em inglês, espanhol ou português. Realizamos a síntese descritiva e a análise de qualidade dos estudos selecionados utilizando a Escala NOS ou *Cochrane*. Também utilizamos modelos de efeitos randômicos para gerar estimativas agrupadas das taxas de sífilis antes e durante o acompanhamento da PrEP. Um total de 4.412 estudos foram encontrados e 35 foram selecionados, todos em inglês, e quase todos com qualidade alta ou satisfatória. A revisão encontrou uma taxa agrupada de sífilis de 6,0% antes da PrEP. Um resumo de três estudos estimou um aumento de 2,34 vezes no risco de aquisição de sífilis durante a PrEP, com uma taxa de incidência de 8,89 casos por 100 pessoas-ano. Esses achados exigem cautela devido à heterogeneidade dos estudos. Em comparação com indivíduos HIV positivos, os usuários de PrEP apresentam taxas potencialmente mais altas de sífilis, particularmente entre aqueles com idade entre 33 e 38 anos, e fatores como idade ≥ 35 anos, status de HSH, infecções sexualmente transmissíveis anteriores e duração mais longa da PrEP (a cada seis meses) estão associados. Pesquisas futuras devem investigar mais detalhadamente esses fatores relacionados à PrEP que contribuem para a detecção da sífilis durante as consultas de seguimento da profilaxia.

Palavras-Chave: Sífilis. Profilaxia Pré-Exposição. Revisão Sistemática. Saúde Pública.

5.1.2 Introdução

A Profilaxia Pré-Exposição oral (PrEP) é uma medida eficaz para prevenir a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), recomendada para pessoas com alto risco de transmissão, como homens que fazem sexo com homens (HSH) e trabalhadoras do sexo¹. No entanto, as pessoas que mais se beneficiariam da PrEP podem não usar preservativos com a frequência que deveriam, resultando em um risco aumentado de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs)².

O aumento do uso da PrEP tem sido associado ao aumento das taxas de infecções bacterianas sexualmente transmissíveis em vários contextos. Esse fenômeno gerou discussões sobre a compensação de risco, resultante do menor uso de preservativos entre os indivíduos que recebem PrEP³. Essa maior incidência de ISTs entre as pessoas que usam PrEP pode ser justificada por um efeito real de desinibição comportamental ou pelo aumento aparente na triagem das pessoas envolvidas no cuidado sexual preventivo⁴.

A sífilis é uma IST que pode ser transmitida de diferentes maneiras, sendo a mais comum através da relação sexual. Ela se manifesta em três fases distintas – primária, secundária e terciária – intercaladas com momentos de latência nos quais a doença se torna assintomática. No cenário atual, a sífilis tem ganhado visibilidade nos últimos anos como um grave problema de saúde pública, devido à nova tendência de alta taxa de disseminação da doença, especialmente em países subdesenvolvidos⁵.

Em uma coorte de 2019 de usuários de PrEP no Brasil, não houve variação significativa no número de parceiros sexuais durante o acompanhamento, mas houve uma redução significativa no uso de preservativos durante as relações sexuais ($p < 0,001$). Embora tenha havido um aumento não significativo na incidência de sífilis ($p = 0,080$), houve uma redução de 50% nas notificações de sinais e sintomas de infecções sexualmente transmissíveis⁶.

Diante desse cenário, e com o objetivo de preencher a lacuna de conhecimento sobre a sífilis adquirida em pessoas que usam PrEP, o objetivo deste estudo foi investigar o risco de adquirir sífilis entre usuários de PrEP e identificar os possíveis fatores descritos e associados.

5.1.3 Materiais e Métodos

5.1.3.1 Desenho

Esta pesquisa é uma revisão sistemática, que utiliza estudos primários como fonte de dados e busca responder a uma pergunta claramente formulada. Esta revisão avaliou a incidência de sífilis adquirida em pessoas que utilizam PrEP. Foram utilizadas as recomendações metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (Prisma). O protocolo de revisão foi submetido ao Prospero sob o número de registro CRD42022382890.

5.1.3.2 Pergunta Orientadora

A pergunta orientadora utilizada para responder ao objetivo do estudo foi formulada usando a estratégia Pi(e)cos: população, intervenção ou exposição, comparação, resultado e tipo de estudo. As perguntas orientadoras utilizadas foram: "Qual é o risco dos usuários de PrEP em adquirir sífilis? Qual a proporção da sífilis adquirida antes de iniciar a PrEP? Quais são os possíveis fatores descritos e associados? A descrição da estratégia Pi(e)cos é mostrada no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia Pi(e)cos da revisão sistemática

Acrônimo	Conceito	Descrição
P	População	População com mais de 16 anos
I (E)	Intervenção ou	PrEP

	exposição	
C	Comparação	Quando aplicável, pessoas elegíveis para PrEP, mas que não se beneficiaram da intervenção ou exposição de interesse.
O	Desfecho	Infecção por sífilis primária, secundária, latente ou terciária comprovada laboratorialmente.
S	Tipo de estudo	Estudos observacionais e experimentais longitudinais, os quais a população e o resultado descritos acima foram analisados.

5.1.3.3 Critérios para seleção dos estudos

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados após 2012 (início do uso de PrEP em todo o mundo); artigos que foram estudos observacionais descritivos, estudos analíticos e ensaios clínicos randomizados que preenchiam os seguintes critérios: a população estudada eram usuários de PrEP cujo desfecho foi a infecção por sífilis adquirida durante o acompanhamento da PrEP e que foram publicados em português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos estudos que atendiam aos seguintes critérios: séries de casos, estudos de caso, estudos realizados *in vitro*, estudos realizados em animais e resumos de conferências, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios; estudos com limitações metodológicas que impedem o cálculo da incidência de sífilis durante o uso de PrEP ou que não incluíam o resumo ou texto completo. Artigos indexados repetidamente em duas ou mais bases de dados foram considerados apenas uma vez. Além disso, artigos que analisaram a mesma coorte de indivíduos e durante

o mesmo período foram considerados apenas uma vez, e o mais completo em termos de dados foi selecionado.

5.1.3.4 Estratégia de busca e extração de dados

A busca inicial foi realizada em julho de 2021, e atualizada em maio de 2023. A fonte de dados compreendeu a produção científica indexada nas seguintes bases de dados: *United States National Library of Medicine* (Pubmed), disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>; *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (Lilacs), disponível em: <https://lilacs.bvsalud.org/en/>, *Embase* e *Scopus*, disponíveis em: <https://www.embase.com/landing?status=grey> e <https://www.scopus.com/standard/marketing.uri#basic>, respectivamente.

A estratégia de busca básica utilizada para obter os artigos foi: "*Pre Exposure Prophylaxis*" OR "*Pre Exposure Prophylaxis (PrEP)*" OR "*Pre-Exposure Prophylaxis*" OR "*Pre-Exposure Prophylaxi (PrEP)*" OR "*Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)*" OR "*Prophylaxi, Pre-Exposure*" OR "*Prophylaxi, Pre-Exposure (PrEP)*" OR "*Prophylaxis, Pre-Exposure*" OR "*Prophylaxis, Pre-Exposure (PrEP)*" AND "*Bejel*" OR "*Bejels*" OR "*Infection, Treponemal*" OR "*Infections, Treponemal*" OR "*Treponemal Infection*" OR "*Latent Stage Syphilis*" OR "*Syphilis, Latent Stage*" OR "*Syphilis*" AND NOT "*Syphilis, Congenital*". As adaptações foram realizadas para cada base de dados.

5.1.3.5 Seleção dos Estudos

Os estudos foram inicialmente selecionados pela avaliação dos títulos e resumos, utilizando a ferramenta *Rayyan*® (<https://www.rayyan.ai/>), realizada independentemente por dois pesquisadores, e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por um terceiro pesquisador, de acordo com um protocolo previamente definido. Os artigos considerados elegíveis tiveram seus textos avaliados na íntegra. Durante a leitura do texto completo

eles foram novamente submetidos aos mesmos critérios de elegibilidade, adicionando o critério de ter pelo menos o coeficiente de incidência de sífilis adquirida durante o período de uso da PrEP. Após a seleção final, a extração de dados começou.

5.1.3.6 Extração e Apresentação de Dados

Os dados extraídos por pesquisador dos estudos incluídos estavam relacionados às características da publicação (autor, ano de publicação, periódico), ao desenho do estudo (tipo de estudo, local de pesquisa, período de coleta de dados, população do estudo, número de pessoas acompanhadas, idade, modalidade de PrEP (diária ou sob demanda), intervalo de acompanhamento, testes diagnósticos), e os seus resultados relacionados à sífilis (incidência e recorrência de sífilis adquirida durante o acompanhamento), dados de sífilis antes da PrEP, possíveis fatores/subgrupos associados.

A metassíntese e a apresentação na forma de tabelas foram disponibilizadas em material suplementar (Apêndice 1) e baseadas em frequência para facilitar a interpretação dos dados.

5.1.3.7 Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência dos estudos experimentais e observacionais incluídos foi avaliada utilizando a escala de colaboração *Cochrane "Cochrane Risk of Bias Tool"* e a Escala de *Ottawa de Newcastle* (NOS) específica para coorte, respectivamente. Para a escala NOS, estudos que receberam 7 estrelas ou mais foram considerados de alta qualidade; entre 5-6 estrelas foram considerados de qualidade satisfatória; e aqueles com 4 estrelas ou menos foram considerados de baixa qualidade⁷.

5.1.3.8 Avaliação da heterogeneidade e síntese de dados

Quando os dados estavam disponíveis, sumarizamos a proporção de sífilis na linha de base, o risco relativo agrupado antes e depois da PrEP, e a incidência de infecção durante o acompanhamento da profilaxia, realizando uma meta-análise de estudos por meio de modelos de efeitos aleatórios. Nesta etapa, previamente excluimos ensaios clínicos e estudos observacionais de baixa qualidade. Também definimos o peso atribuído a cada estudo como sendo o inverso de sua variância, além de a estimativa do efeito ser calculada usando a transformação dupla arcoseno do tipo *Freeman-Tukey*.

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, calculamos a estatística I-quadrado (I^2), com valores de 75% a 100% indicando heterogeneidade considerável. Nesses casos, também realizamos análises de subgrupos para explorar possíveis razões para a heterogeneidade, estratificando por regiões dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e pela população do estudo (todos os usuários de PrEP *versus* HSH ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens) usando os mesmos métodos estatísticos.

Para cada achado apresentado, estimamos a taxa ou incidência agrupada, intervalo de confiança (IC) de 95%, I^2 e valor de p ($\leq 0,10$).

Nesta etapa, utilizamos o pacote “*meta*” no software R® 4.3.3.

5.1.3.9 Aspectos Éticos

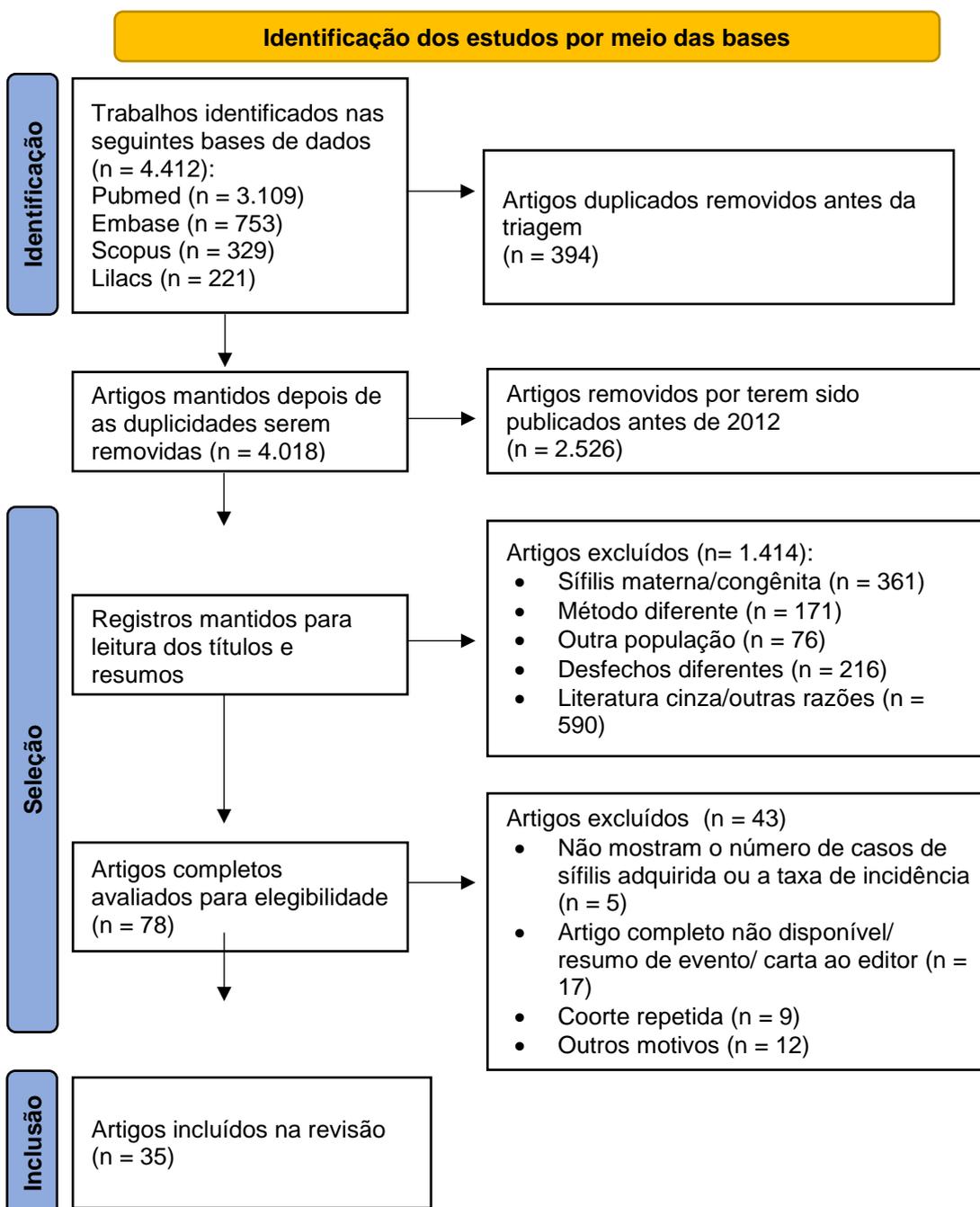
O estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa, pois foi baseado em dados de estudos científicos publicados em bases de dados eletrônicas de domínio público, utilizando apenas dados secundários que já haviam sido publicados.

5.1.4 Resultados

5.1.4.1 Resultados do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática

O processo de busca por artigos que respondessem à pergunta de pesquisa identificou 4.412 documentos, a maioria dos quais foi encontrada na base de dados do Pubmed. Após triagem pelos pesquisadores, 35 artigos foram selecionados para extração (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de prisma com fluxo de identificação dos estudos



5.1.4.2 Características das publicações incluídas

A caracterização das publicações pode ser encontrada na Tabela Suplementar 1. Todas as publicações estavam disponíveis em inglês e foram publicadas entre 2014 e 2022, com o maior número de publicações em 2022 (10 estudos), observando-se um aumento crescente ao longo do tempo dos estudos publicados sobre o tema. Além disso, a maioria das publicações (69,4%) encontrava-se em periódicos voltados para infecções sexualmente transmissíveis.

Com base na Escala NOS para estudos observacionais, 21 estudos apresentaram boa qualidade^{4,6,9,10,12-15,17,18,20,22-25,33-35,37,42,45} e 11 estudos apresentaram qualidade satisfatória^{8,11,16,21,36,38,39,41,43,44,46}. Os dois ensaios clínicos mostraram baixo risco de viés.^{19,32}

5.1.4.3 Características dos estudos

Para contextualizar os estudos selecionados, suas principais características foram extraídas (Suplemento - Quadro 2). Em relação ao desenho do estudo, quase todos foram estudos de coorte, com apenas dois ensaios clínicos. Vale ressaltar que a maioria dos estudos de coorte foram extraídos de ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da PrEP, chamados "PrEPX"⁸, "Be-Prep-ared" e "Amprep"⁹, "NZPrEP"¹⁰, entre outros. Além disso, o país mais comum de estudo foi os Estados Unidos, com mais estudos realizados em países desenvolvidos (Austrália, Canadá, França, Bélgica, Alemanha) do que em países em desenvolvimento.

As populações-alvo foram, na maioria das vezes, qualquer indivíduo que atendesse aos critérios nacionais para uso de PrEP. Alguns estudos, no entanto, delimitaram ainda mais seu escopo, como usuários de PrEP que eram HSH¹¹⁻¹⁶, ou homens ao nascer e indivíduos negros⁴. Apenas três estudos tinham grupos comparadores além dos usuários de PrEP, nomeadamente usuários de Profilaxia Pós-Exposição (PEP)¹², Pessoas Vivendo com HIV (PLHIV)¹⁷ e um grupo não PrEP¹³. O estudo de Iniesta et

al.,¹⁸ comparou usuários de PrEP de diferentes serviços de saúde (centro comunitário, hospital de referência para HIV, hospital de referência para IST e serviço ambulatorial de IST), e Van Dijck *et al.*,¹⁹ compararam grupos de intervenção com enxaguante bucal (enxaguante bucal - placebo - Grupo I e placebo/enxaguante bucal - Grupo II).

Os dados foram coletados através de visitas, consultas (presenciais ou via telemedicina) ou acessando bancos de dados de saúde. A modalidade de PrEP (dose diária ou sob demanda) foi relatada por 25 estudos que compõem a revisão, sendo a maioria usando doses diárias. O intervalo de acompanhamento predominante foi trimestral ou semestral. Além disso, o desfecho de sífilis durante o acompanhamento foi medido por testes laboratoriais, seguindo protocolos nacionais, utilizando testes sorológicos (RPR, VDRL, TTPA, TPHA), embora 17 estudos não tenham fornecido informações sobre o método utilizado. O número de pessoas acompanhadas nos estudos variou de 46 a 22.730 (Mediana = 429; intervalo interquartil - IQR = 150 - 1.343), sendo a faixa etária mais comum entre 30 e 40 anos (Tabela 3 - Suplemento).

5.1.4.4 Sífilis adquirida antes da PrEP

A presença de sífilis adquirida antes da profilaxia foi avaliada principalmente através dos resultados de testes sorológicos ou durante o acompanhamento anterior ao período (Suplemento - Tabela 3), embora não tenha sido possível identificar um padrão em relação à identificação da sífilis antes da PrEP. Além disso, 10 estudos não forneceram dados sobre a presença de sífilis antes do acompanhamento.

A proporção de sífilis antes do acompanhamento variou de 0,2 a 41,1%, sendo a faixa mais comum de 1% a 13% de sífilis nas coortes de linha de base. Foi possível resumir a proporção de sífilis antes da PrEP a partir de 14 estudos [proporção agrupada (IC 95%): 6,0% (3,0–9,0)], porém os mesmos eram consideravelmente heterogêneos ($I^2 = 99\%$, $p \leq 0,10$). A análise de subgrupos foi conduzida por ODS e população-alvo (Suplemento

- Tabela 4), nas quais nenhuma das duas explicou a possível heterogeneidade dos estudos.

A proporção de 41,1% foi possivelmente encontrada pelos critérios de elegibilidade do estudo de Van Dijck et al.¹⁹, que consistia em usuários de PrEP diagnosticados com uma IST nos últimos dois anos.

Três estudos compararam a incidência de sífilis antes e depois da PrEP (Tabela 1), entre os quais Beymer et al.,¹¹ identificaram um aumento do risco de infecção após a profilaxia. O Risco Relativo agrupado desses estudos foi de 2,34 (IC 95% = 1,42 - 3,87, I² = 0, valor de p = 0,59).

Tabela 1. Incidência de sífilis adquirida em usuários de PrEP

Estudo (número de participantes; país)	Antes da PrEP Número de casos e incidência (/100 pa)[‡]	Depois da PrEP Número de casos e incidência (/100 pa)	RR*	IC 95%[§]
Nguyen et al., 2018 ¹² (109; Canadá)	9 (8,26)	16 (14,68)	1,74**	0,64 - 3,40
Beymer et al., 2018 ¹¹ (275; Estados Unidos)	11 (11,94)**	29 (17,65)	2,97	1,23 - 7,18
Azarnoosh, Johansen, Martin-Iguacel, 2021 ²⁰ (46; Dinamarca)	1 (4,30)	5 (21,70)	5,00	0,58 - 42,80

[‡] por 100 pessoas-ano; * RR - Risco relativo; ** RRa - Risco relativo ajustado; [§] Intervalo de confiança 95%.

5.1.4.5 Sífilis adquirida durante a PrEP

A sífilis durante a PrEP foi verificada através das proporções e taxas de incidência extraídas dos estudos.

Também resumimos a incidência de sífilis por 100 pessoas-ano durante o acompanhamento da PrEP, resultando em uma incidência agrupada de 8 estudos [incidência agrupada (IC 95%): 8,89 (6,45 - 13,32) casos por 100 pessoas-ano], com heterogeneidade considerável ($I^2 = 92\%$, $p \leq 0,10$). A análise de subgrupos foi conduzida por ODS também (Suplemento - Tabela 5), com menor heterogeneidade em estudos realizados na Austrália ($I^2 = 69\%$) em comparação com estudos realizados na Europa ou na América do Norte ($I^2 = 94\%$). Quando foi realizada a análise de subgrupos pela população-alvo, identificamos menor heterogeneidade também em estudos realizados apenas com HSH ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens [incidência agrupada (IC 95%): 12,06 (8,40 - 15,71) casos por 100 pessoas-ano; $I^2 = 69\%$; $p = 0,02$].

O acompanhamento da sífilis também foi realizado por meio de comparação com grupos semelhantes (Tabela 2), como pessoas entrevistadas que tinham indicação para PEP¹², PVHIV¹³ e HSH com critérios de elegibilidade para PrEP, mas que não a utilizaram¹⁷. Nessa comparação foi identificado um risco aumentado quando comparado a pessoas com HIV. Nos outros grupos não expostos não houve evidência de risco adicional no contexto da PrEP. Devido à natureza distinta dos grupos comparadores, não foi viável resumir essa diferença de taxa.

Tabela 2. Incidência de sífilis adquirida durante o acompanhamento de usuários e não usuários de PrEP

Estudo (número de participantes; país)	Usuários de PrEP n (/100 pa)[‡]	Não usuários de PrEP n (/100 pa)	RRa*	IC 95%**
Nguyen <i>et al.</i> , 2018 ^{12#} (304; Canadá)	16 (14,68)	3 (3,49)	3,03	0,85-10,76
Montaño <i>et al.</i> , 2019 ^{13##} (1.095; Estados Unidos)	NI ^{&} (6,90)	NI (2,30)	2,90	1,50 - 5,60
Lemmet <i>et al.</i> , 2022 ^{17###} (10.265; França)	12,20%	12,50%	-	-

[‡] por 100 pessoas-ano; * RRa - Risco Relativo ajustado; ** Intervalo de confiança 95%; [&] Não informado.

Grupos comparadores: [#]Pessoas em uso de Profilaxia Pós-Exposição (PEP);^{##} Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV); ^{###} HSH elegíveis para PrEP.

A evolução das incidências de sífilis durante o período de acompanhamento da PrEP foi estimada por Volk *et al.*²¹, Schumacher *et al.*²², Freeborn, Portillo, Boyer e Santos²³, Laurent *et al.*,²⁴ e Barbosa *et al.*,⁶ (Tabela 3). Não houve evidências de aumento ou diminuição nas taxas ao longo do acompanhamento, embora houvesse heterogeneidade no intervalo de testagem (trimestral ou semestral). Quanto aos estudos com taxas periódicas, o estudo de Barbosa *et al.*,⁶ e Freeborn, Portillo, Boyer e Santos²³, ambos com avaliação trimestral, mostraram estimativas pontuais mais altas das taxas de detecção do que os outros estudos com acompanhamento sorológico semestral.

Tabela 3. Proporção de sífilis em usuários de PrEP por período de seguimento

Estudo (número de participantes; país)	Taxa de detecção de sífilis por mês de seguimento (%)
Volk <i>et al.</i> , 2015 ²¹ (657; Estados Unidos)	Mês 6 = 3,30 Mês 6 = 5,50
Schumacher <i>et al.</i> , 2020 ²² (290; Estados Unidos)	Mês 6 = 9,90 Mês 12 = 8,70
Freeborn, Portillo, Boyer e Santos, 2020 ²³ (81; Estados Unidos)	Mês 1 = 11 Mês 4 = 1 Mês 7 = 15 Mês 13 = 1
Laurent <i>et al.</i> , 2021 ²⁴ (598; África)	Mês 1 = 0,20 Mês 6 = 1
Barbosa <i>et al.</i> , 2022 ⁶ (219; Brasil)	Mês 4 = 14,00 Mês 7 = 15,60 Mês 10 = 21,40

Uma comparação de novos casos de sífilis adquirida também foi realizada por Iniesta *et al.*,¹⁸ entre os serviços de saúde onde os usuários de PrEP eram acompanhados. O mesmo estudo encontrou que, na linha de base, as pessoas elegíveis para PrEP tinham proporções mais baixas de sífilis em centros comunitários do que em outros serviços especializados em HIV ou IST. No entanto, ao longo do acompanhamento essa diferença não foi significativa.

Em relação à reinfecção por sífilis, o estudo de Lemmet *et al.*,¹⁷ mostrou que 17,1% dos usuários de PrEP acompanhados tiveram reinfecção,

com maior chance de ocorrer em pessoas mais velhas (razão de chances ajustada 1,31; intervalo de confiança de 95% 1,04-1,67) e em HSH (aOR 2,71; IC 95% 1,89-3,96).

Quanto à caracterização das pessoas diagnosticadas com sífilis enquanto tomavam PrEP, a idade média era de 33 anos, e 33,9% tinham histórico de infecção por sífilis¹⁶. No estudo de Lemmet et al.¹⁷, pessoas com sífilis tiveram a doença detectada com idade mediana de 38,5 anos, mas não houve diferença em relação a outros usuários de PrEP sem diagnóstico de sífilis. Em geral, comportamentos de risco foram amplamente avaliados em usuários de PrEP ou pessoas diagnosticadas com ISTs, não sendo possível especificar comportamentos em pessoas diagnosticadas com sífilis adquirida.

Finalmente, três estudos forneceram evidências sobre os possíveis fatores associados à sífilis adquirida no contexto da PrEP, como idade, gênero, orientação sexual, histórico de ISTs e tempo de uso do medicamento. As faixas etárias identificadas como de risco foram de 35-47 anos¹⁷ e 50-59 anos²⁵. Enquanto ser mulher foi considerado um fator protetor¹⁷, ser HSH apresentou uma chance de 6,60 (IC 95% 5,10-8,66) de contrair sífilis ao longo do acompanhamento, quando comparado a PVHIV. Além disso, de acordo com Schmidt *et al.*²⁵, ter um histórico prévio de ISTs nos 6 meses anteriores ao uso da PrEP ou um histórico desconhecido pode conferir uma chance de 3,32 (IC 95% 2,66-4,14) e 1,75 (IC 95% 1,29-2,39) de infecção por sífilis adquirida, respectivamente. Adicionalmente, o uso prolongado de PrEP também foi identificado como um fator associado à infecção por sífilis (RRa 1,08, $p < 0,0001$)⁸.

5.1.5 Discussão

Embora a sífilis seja uma doença antiga, o "fenômeno" da PrEP trouxe a necessidade de estudar essa relação, com várias publicações revelando, entre outros resultados, sífilis durante a profilaxia. No total, foram

encontradas 35 publicações, de 2012 a 2022, que forneceram informações relevantes sobre esse contexto. Os resultados desta revisão mostraram que antes de iniciar a PrEP, a proporção agrupada de sífilis foi de 6,0%. O resumo estimado de três estudos indicou que os usuários de PrEP podem ter um risco 2,34 vezes maior de adquirir sífilis durante o uso da PrEP. Por sua vez, a incidência agrupada de sífilis adquirida durante o uso da PrEP foi de 8,89 casos por 100 pessoas-ano. Esses valores, no entanto, devem ser interpretados com cautela devido à alta heterogeneidade dos estudos ($I^2 = 92\%$). Durante o uso da PrEP, as taxas podem variar entre os grupos acompanhados, em torno de 7 a 14 casos por 100 pessoas-ano, com um maior risco em indivíduos mais velhos, HSH, aqueles com histórico de ISTs nos seis meses anteriores à PrEP e com uma maior duração do uso da profilaxia (a cada seis meses); ser mulher, no entanto, mostrou-se um fator de proteção. Comparados a grupos similares, pessoas que tomam PrEP têm um risco maior de infecção por sífilis do que as PVHIV, e, ao longo do tempo, não houve diferença significativa entre as taxas. Os serviços de atenção primária podem ter uma menor prevalência de sífilis ativa na admissão à PrEP; no entanto, a incidência de pessoas usando a medicação ao longo do acompanhamento não varia entre centros comunitários e serviços especializados. Por sua vez, a reinfeção por sífilis pode ser observada em HSH e indivíduos mais velhos.

As incidências de sífilis extraídas dos estudos selecionados foram significativamente altas (incidência agrupada de 8,89 casos/100 pessoas-ano). A Organização Mundial da Saúde estima que, na população em geral, 7,5 milhões de pessoas entre 15 e 49 anos adquiriram sífilis em 2020. No entanto, as populações de HSH e gays são desproporcionalmente afetadas, com uma prevalência estimada de sífilis adquirida de 7,5% em homens gays e HSH, e 0,5% em homens na comunidade em geral.²⁶ Essa população notavelmente vulnerável precisa ser considerada pelos países em suas respostas à eliminação da sífilis, convergindo com os objetivos estabelecidos na Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável.²⁷

Pessoas que usam PrEP, principalmente HSH, podem ter uma frequência aumentada de relações sexuais sem o uso de preservativos; portanto, elas devem ser testadas para sífilis a cada três meses devido ao alto risco de infecção. Com relação à prevenção da sífilis, embora a doxiciclina tenha se mostrado eficaz em alguns estudos, não foi possível prever o risco de longo prazo de resistência das bactérias de IST às tetraciclinas. Portanto, a PrEP combinada com outras medidas de prevenção, como o uso regular de preservativos, ainda é a melhor medida para prevenir a sífilis e outras ISTs.²⁸

Em um dos estudos avaliados, os indivíduos recebendo PrEP em centros comunitários apresentaram taxas mais baixas do que aqueles em serviços especializados de HIV/IST, embora essa disparidade não tenha permanecido significativa ao longo do acompanhamento. No entanto, deve-se observar que as tendências nas taxas de sífilis adquirida podem ser grandemente afetadas pela qualidade da atenção primária, como cobertura do território, disponibilidade de testes rápidos, distribuição de preservativos, disponibilidade e aplicação de penicilina na atenção primária.²⁹

Embora poucos estudos tenham comparado as taxas de sífilis com outros grupos que não utilizam profilaxia, um estudo encontrou uma taxa de sífilis significativamente mais alta em usuários de PrEP em comparação com PVHIV, e nenhuma diferença quando comparada a HSH ou usuários de PEP similares. Em um estudo de HSH e mulheres transexuais, uma proporção maior de sífilis foi encontrada em PVHIV (29,1% vs. 5,3%, para indivíduos HIV positivos e negativos, respectivamente, $p = 0,002$).³⁰ Portanto, os critérios de elegibilidade para PrEP podem revelar aspectos importantes que devem ser melhor analisados no contexto da transmissão de IST e HIV, como o número de parceiros sexuais, o uso de preservativos e o uso recreativo de drogas.

Nos estudos, ser um homem que faz sexo com homens (HSH) foi identificado como uma orientação sexual com maior vulnerabilidade a sífilis durante o uso da PrEP. HSH, mesmo quando considerados de baixo risco para o HIV, podem apresentar taxas de sífilis semelhantes a grupos de alto

risco, atingindo 12,5 casos/100 pessoas-ano para ISTs; no entanto, ao contrário de nossos achados no contexto da PrEP, a taxa de sífilis estava associada à idade mais jovem.³¹

Há limitações neste estudo. Em primeiro lugar, os resultados da literatura cinzenta não foram incluídos porque não foi possível extrair informações relevantes ou não houve dados suficientes para avaliar a qualidade da pesquisa, e a representatividade dos estudos incluídos pode ter sido reduzida. Segundo, o método de medição das taxas de sífilis variou entre os estudos, especialmente na avaliação da sífilis antes do início da PrEP. Portanto, as estimativas agrupadas devem ser vistas com cautela, e estudos melhores devem ser realizados com o objetivo de avaliar o papel da profilaxia na incidência de sífilis. Mesmo com as limitações consideradas, este estudo fornece informações importantes e incorpora conhecimentos sobre a sífilis adquirida no contexto da PrEP, destacando a necessidade de explorar o assunto com vistas a protocolos de prevenção de ISTs mais assertivos.

5.1.6 Conclusão

Esta revisão nos permite concluir que as taxas de sífilis adquirida na população que utiliza PrEP podem ser bastante elevadas, com variações ao longo do acompanhamento, principalmente em HSH, no grupo etário de 33 a 38 anos. No entanto, dado o desafio de estabelecer uma análise comparativa entre a incidência de sífilis antes e depois da PrEP, são necessários estudos adicionais para explorar este tópico e avaliar o impacto da profilaxia na magnitude da infecção. A presença significativa de recorrência de sífilis no acompanhamento pode revelar a necessidade de uma abordagem de prevenção da sífilis em subgrupos específicos de usuários de PrEP, com o objetivo de reduzir as taxas de sífilis nessa população.

Além disso, existem fatores no contexto da PrEP, como idade, orientação sexual, histórico de ISTs e tempo de uso da profilaxia, que podem representar um risco adicional de sífilis adquirida; embora numerosos

estudos tenham relatado a taxa de sífilis durante a PrEP, é apropriado que outras variáveis, como variáveis socioeconômicas e comportamentais, sejam melhor exploradas em estudos futuros. Nesse sentido, também é recomendado direcionar a oferta de PrEP para a atenção primária como uma estratégia para alcançar as populações mais vulneráveis.

Referências

1. Moussa AB, Belhiba O, Sodqi M, Hajouji FZ, Salah NEI, Sakhri N, et al. PrEPare_Morocco a successful community-based PrEP delivery demonstration program for men who have sex with men and female sex workers in Morocco. *AIDS Care* [Internet]. 2023 Oct 5 [cited 2023 Oct 13]; 36(4):508-516. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37795685/>
2. Kim C, Zhao V, Mello MB, Baggaley R, Johnson CC, Spielman E, et al. Determining the screening frequency for sexually transmitted infections for people who use HIV pre-exposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Oct 1];129:181-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971223000073>
3. Cannon C, Celum C. Sexually transmitted infection incidence in men who have sex with men using HIV pre-exposure prophylaxis in Australia. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 Oct 13];22(8):1103-5. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00284-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00284-5/abstract)
4. Hightow-Weidman LB, Magnus M, Beauchamp G, Hurt CB, Shoptaw S, Emel L, et al. Incidence and Correlates of Sexually Transmitted Infections Among Black Men Who Have Sex With Men Participating in the HIV Prevention Trials Network 073 Preexposure Prophylaxis Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 19;69(9):1597-1604.
5. Assunção TBO, Veras NVR, Guerra Neto CLB, Guerra ARO, Silva RP, Oliveira FAS, et al. Situational analysis of syphilis cases taking place between 2015 and 2021 in the state of Rio Grande do Norte - Brazil. *DST - J bras Doenças Sex Transm*. 2023;35:e23351221.
6. Barbosa AKP, Monteiro P, Montenegro D, Batista JDL, Montarroyos UR. HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in a Brazilian Clinical Setting: Adherence, Adverse Events, Sexual Behavior, and Sexually Transmitted Infections. *Arch Sex Behav* [Internet]. 2022 Jan 17 [cited 2023 Oct 15];51(5):2603-11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10508-021-02112-7>
7. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. Fuchs FD, editor. *PLoS One*. 2016 Apr 25;11(1):e0147601.

8. Traeger MW, Murphy D, Ryan KE, Asselin J, Cornelisse VJ, Wilkinson AL, et al. Latent Class Analysis of Sexual Behaviours and Attitudes to Sexually Transmitted Infections Among Gay and Bisexual Men Using PrEP. *AIDS Behav* [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Apr 10];26(6):1808-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782934/>
9. Jongen VW, Reyniers T, Ypma ZM, Loeff MFS, Davidovich U, Zimmermann HM, et al. Choosing event- driven and daily HIV pre- exposure prophylaxis – data from two European PrEP demonstration projects among men who have sex with men. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Oct 20];24(8):e25768. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382345/>
10. Saxton PJW, Azariah S, Cavadino A, Forster RF, Jenkins R, Werder SF, et al. Adherence, Sexual Behavior and Sexually Transmitted Infections in a New Zealand Prospective PrEP Cohort: 12 Months Follow-up and Ethnic Disparities. *AIDS Behav* [Internet]. 2022 Feb 15 [cited 2023 Oct 20];26(8):2723-37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167038/>
11. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, Dierst-Davies R, Shover CL, Landovitz RJ, et al. Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2023 Oct 20];94(6):457-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482844/>
12. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS (London, England)* [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2023 Oct 20];32(4):523-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865505/?report=reader#>
13. Montañó MA, Dombrowski JC, Dasgupta S, Golden MR, Manhart LE, Barbee LA, et al. Differences in STI Risk Comparing PrEP Users and Propensity Score-Matched Historical Controls in a Clinic Setting. *AIDS (London, England)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Nov 5];33(11):1773-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8890685/#:~:text=PrEP%20users%20had%20an%20approximately>
14. McManus H, Grulich AE, Amin J, Selvey C, Vickers T, Bavinton B, et al. Comparison of Trends in Rates of Sexually Transmitted Infections Before vs After Initiation of HIV Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2022 Nov 5];3(12):e2030806. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758809/>
15. Van Praet JT, Steyaert S, Vandecasteele S, Van Den Bergh B, Mahieu H, De Buyser S, et al. *Mycoplasma genitalium* acquisition and macrolide resistance after initiation of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Mar 18];96(6):396-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896737/>
16. Peel J, Chow EPF, Denham I, Schmidt T, Buchanan A, Fairley CK, et al. Clinical Presentation of Incident Syphilis Among Men Who Have Sex with Men Taking HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Melbourne, Australia. *Clin*

- Infect Dis [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Mar 18];73(4):e934–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522575/>
17. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, Huleux T, Duvivier C, Laroche H, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: a retrospective review in the French Dat’AIDS cohort. PLoS One [Internet]. 2022 May 19 [cited 2024 Mar 18];17(5):e0268670. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268670>
 18. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, García Deltoro M, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. PLoS One. 2021 Feb 8;16(2):e0246129.
 19. Van Dijck C, Tsoumanis A, Rotsaert A, Vuylsteke B, Bossche DV, Paeleman E, et al. Antibacterial mouthwash to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis (PReGo): a randomised, placebo-controlled, crossover trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Mar 18];21(5):657-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676596/>
 20. Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of Sexually Transmitted Infections After Initiating HIV Pre-Exposure Prophylaxis Among MSM in Southern Denmark. Am J Mens Health. 2021 May 26;15(3):15579883211018917.
 21. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. Clin Infect Dis. 2015 Nov 15;61(10):1601-3.
 22. Schumacher C, Wu L, Chandran A, Fields E, Price A, Greenbaum A, et al. Sexually Transmitted Infection Screening Among Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men Prescribed Pre-exposure Prophylaxis in Baltimore City, Maryland. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2024 Mar 18];71(10):2637-44. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/10/2637/5639750?login=true>
 23. Freeborn K, Portillo C, Boyer CB, Santos GM. Misclassification of Sexual Health Risks in a Self-Identified Low Risk Cohort of Men who have Sex with Men (MSM) Enrolled in a Community Based PrEP Program. AIDS care. 2020 Feb 1;32(2):230-7.
 24. Laurent C, Keita BD, I Yaya, Le Guicher G, Sagaon-Teyssier L, Agboyibor MK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in west Africa: a multicountry demonstration study. Lancet HIV [Internet]. 2021 Jul [cited 2024 Mar 18];8(7):e420-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048794/>
 25. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Frieb M, et al. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. Infection [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2024 Mar 18];51(3):665-678. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168098/>
 26. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2024 Mar

- 18]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis.
27. Almeida MCD, Cordeiro AMR, Cunha-Oliveira A, Barros DMS, Santos DGSM, Lima TS, et al. Syphilis response policies and their assessments: A scoping review. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Sep 16 [cited 2024 Mar 18];10:1002245. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36187663/>
 28. Janier M, Unemo M, Dupin N, Típlica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 Mar 18];35(3):574-88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16946>
 29. Santos MMD, Rosendo TMSS, Lopes AKB, Roncalli AG, Lima KC. Weaknesses in primary health care favor the growth of acquired syphilis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2024 Mar 18];15(2):e0009085. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009085>
 30. Luz I, Vinhaes E, Cruz I, Travassos AG, Luz E, Martins Netto E, et al. High Prevalence of Anal Sexually Transmitted Infections among Men Who Have Sex with Men and Transgender Women Attending a Clinic for Prevention of Anal Cancer in Salvador, Brazil. *Pathogens* [Internet]. 2023 Oct 30 [cited 2024 Mar 18];12(11):1297. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38003762/>
 31. Szetela B, Łapiński Ł, Giniewicz K. Very High Incidence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Treponema pallidum among Low-Risk MSM in an Outpatient Clinic in Wrocław, Poland in 2019-2020. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Jan 31 [cited 2024 Mar 18];20(3):2582. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36767946/>
 32. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu A, McMahan V, Guanira JV, et al. Syphilis Predicts HIV Incidence Among Men and Transgender Women Who Have Sex With Men in a Preexposure Prophylaxis Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jun;59(7):1020-6.
 33. Liu A, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern. Med.* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Nov 19];176(1):75-84. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2470593>
 34. Spinelli MA, Scott HM, Vittinghoff E, Liu AY, Morehead-Gee A, Gonzalez R, et al. Provider Adherence to Pre-exposure Prophylaxis Monitoring Guidelines in a Large Primary Care Network. *Open Forum Infect Dis*. 2018 May 4;5(6):ofy099.
 35. Hevey MA, Walsh JL, Petroll AE. PrEP Continuation, HIV and STI Testing Rates, and Delivery of Preventive Care in a Clinic-Based Cohort. *AIDS Educ Prev*. 2018 Oct;30(5):393-405.
 36. Phanuphak N, Sungsing T, Jantarapakde J, Pengnonyang S, Trachunthong D, Mingkwanrungruang P, et al. Princess PrEP program: the first key population-led model to deliver pre-exposure prophylaxis to key populations by key populations in Thailand. *Sex Health*. 2018 Nov;15(6):542-55.
 37. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually

- Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1380-90.
38. Hoth AB, Shafer C, Dillon DB, Mayer R, Walton G, Ohi ME. Iowa TelePrEP: A Public-Health-Partnered Telehealth Model for Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Delivery in a Rural State. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2019 May 31 [cited 2023 Jun 3];46(8):507-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295217/>
 39. Morgat M, Bouiller K, Vuilleminot JB, Puget L, Marty-Quinet S, Leblanc T, et al. Number, type and cost of microbiological tests during HIV Pre-Exposure Prophylaxis: The experience of a French hospital. *Infect Dis Now* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2024 Mar 18];51(4):357-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096202/>
 40. Kiefer EM, Ross KS, Santos AC, Barney MR, McCormick TJ, Chow DC, et al. Incident Cases of Sexually Transmitted Infections among Users of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention in Honolulu, Hawai'i. *Hawaii J Health Soc Welf* [Internet]. 2021 Jul [cited 2024 Mar 18];80(7):148-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34278321/>
 41. Chemtob D, Weil C, Attal JH, Hawila E, Sadeh EN. HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) purchase patterns and STI occurrence among Israeli men: a cohort analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2024 Mar 18];16(11):e0259168-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793473/>
 42. Zeggagh J, Bauer R, Delaugerre C, Carette D, Fressard L, Charreau I et al. Incidence and risk factors for recurrent sexually transmitted infections among men who have sex with men on HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. *AIDS* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Mar 18];36(8):1129-34. Available from: <https://hal.science/hal-03678990/>
 43. Tabatabavakili S, Aleyadeh W, Cerrocchi O, Janssen HLA, Hansen BE, Bogoch II, et al. Incidence of Hepatitis C Virus Infections Among Users of Human Immunodeficiency Virus Pre-exposure Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Mar 18];20(3):674-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737225/>
 44. Traeger MW, Guy R, Asselin J, Patel P, Carter A, Wright EJ et al. Real-world trends in incidence of bacterial sexually transmissible infections among gay and bisexual men using HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Australia following nationwide PrEP implementation: an analysis of sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Aug [cited 2024 Mar 18];22(8):1231-41. Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/real-world-trends-in-incidence-of-bacterial-sexually-transmissibl>
 45. Candler E, Khan MN, Gratrix J, Plitt S, Stadnyk M, Smyczek P et al. Retrospective audit of a convenience cohort of individuals on HIV pre-exposure prophylaxis in Alberta, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* [Internet]. 2022 Nov 29 [cited 2024 Mar 18];7(4):350-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10312220/>
 46. Hechter RC, Bruxvoort KJ, Zhou H, Towner WJ, Contreras R, Schumacher CM et al. Sexually Transmitted Infections Among Men and Transgender

Women Using HIV Pre-exposure Prophylaxis in a Large Integrated Health System-A Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 18];91(1):1-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499561/>

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

5.2 Segundo artigo: Incidência e fatores associados à sífilis adquirida em usuários de profilaxia pré-exposição ao HIV

Submetido à revista *Plos One* (Título em inglês: *Incidence and risk factors associated with acquired syphilis in users of HIV pre-exposure prophylaxis*).

INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS ADQUIRIDA EM USUÁRIOS DE PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO HIV

Nathália Lima Pedrosa¹, Patrícia Matias Pinheiro², Fernando Wagner Brito Hortêncio Filho³, Wildo Navegantes de Araujo^{1,4,5#a}

¹ Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

² Hospital Universitário Walter Cantídio HUWC-Ebserh, Fortaleza, Brasil.

³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília, Brasília, Brasil.

⁴ Faculdade de Ceilândia - UnB Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁵ Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.

5.2.1 Resumo

Antecedentes: A sífilis adquirida continua a afetar milhões de pessoas em todo o mundo. É fundamental estudá-la no contexto da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) para atingir as metas estabelecidas na Agenda 2030, uma vez que a literatura sugere um aumento nos comportamentos de risco para infecções sexualmente transmissíveis. Este estudo teve como objetivo investigar a incidência e os fatores associados à sífilis adquirida entre os usuários de PrEP.

Materiais e métodos: Essa coorte retrospectiva incluiu dados sobre usuários de PrEP de todo o Brasil, de 2018 a 2020, recuperados do sistema nacional de logística de antirretrovirais (Siclom). Calculamos a proporção de sífilis antes da PrEP, a incidência durante o acompanhamento do usuário, as reinfecções e seus possíveis fatores associados. Realizamos análises descritivas, bivariadas e multivariadas, estimando o risco relativo bruto, o Odds Ratio ajustado (aOR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

Resultados: A maioria dos 34.000 indivíduos que iniciaram a PrEP era do sexo masculino (89,0%), branca (53,7%), se autoidentificou como homem (85,2%), homossexual, gay ou lésbica (72,2%) e tinha 12 anos ou mais de escolaridade (67,8%). Destes, 8,3% tiveram sífilis nos seis meses anteriores ao início da PrEP e 4% a tiveram nos primeiros 30 dias de uso da profilaxia. Identificamos uma taxa de perda de acompanhamento de 41,7%, embora a perda e a coorte compartilhassem características semelhantes. A proporção de testes de sífilis perdidos foi alta: 33,4% nos 30 dias e 38,8% no período de acompanhamento. Nos 19.820 indivíduos efetivamente monitorados, a incidência de sífilis adquirida foi de 19,1 casos por 100 pessoas-ano, e 1,9% dos usuários foram reinfetados. A taxa de testes de sífilis perdidos no acompanhamento de 30 dias foi de 33,4%, e o período total de testes de acompanhamento foi de 38,8%. A análise multivariada identificou o gênero feminino (aOR 0,3; IC95% 0,2-0,5), ser branco ou negro (aOR 0,9; IC95% 0,7-0,9 e aOR 0,7; IC95% 0,7-0,99, respectivamente) como fatores de

proteção para a sífilis. Ser homossexual, gay, lésbica (aOR 2,7; IC95% 2,0-3,7) ou ter um histórico de sífilis nos seis meses anteriores à PrEP (aOR 2,2; IC95% 1,9-2,5) foram fatores de risco para sífilis durante o uso da PrEP. Os comportamentos relacionados ao risco de sífilis incluíram aceitar algo em troca de sexo (aOR 1,6; IC95% 1,3-1,9), uso irregular de preservativo (uso em menos da metade das sessões de relações sexuais; aOR 1,7; IC95% 1,53-2,1) e uso de drogas recreativas (poppers; aOR 1,5; IC95% 1,53-2,1).

Conclusões: A sífilis no contexto da PrEP tem altas taxas e está associada a fatores sociodemográficos e comportamentais. Recomendamos estudos adicionais que visem à prevenção nessa população para reduzir esses números.

Palavras-Chave: Sífilis. HIV. PrEP; Coorte. Brasil.

5.2.2 Introdução

Embora a sífilis adquirida tenha sido reconhecida desde o século 15, ela continua a representar um desafio contemporâneo, afetando milhões de pessoas, com uma estimativa anual de 7,1 milhões (3,8-10,3 milhões) de novas infecções entre 2016 e 2020 em todo o mundo [1-3].

A sífilis é causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*. Ela pode resultar em agravos à saúde e sintomas genitais, inclusive complicações durante a gravidez, infertilidade, aumento do risco de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e impactos psicológicos se não for tratada adequadamente. A incidência é significativamente maior em homens que fazem sexo com homens (HSH) e em pessoas que vivem com o HIV. O tratamento adequado envolve o estadiamento da doença, o tratamento com penicilina benzatina para o indivíduo e seus parceiros, a triagem em populações de risco e a notificação às autoridades de saúde para apoiar o controle e a prevenção [2-5].

Em resposta a esse problema duradouro de saúde pública, a sífilis foi incorporada aos objetivos de desenvolvimento sustentável da Agenda 2030, lançada pela Organização das Nações Unidas (ONU), e às diretrizes

estratégicas para a eliminação de infecções sexualmente transmissíveis da Organização Mundial da Saúde (OMS), que visam reduzir a incidência de infecções por *T. pallidum* em 90% [1].

Além desse cenário, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) surgiu como uma estratégia crucial na luta contra o HIV. Lançada em 2012 e amplamente disseminada em todo o mundo, a PrEP comprovadamente eficaz envolve o uso de antirretrovirais orais (ARVs) (em doses diárias ou sob demanda) para reduzir o risco de infecção pelo vírus [6]. Embora a PrEP tenha reduzido o HIV em todo o mundo, o baixo uso de preservativos por indivíduos que usam a profilaxia e outras "compensações de risco" [7] pode representar desafios adicionais na redução da sífilis e no cumprimento das metas estabelecidas para a Agenda 2030.

Apesar da ampla pesquisa sobre PrEP e DSTs, há uma escassez de estudos que analisam a sífilis adquirida, sua recorrência entre usuários de PrEP e os fatores associados à sua incidência. Essas descobertas poderiam fornecer evidências essenciais para fortalecer as estratégias de combate à sífilis e ajudar a atingir as metas estabelecidas pela OMS. Portanto, este estudo teve como objetivo analisar a incidência de sífilis adquirida na população de usuários de PrEP e identificar os fatores associados a essa incidência.

5.2.3 Materiais e Métodos

5.2.3.1 Desenho

Essa coorte retrospectiva empregou dados longitudinais secundários do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) do Ministério da Saúde do Brasil, adotado em todo o país para gerenciar a distribuição de medicamentos antirretrovirais. Esse sistema mantém registros de usuários de ARV, tanto para tratamento quanto para profilaxia, juntamente com informações clínicas e laboratoriais sobre o acompanhamento desses usuários [8].

Os bancos de dados extraídos do Siclom, contendo informações de consultas padronizadas com usuários de PrEP, foram fornecidos pelo Ministério da Saúde depois que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: 07448818.0.1001.5558). Os dados do estudo estavam disponíveis por meio da Plataforma Integrada de Acesso a Reclamações e Informações (www.falabr.cgu.gov.br) sob o protocolo 25072.000802/2021-30. Os dados foram anonimizados por meio da remoção de nomes, números de registro, datas de nascimento, nome da mãe, número de telefone, endereços e identificação do serviço de saúde antes de serem disponibilizados aos pesquisadores e substituídos por códigos numéricos não rastreáveis para cada participante do estudo, a fim de garantir a confidencialidade das informações e a proteção dos usuários de PrEP.

Durante o período em que o banco de dados estava disponível (2018-2020), no Brasil, as diretrizes padronizaram o atendimento aos usuários de PrEP, recomendando uma consulta inicial para coletar dados sociodemográficos e comportamentais de risco e proceder à investigação clínica e laboratorial para HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), utilizando formulários específicos (S1 Informações de apoio). Após o primeiro retorno em 30 dias, os usuários de PrEP devem ser acompanhados a cada três meses para exames clínico e laboratorial [9]. Durante o período do estudo, o Sistema Único de Saúde realizou consultas de avaliação e acompanhamento, exames laboratoriais e dispensação de medicamentos antirretrovirais para PrEP sem custo para o usuário [10].

Foi compilado um banco de dados para cada formulário usado entre 2018 e 2020. O processo de qualificação do banco de dados de usuários de PrEP e de relacionamento entre os bancos está descrito nas informações de suporte S2. Isso permitiu acompanhar a trajetória do usuário de PrEP desde a admissão até a última consulta de acompanhamento disponível (informações de suporte S2).

5.2.3.2 População do estudo

Considerando a população-alvo do estudo como usuários de PrEP, selecionamos indivíduos que atendiam aos critérios de elegibilidade da política nacional em vigor na época [9] para profilaxia no Brasil, atendidos entre janeiro de 2018 e dezembro de 2020, e que tiveram pelo menos uma consulta de acompanhamento. Posteriormente, os usuários para os quais não foi possível obter informações de formulários subsequentes foram excluídos por meio de uma relação determinística entre os diferentes bancos de dados criados a partir dos registros derivados dos formulários preenchidos (S2 Informações de suporte).

No Brasil, os critérios de elegibilidade da PrEP incluem pessoas sexualmente ativas com risco aumentado de contrair o HIV, como práticas sexuais com penetração sem o uso de preservativos, múltiplos parceiros sexuais casuais, parcerias sexuais diversas e frequentes, histórico de ISTs, busca repetida de Profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP), relações sexuais em troca de dinheiro ou bens materiais e *chemsex* (prática sexual sob o efeito de drogas psicoativas).

Embora não sejam critérios exclusivos da política nacional em vigor na época, casais sorodiscordantes e populações primárias (*gays*, homens que fazem sexo com homens (HSH), transgêneros e profissionais do sexo) devem ter preferência no fornecimento de PrEP pelo Sistema Único de Saúde (SUS) [9].

5.2.3.3 Medidas

Os dados coletados consistiram em características sociodemográficas (genitália no nascimento, etnia/cor da pele autorreferida, identidade de gênero, orientação sexual, idade e anos de escolaridade), características comportamentais nos últimos três meses (sexo em troca de dinheiro/bens, frequência de uso de preservativo, consumo de álcool, uso de drogas injetáveis e outras drogas psicoativas, número e tipo de parceiros sexuais) e características de saúde (histórico de DSTs nos últimos seis

meses e sífilis ativa durante o acompanhamento). A etnia/cor da pele autorreferida é usada de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Arbitramos as informações referentes à última consulta para dados comportamentais de acompanhamento.

No Brasil, o diagnóstico da sífilis é orientado pela avaliação clínica e por testes diretos (quando há sintomas) ou imunológicos (independentemente de sintomas). Com relação a estes últimos, que são mais comuns nos serviços de rotina, as diretrizes recomendam iniciar a investigação com um teste treponêmico (preferencialmente um teste rápido) seguido de um teste não treponêmico (VDRL ou RPR) quando o primeiro teste for positivo [9]. O histórico de sífilis adquirida foi avaliado nos seis meses anteriores à primeira consulta por meio do relatório de diagnóstico ou da triagem sorológica de sífilis na admissão.

Nessa coorte, a duração do acompanhamento dos usuários de PrEP foi calculada como o tempo decorrido entre a data da primeira consulta e a data da última consulta de acompanhamento, independentemente da adesão. Além disso, os usuários que não compareceram a pelo menos uma consulta de acompanhamento foram considerados perdas na coorte e comparados com aqueles que fizeram o acompanhamento em relação à escolaridade, etnia/cor da pele e orientação sexual para verificar se havia diferenças entre os grupos.

A incidência de sífilis adquirida durante o uso da PrEP foi medida pelo número de eventos de "sífilis ativa" identificados pelos profissionais de saúde após três meses de uso da profilaxia, obtidos a partir dos dados do formulário de monitoramento, seguindo o método descrito por Ong [12]. O resultado também poderia ser observado em mais de uma ocasião durante o acompanhamento do usuário, e esse evento foi definido como um resultado de reinfecção por sífilis durante o acompanhamento da PrEP e calculado como outro evento incidente. Assim, pudemos medir a proporção de usuários que adquiriram sífilis pelo menos duas vezes ou mais durante a PrEP.

5.2.3.4 Estatísticas

Apresentamos as variáveis contínuas (idade e número de parceiros sexuais) usando medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil), e as variáveis categóricas foram descritas usando medidas de frequência absoluta e relativa em cada categoria. O tempo do indivíduo na coorte foi calculado como a diferença entre a data de registro no sistema (quando a PrEP começou) e a data da última consulta registrada no sistema. O período de acompanhamento do usuário e a incidência de sífilis foram calculados por 100 pessoas-ano.

As variáveis sociodemográficas e comportamentais foram comparadas entre indivíduos diagnosticados com sífilis e aqueles que não foram diagnosticados durante o acompanhamento. Posteriormente, a associação bivariada entre o resultado e as covariáveis foi verificada usando o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, e o teste de Wilcoxon para variáveis numéricas, considerando a diferença estatisticamente significativa se $p < 0,05$. Além disso, calculamos o Risco Relativo (RR) e o Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) para avaliar os possíveis fatores associados à infecção por sífilis durante o uso da PrEP.

Em seguida, realizamos uma análise de regressão logística usando o método *backward-stepwise* para controlar os fatores de confusão. Nessa regressão consideramos a sífilis ativa durante a PrEP (sim ou não) como a variável dependente e as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde sexual cuja análise bivariada mostrou um valor de $p < 0,2$ como variáveis independentes. Avaliamos a multicolinearidade usando os Fatores de Inflação de Variância (VIF) e identificamos o melhor modelo usando o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o pseudo R^2 . Considerando o baixo risco do resultado neste estudo, estimamos o Risco Relativo ajustado pela razão de chances ajustada (aOR) e seus Intervalos de Confiança (IC 95%) para avaliar o efeito das covariáveis ajustadas no resultado.

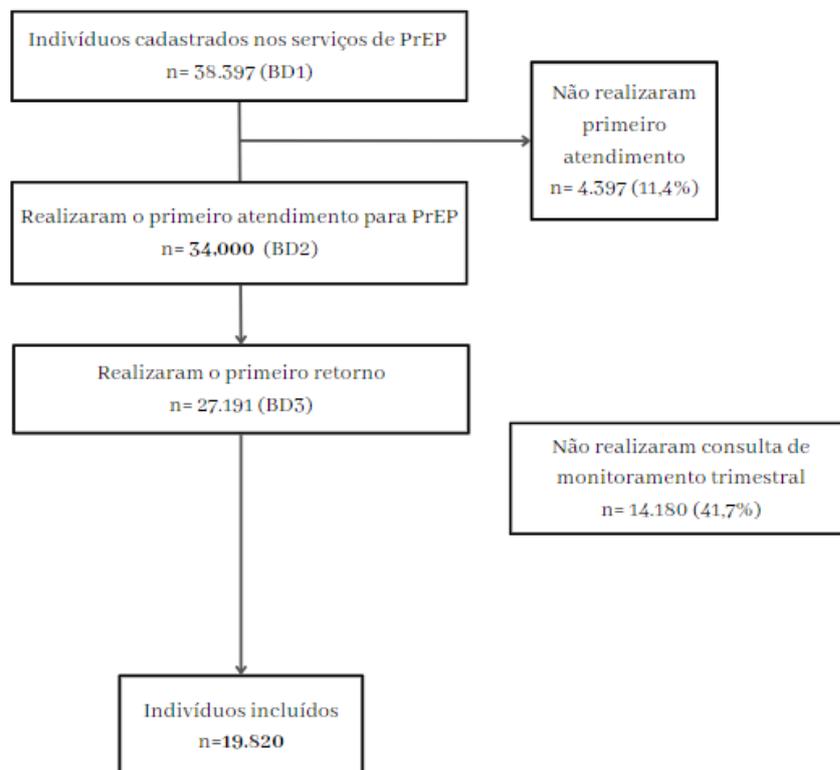
As análises acima foram realizadas pelo software R® 4.3.3 usando as bibliotecas *tidyverse*, *janitor*, *stringr*, *rio*, *here*, *purrr*, *gtsummary*, *broom*,

lmtest, *parameters*, *see*, *readxl* e *plyr*, com o código fornecido como material suplementar (S2 Support information). As perdas ou dados omissos foram excluídos das análises.

5.2.4 Resultados

Após o relacionamento dos bancos de dados dos formulários das consultas de PrEP, obtivemos 34.000 registros de pessoas que iniciaram o uso da PrEP e 19.820 usuários que efetivamente realizaram o acompanhamento e fizeram parte da coorte. (Figura 1).

Figura 1. Fluxo da coorte de usuários de PrEP para HIV no Brasil (2018 – 2020).



A população de base dessa coorte reflete os usuários de PrEP no Brasil entre 2018 e 2020, conforme caracterizado na Tabela 1. A maioria dos usuários de PrEP é do sexo masculino (89,0%), de etnia branca (53,7%), identifica-se como masculino (85,2%), é composta por homossexuais, gays ou lésbicas (72,2%), e possui 12 anos ou mais de estudo (67,8%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas dos usuários de PrEP¹ para HIV no Brasil (2018 – 2020)

Variáveis (n)	n (%)
Sexo no Nascimento (34.000)	
Masculino	30,208 (89.0)
Feminino	3,771 (11.0)
Hermafrodita	21 (<0.1)
Raça/cor da pele autorreferida (33.990)	
Branco	18,252 (53.7)
Pardo	10,945 (32.2)
Preto	4,290 (12,6)
Amarelo	359 (1.0)
Indígena	144 (0.4)
Identidade de gênero (34.000)	
Homem	28,956 (85.2)
Homem transgênero	103 (0.3)
Mulher	3,970 (12)
Mulher transgênero	790 (2.3)
Travesti	181 (0.5)
Orientação sexual (34.000)	
Bissexual	3,351 (9.9)
Heterossexual	6,092 (17.9)
HSH, gay ou lésbica	24,557 (72.2)
Sexo ao nascer <i>versus</i> orientação sexual (33,979)	
HSH ³ ou gay	24,466 (72.0)

Homem bissexual	3,096 (9.1)
Homem heterossexual	2,646 (7.8)
Mulher que faz sexo com outras mulheres	83 (0.2)
Mulher bissexual	250 (0.7)
Mulher heterossexual	3,438 (9.8)
Nível de escolaridade² (33.991)	
1 a 3 anos escolares	193 (0.6)
4 a 7 anos escolares	1,616 (4.8)
8 a 11 anos escolares	9,071 (26.7)
12 anos de escolaridade ou mais	23,040 (67.8)
Nenhum, nenhuma educação formal	71 (0.2)

PrEP = Profilaxia Pré-Exposição; ²Nível de escolaridade: anos completos de escolaridade; ³ HSH = Homens que fazem sexo com outros homens.

No total, 19.820 pessoas foram efetivamente acompanhadas, ou seja, tiveram uma consulta inicial e pelo menos uma consulta de monitoramento trimestral, totalizando uma mediana de acompanhamento de sete meses com uma mediana de acompanhamento de sete meses (intervalo interquartil – IQR 7-20 meses). Observamos uma proporção de perda de seguimento de 41,7% entre aqueles que iniciaram a PrEP. De forma semelhante à coorte inicial, a maioria era composta por homens (86%), HSH, gays ou lésbicas (67%), de etnia branca (51%) e com 12 anos de escolaridade ou mais (61%), com $p < 0,001$.

A Tabela 2 apresenta um panorama da sífilis adquirida entre os usuários de PrEP. Durante a consulta inicial, 8,3% dos indivíduos relataram histórico de sífilis adquirida, e 4,0% dos que retornaram para acompanhamento após 30 dias foram diagnosticados com sífilis ativa.

Tabela 2. Caracterização da sífilis adquirida antes e durante o seguimento em usuários de PrEP para HIV, Brasil, 2018-2020

Variáveis	n (%)
Sífilis em até 6 meses anteriores à consulta inicial de PrEP¹ (34.000*)	2.806 (8,3)
Sífilis ativa no retorno após 30 dias da consulta inicial (19.440**)	
Sim	775 (4,0)
Não	12.174 (62,6)
Não realizado/indisponível	6.491 (33,4)
Sífilis ativa durante HIV PrEP (19.820**)	
Sim	1.962 (9,8)
Não	17.858 (90,1)
Sífilis ativa por consulta de seguimento (79.753***)	
Sim	2.525 (3,2)
Não	46.222 (58,0)
Não realizado/indisponível	30.949 (38,8)
Número de episódios de sífilis ativa por usuário (19.820**)	
0	17.858 (90,1)
1	1.590 (8)
2	290 (1,5)
3	65 (0,3)
4	15 (<0,1)
5	2 (<0,1)

*População de base do estudo; ** População da coorte; *** Total de consultas de seguimento realizadas.¹ PrEP = Pre Exposure Prophylaxis.

Nesta coorte, 1.962 indivíduos (9,8%) receberam pelo menos um diagnóstico de sífilis ativa durante o acompanhamento, e 2% dos usuários apresentaram reincidência da infecção, ou seja, mais de um episódio de sífilis durante o seguimento. Ao todo, foram registrados 2.525 diagnósticos de sífilis ativa, resultando em uma incidência de 19,1 casos de sífilis adquirida por 100 pessoas-ano (IC 95% 18,4 - 19,9). Observou-se uma alta proporção de falta de testagem para sífilis no retorno de 30 dias (33,4%) e no total de consultas de acompanhamento (38,8%).

Para analisar os fatores de risco associados à sífilis adquirida, realizamos a comparação de características individuais e comportamentais entre as pessoas com pelo menos um diagnóstico de sífilis adquirida durante o acompanhamento e os usuários de PrEP que não receberam esse diagnóstico no período (ver Tabela 3).

Tabela 3. Características dos usuários de PrEP e fatores associados à sífilis durante o seguimento, Brasil, 2018-2020.

Variável (n)	Episódio de sífilis durante a PrEP		RR*	IC 95%	p value ***	ORa [#]	IC 95% ^{##}	p value ***
	Sim n (%) (n = 1.962)	Não n (%) (n = 17.858)						
Idade (19.811)	32 ± 8 (31)**	33 ± 9 (31)**			0,366			<0,001
Sexo ao nascer (19.810)								
Homem	1.934 (98,6)	16.113(90,3)	1			1		
Mulher	27 (1,4)	1.736 (9,7)	0,15	0,1-0,2	<0,001	0,3	0,2-0,5	<0,001
Orientação Sexual (19.820)								
Heterossexual	76 (3,9)	2.813 (15,7)	1			1		
Homossexual / Gay / Lésbica	1.722 (87,8)	13.373(74,9)	4,3	3,4-5,4	<0,001	2,7	2,0-3,7	<0,001
Bissexual	164 (8,3)	1.672 (9,4)	3,4	2,6-4,4	<0,001	1,9	1,4-2,7	<0,001
Identidade de gênero (19.820)								
Cisgênero	1.889 (96,3)	17.423(97,6)	1					
Transgênero	60 (3,0)	355 (2,0)	1,5	1,2-1,8	<0,001			

Travestis	13 (0,7)	80 (0,4)	1,4	0,9-2,4	0,174			
Raça/cor autorreferida (19.816)								
Parda	650 (33,1)	5.436 (30,4)	1			1		
	1.043 (53,2)	9.964 (55,8)	0,9	0,8-	0,02	0,8	0,7-0,9	<0,001
Branca				0,98				
Preto	234 (11,9)	2.192 (12,3)	0,9	0,8-1,1	0,18	0,8	0,7-0,99	0,04
Amarelo	25 (1,3)	199 (1,1)	1,04	0,8-1,5	0,83	1,0	0,6-1,5	0,97
Indígena	9 (0,4)	64 (0,3)	1,15	0,5-2,1	0,67	1,2	0,6-2,4	0,56
Anos de estudo (19.817)								
De 8 a 11 anos	419 (21,0)	4.171 (23,4)	1			1		
Nenhum/ Sem educação formal	1 (<0,1)	24 (0,1)	0,4	0,1-3,0	0,374			
De 1 a 3 anos	6 (0,3)	77 (0,2)	0,8	0,4-1,7	0,550			
De 4 a 7 anos	46 (2,3)	669 (3,7)	0,7	0,5-0,9	0,017			
De 12 e mais anos	1.490 (76,0)	12.914(72,3)	1,1	1,0-1,6	0,017			
Aceitou algo em troca de sexo nos últimos 6 meses (19.819)								

Sim	252 (13,0)	1.484 (8,3)	1,5	1,3-1,7	<0,001	1,6	1,3-1,9	<0,001
Não	1.710 (87,0)	16.373(91,7)	1			1		
Histórico de sífilis nos 6 meses anteriores à PrEP (19.820)								
Sim	318 (16,2)	1.275 (7,1)	2,2	2,0-2,5	<0,001	2,2	1,9-2,5	<0,001
Não /Desconhecido	1.644 (83,8)	16.583(92,9)	1		1			
Uso do preservativo nos últimos 3 meses[‡] (18.824)								
Nenhuma vez	408 (21,5)	4.240 (25,0)	1,3	1,1-1,5	<0,001	1,2	1,1-1,5	0,01
Menos da metade das vezes	397 (20,9)	2.453 (14,5)	2,1	1,8-2,4	<0,001	1,7	1,5-2,0	<0,001
Metade das vezes	281 (14,8)	1.830 (10,8)	2,0	1,7-2,3	<0,001	1,7	1,5-2,1	<0,001
Mais da metade das vezes	489 (25,7)	3.895 (23,0)	1,7	1,4-1,9	<0,001	1,4	1,2-1,6	<0,001
Todas as vezes	324 (17,0)	4.507 (26,7)	1			1		
Parceiros sexuais nos últimos 3 meses[‡]								
Homens	18 ± 230 (4)	8 ± 36 (2)			<0,001			<0,001
Mulheres	0,11±1,36(0)	0,20 ± 2,45(0)			<0,001			0,29

Mulheres trans	0±0,05(0)	0,01±0,25 (0)			0,058			0,19
Homens trans	0,01±0,13(0)	0,01±0,43(0)			0,006			
Travestis	0,01±0,35(0)	0,01± 0,54(0)			0,944			
Uso de álcool^{‡§}								
(18.979)								
Sim	912 (47,0)	7.367 (43,0)	6,7	6,3-7,0	<0,001			
Não	1.009 (53,0)	9.691 (57,0)	1					
Uso de drogas								
injetáveis* (18.954)								
Sim	11 (0,6)	72 (0,4)	1,3	0,7-2,3	0,348			
Não	1.913 (99,4)	16.958(99,6)	1					
Uso de outras drogas								
psicoativas								
Poppers	120 (6,1)	425 (2,4)	2,5	2,1-2,9	<0,001	1,5	1,2-1,9	<0,001
Cocaína	210 (11,0)	905 (5,1)	2,1	1,8-2,4	<0,001	1,5	1,2-1,7	<0,001
Crack	1 (<0,1)	26 (0,1)	0,4	0,1-2,8	0,597			
Maconha	425 (22,0)	2.716 (15,0)	1,5	1,4-1,7	<0,001	1,2	1,01-1,3	0,03
Club drugs (MDMA, GHB, ketamine, roffies,	216 (11,0)	1.237 (6,9)	1,7	1,5-1,9	<0,001			

methamphetamine, LSD)

Estimulantes de ereção	220 (11,0)	1.126 (6,3)	1,8	1,6-2,1	<0,001	1,1	0,96-1,3	0,14
Solventes	22 (1,1)	101 (0,6)	2,0	1,4-3,0	<0,001			

* RR: Risco Relativo** Média ± Desvio padrão (Mediana); ***Teste de qui-quadrado;

¥ Dados da última consulta de acompanhamento § 5 doses ou mais em um período de duas horas; % Teste exato de Fischer.# ORa: Odds Ratio ajustado## IC95%: Intervalo de Confiança 95%.

Akaike Information Criterion (AIC) = 11,367; pseudoR² = 0,157.

Na análise bivariada foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas seguintes variáveis: sexo ao nascer, orientação sexual, identidade de gênero (transgêneros), raça/cor, anos de estudo (4 a 7 anos e 12 anos ou mais), ter aceitado algo em troca de sexo, história de sífilis prévia nos últimos 6 meses, frequência do uso de preservativo nos últimos 3 meses, número de parceiros sexuais nos últimos 3 meses, abuso de álcool e outras drogas psicoativas nos últimos 3 meses.

Na análise multivariada (ver Tabela 3), não foi identificada multicolinearidade com base no VIF (ver Tabela S1), e após identificar o modelo mais parcimonioso, as variáveis independentemente associadas à incidência de sífilis na coorte foram: idade, sexo ao nascer, raça/cor autorreferida, ter aceitado algo em troca de sexo, história de sífilis prévia nos últimos 6 meses, frequência do uso de preservativos nos últimos 3 meses, número de parceiros sexuais nos últimos 3 meses (homens, mulheres e transexuais) e uso de poppers, cocaína, maconha e estimulantes de ereção.

Em relação ao risco de sífilis adquirida durante o uso da PrEP, ser mulher é um fator de proteção (ORa 0,3; IC 95% 0,2-0,5). Pessoas brancas e pretas apresentam 80% menos risco de ter sífilis em comparação com pessoas pardas (IC 95% 0,7-0,9 e 0,7-0,99, respectivamente). Homossexuais, gays e lésbicas têm 2,7 (IC 95% 2,0-3,7) vezes mais risco de ter sífilis em comparação com heterossexuais. Além disso, indivíduos com histórico de sífilis nos 6 meses anteriores à PrEP têm 2,2 vezes (IC 95% 1,9-2,5) mais risco de adquirir sífilis durante o acompanhamento.

Em relação aos comportamentos relatados na última consulta de acompanhamento, pessoas que aceitam algo em troca de sexo têm 1,6 vezes (IC 95% 1,3-1,9) mais risco de ter sífilis em comparação com indivíduos que não têm essa prática. O uso irregular do preservativo aumenta o risco em pelo menos 1,2 vezes em comparação com aqueles que usam preservativo em todas as relações. O uso de drogas recreativas como *poppers* (ORa 1,5; IC 95% 1,2-1,9), cocaína (ORa 1,5; IC 95% 1,2-1,7) e maconha (ORa 1,2; IC 95% 1,01-1,3) também está associado a um maior risco de sífilis durante o uso da PrEP. Também observou-se diferença entre

os grupos relacionados à idade e ao número de parceiros sexuais do sexo masculino.

5.2.5 Discussão

Nossos resultados estimaram uma prevalência de 8,3% de sífilis nos seis meses anteriores ao início da PrEP. Estudos recentes de usuários de PrEP em outros países revelaram taxas de 10,1% (IC 95% 7,6-13,1%) no Canadá [13], 3,63% (IC 95% 2,93-4,44%) na Alemanha [14], e 25,8% na França [15]. No entanto, é essencial ter cautela ao comparar esses estudos, pois a abordagem para analisar o histórico de sífilis antes da PrEP pode variar (entrevista, histórico de exames laboratoriais e registros médicos), e influenciar diretamente as estimativas de prevalência encontradas.

O acompanhamento de usuários de PrEP no Brasil revelou uma incidência de 19,1 casos de sífilis adquirida por 100 pessoas-ano (IC 95% 18,4-19,9). Essa incidência pode ser considerada relativamente alta em relação aos resultados de outras coortes de usuários de PrEP na Austrália (9,4 (9,0-9,8) /100 PA) [16], no Canadá (1,94 (0,73-5,12) /100 PA) [13] e nos Estados Unidos (7,8 (7,1-8,4) /100 PA) [17], mas semelhante aos achados na Dinamarca (21,7 /100 PA) [18] e na Espanha (15,99 (11,94-21,41) /100PA) [19]. Essas disparidades regionais precisam ser melhor investigadas e podem refletir vulnerabilidades decorrentes da resposta local das políticas públicas no combate à sífilis e do perfil dos usuários de PrEP em cada país.

Enquanto nossos achados apresentaram 1,9% de reinfecção, Lemmet et al., [15] mostraram 17,1% dos usuários de PrEP acompanhados na França com reinfecção, principalmente em pessoas mais velhas (aOR 1,31; IC 95% 1,04-1,67) e HSH (aOR 2,71; IC 95% 1,89-3,96). Entretanto, a reinfecção por sífilis no contexto da PrEP é pouco explorada nos estudos. Portanto, recomendamos explorar os fatores associados à reinfecção por sífilis em outros estudos. Nossa baixa taxa pode ser explicada pelo baixo

nível de teste detectado durante as consultas de acompanhamento, talvez devido a menos encaminhamentos para a atenção primária.

Em relação aos fatores associados à sífilis na PrEP, o estudo de Lemmet et al. [15] corrobora nossos achados, pois mostra que o gênero feminino pode ser um fator de proteção. Em contraste, as pessoas com sífilis em PrEP podem ter 6,6 mais chances (IC 95% 5,10-8,66) de serem homens que fazem sexo com homens. Nossos achados também mostraram que o gênero feminino é um fator de proteção, e ser HSH, gay ou lésbica e a idade são fatores de risco. Um estudo realizado por Peel et al., [20] na Austrália mostrou que os usuários de PrEP diagnosticados com sífilis tinham uma média de 33 anos e que, como em nossos achados, há evidências de que o histórico de sífilis é um fator de risco relevante [14, 15].

Em relação aos comportamentos associados à infecção por sífilis durante a PrEP, nosso estudo encontrou uma associação significativa entre o uso de drogas recreativas e a sífilis adquirida durante a PrEP, particularmente para *poppers*, maconha, cocaína e estimulantes de ereção. Um estudo identificou que as drogas sexuais e o *chemsex* têm uma associação significativa com o número de parceiros, a busca de parceiros na Internet e o baixo uso de preservativos com parceiros casuais [21]. Esses achados podem corroborar uma maior vulnerabilidade com o uso dessas substâncias. Hetcher et al., [17] enfatizam que a relação entre o uso dessas substâncias e as ISTs precisa ser examinada mais diretamente a fim de compreender os mecanismos que promovem a vulnerabilidade dos indivíduos quando eles estão usando essas substâncias. De fato, a compreensão de como essas fragilidades operam no processo saúde-doença da sífilis pode facilitar o gerenciamento durante a PrEP para prevenir essa infecção e outras ISTs.

Embora a maior proporção de usuários de PrEP seja branca (53,7%), essa categoria da variável etnia/cor da pele tem um risco 80% menor de infecção por sífilis do que as pessoas pardas. Na população brasileira, a maioria das pessoas se autodeclara parda (45,3%) ou branca (43,5%) [22], e isso pode ser investigado em estudos futuros à luz do acesso desigual à

PrEP no Brasil, onde o acesso equitativo por lei aos recursos de saúde por meio da política de descentralização da saúde do Sistema Único de Saúde tem desafios significativos, considerando que ele oferece um sistema universal a mais de 180 milhões de habitantes. A distribuição desigual dos recursos de saúde é uma realidade persistente em vários contextos e é uma questão complexa [23]. Entretanto, a possível distribuição desigual da PrEP ocorreria no Brasil e entre os americanos [24].

Além disso, observamos um número significativo de consultas de acompanhamento sem testes ou com testes indisponíveis. A pandemia de COVID-19, que teve início em 2020, pode ter impactado a qualidade do atendimento envolvendo testes sorológicos [25], uma vez que a prestação de serviços durante esse período foi afetada negativamente, com serviços ambulatoriais de saúde sexual e reprodutiva adotando modelos de atendimento que evitavam consultas presenciais e hospitais com consultas reduzidas para diminuir o número de pessoas em ambientes hospitalares. Além disso, as pessoas da comunidade de lésbicas, gays, bissexuais, transgêneros, queer, intersexuais e agêneros (LGBTQIA+), uma população primária para a PrEP, podem enfrentar barreiras nos serviços de saúde devido a erros de gênero, estigma e atitudes que podem gerar experiências ruins para elas, interferindo em seus cuidados com a saúde [26]. Questões sociais e de serviços individuais, como melhorar a conveniência do teste por meio do autoteste e oferecer um serviço que permita aos homens se sentirem confortáveis e seguros para acessar, devem ser consideradas pelos serviços de saúde para tornar o teste de DST mais acessível aos HSH [27]. O teste sorológico para sífilis e outras DSTs é uma tecnologia relativamente simples e de baixo custo para o atendimento de usuários de PrEP. Ele deve ser priorizado no contexto de insumos para serviços de saúde primários.

Abordagens diferenciadas para a sífilis devem ser consideradas para esse subgrupo específico de usuários de PreP. Inicialmente, não pudemos observar nesta pesquisa brasileira uma abordagem de comunicação com os parceiros sexuais para testagem e tratamento a fim de interromper a cadeia

de transmissão da sífilis. No entanto, há recomendações em vigor nesse país e em outros lugares do mundo [9, 28]. Além disso, o uso de aplicativos de mídia social para encontros sexuais pode favorecer o anonimato e o aumento do número de parceiros [29]. No entanto, essa variável pode não ser abordada durante as consultas de acompanhamento, pois não está incluída no formulário de guia para consultas de monitoramento. Portanto, recomendamos que novas abordagens dentro da PrEP sejam exploradas para reduzir as ISTs.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, a proporção de perdas na coorte foi alta (41%). No entanto, as características individuais dos que perderam o acompanhamento foram proporcionalmente semelhantes às dos que continuaram (HSH, brancos e com alto nível de escolaridade). Em segundo lugar, as variáveis comportamentais durante o acompanhamento foram extraídas apenas da última visita, o que pode não ter captado as mudanças durante o uso da PrEP e a possível influência dessas mudanças na infecção pelo *Treponema pallidum*. Recomendamos estudos que analisem o comportamento dos usuários de PrEP ao longo do tempo. Em terceiro lugar, alguns dados não foram registrados na última visita, o que pode introduzir um viés de informação. Além disso, uma proporção significativa de testes não foi realizada nas consultas, o que pode subestimar a densidade real de incidência da sífilis adquirida. Por fim, como os dados foram obtidos por meio de entrevistas conduzidas por profissionais de saúde, pode ter havido inibição nas respostas e subestimação de comportamentos devido à conveniência social. Dado o nível de escolaridade dos usuários, devemos considerar o uso de questionários autoadministrados para reduzir esse viés.

Essas limitações ressaltam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados e destacam áreas para pesquisas futuras com o objetivo de melhorar a compreensão dos fatores associados à sífilis em usuários de PrEP e melhorar a qualidade dos dados coletados durante o acompanhamento desses indivíduos. Apesar das limitações, nosso estudo fornece evidências substanciais para a compreensão da sífilis durante a

profilaxia do HIV. Além das altas taxas de sífilis adquirida, os achados relacionados aos fatores associados podem contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas específicas voltadas para a saúde de homens homossexuais, aqueles com histórico de sífilis, alto número de parceiros sexuais e usuários de drogas recreativas, reduzindo as taxas de transmissão da sífilis e atingindo as metas globais da Agenda 2030.

Devemos ressaltar que a alta incidência de sífilis entre os usuários de PrEP não deve ser vista como uma desvantagem dessa forma de profilaxia, o que poderia levar a comportamentos de risco compensatórios. É necessário reforçar, nesta população específica, a adesão a outras medidas de prevenção às ISTs e, adicionalmente, explorar recursos tecnológicos para identificar de forma precoce indivíduos em maior vulnerabilidade à sífilis, inclusive antes de iniciar a PrEP. Essa situação exige estudos adicionais além dos dados secundários para explorar outros fatores associados. Assim, a detecção de sífilis e outras ISTs deve ser parte integrante do gerenciamento desses usuários durante o acompanhamento, e a PrEP é uma política essencial para reduzir as taxas de IST.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Sem financiamento.

Referências

1. Almeida MCD, Cordeiro AMR, Cunha-Oliveira A, Barros DMS, Santos DGSM, Lima TS, et al. Syphilis response policies and their assessments: A scoping review. *Front Public Health*. 2022;16(10):1002245. doi: 10.3389/fpubh.2022.1002245.
2. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations (Sífilis sexualmente adquirida: aspectos históricos, microbiologia, epidemiologia e manifestações clínicas). *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.073. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986477.

3. Tudor ME, Al Aboud AM, Leslie SW, Gossman W. Syphilis [Atualizado em 30 de abril de 2024]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Citado em 31 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534780/>
4. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Diagnóstico laboratorial, gerenciamento e prevenção. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):17-28. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.074. PMID: 30986474.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Sexually Transmitted Infections 2024 [Citado em 29 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/sexually-transmitted-infections>
6. Lazarus G, Wangsaputra VK, Christianto, Louisa M, Soetikno V, Hamers RL. Safety and Pharmacokinetic Profiles of Long-Acting Injectable Antiretroviral Drugs for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials (Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados). *Front Pharmacol.* 2021;12:664875. doi: 10.3389/fphar.2021.664875. PMID: 34305587; PMCID: PMC8299834.
7. Cannon C, Celum C. Sexually transmissible infection incidence in men who have sex with men using HIV pre-exposure prophylaxis in Australia (Incidência de infecção sexualmente transmissível em homens que fazem sexo com homens usando profilaxia pré-exposição ao HIV na Austrália). *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1103-5. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00284-5. Epub 2022 May 25. PMID: 35643091.
8. Ministério da Saúde do Brasil. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) [Atualizado em 23 de julho de 2023]. Brasília: Ministério da Saúde. [Citado em 25 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siclom>
9. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-exposição para HIV. 2022 [Citado em 2024 de março de 20]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view
10. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *Lancet.* 2011;377(9779):1778-97. doi:10.1016/S0140-6736(11)60054-8
11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-exposição para HIV. 2018 [Citado em 2024 de março de 20]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pre-exposicao-prep-de-ri>

12. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global Epidemiologic Characteristics of Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917134. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17134. PMID: 31825501; PMCID: PMC6991203.
13. Candler E, Naeem Khan M, Gratrix J, Plitt S, Stadnyk M, Smyczek P, et al. Retrospective audit of a convenience cohort of individuals on HIV pre-exposure prophylaxis in Alberta, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2022;7(4):350-63. doi: 10.3138/jammi-2022-0016. PMID: 37397818; PMCID: PMC10312220.
14. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Friebe M, et al. Baixa incidência de infecção por HIV e diminuição da incidência de infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de PrEP em 2020 na Alemanha. *Infection*. 2023;51(3):665-78. doi:10.1007/s15010-022-01919-3
15. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, Huleux T, Duvivier C, Laroche H, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268670. doi:10.1371/journal.pone.0268670
16. Traeger MW, Murphy D, Ryan KE, Asselin J, Cornelisse VJ, Wilkinson AL, et al. Latent Class Analysis of Sexual Behaviours and Attitudes to Sexually Transmitted Infections Among Gay and Bisexual Men Using PrEP. *AIDS Behav*. 2022;26(6):1808-20. doi:10.1007/s10461-021-03529-w
17. Hechter RC, Bruxvoort KJ, Zhou H, Towner WJ, Contreras R, Schumacher CM, et al. Sexually transmitted Infections Among Men and Transgender Women Using HIV Pre-exposure Prophylaxis in a Large Integrated Health System-A Cohort Study (Infecções sexualmente transmissíveis entre homens e mulheres transgêneros que usam profilaxia pré-exposição ao HIV em um grande sistema de saúde integrado - um estudo de coorte). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;91(1):1-8. doi:10.1097/QAI.0000000000003015
18. Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of Sexually Transmitted Infections After Initiating HIV Pre-Exposure Prophylaxis Among MSM in Southern Denmark (Incidência de infecções sexualmente transmissíveis após o início da profilaxia pré-exposição ao HIV entre HSH no sul da Dinamarca). *Am J Mens Health*. 2021;15(3):15579883211018917. doi:10.1177/15579883211018917
19. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, et al. Implementação do programa de profilaxia pré-exposição na Espanha. Viabilidade de quatro modelos

diferentes de distribuição. PLoS One. 2021;16(2):e0246129.
doi:10.1371/journal.pone.0246129

20. Peel J, Chow EPF, Denham I, Schmidt T, Buchanan A, Fairley CK, et al. Clinical Presentation of Incident Syphilis Among Men Who Have Sex with Men Taking HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Melbourne, Australia. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):e934-7. doi:10.1093/cid/ciab052
21. Giacalone S, Barberi F, Ramoni S, Casazza G, Cusini M, Marzano AV. Sexualised drug use and chemsex in Italy: A questionnaire study based on a cohort of clients attending a STI outpatient service in Milan. *Int J STD AIDS*. 2023;34(14):1034-41. doi: 10.1177/09564624231193055. PMID: 37608639.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama. Em: Censo 2022 [Internet]. Brasil (BR) [Citado em 2024, abril de 04]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>
23. Mello GA, Pereira APCM, Uchimura LYT, Iozzi FL, Demarzo MMP, Viana ALD. Uma revisão sistemática do processo de regionalização do Sistema Único de Saúde, SUS. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1291-310. doi: 10.1590/1413-81232017224.26522016. PMID: 28444053.
24. Centro Nacional de Prevenção de HIV/AIDS, Hepatite Viral, DST e TB. Pílula de prevenção do HIV não atinge a maioria dos americanos que poderiam se beneficiar - especialmente pessoas de cor. 2018. [Citado em 2024, abril de 04]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2018/croi-2018-PrEP-press-release.html>
25. Tam MW, Davis VH, Ahluwalia M, Lee RS, Ross LE. Impact of COVID-19 on access to and delivery of sexual and reproductive healthcare services in countries with universal healthcare systems: A systematic review. *PLoS ONE*. 2024;19(2):e0294744. doi: 10.1371/journal.pone.0294744
26. Ford LG, Lewis C, Volberding JL. The Perceptions and Experiences Among Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Queer, Intersex, and Agender Patients of Quality of Care With Health Care Services (Percepções e Experiências entre Pacientes Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transgêneros, Queer, Intersexuais e Agêneros sobre a Qualidade do Atendimento com Serviços de Saúde). *International Journal of Athletic Therapy and Training*. 2024;29:130-5. doi:10.1123/ijatt.2022-0140
27. Kularadhan V, Gan J, Chow EPF, Fairley CK, Ong JJ. HIV and STI Testing Preferences for Men Who Have Sex with Men in High-Income Countries (Preferências de Testes de HIV e DST para Homens que Fazem Sexo com Homens em Países de Alta Renda): A Scoping Review. *Int J*

Environ Res Public Health. 2022;19(5):3002. doi: 10.3390/ijerph19053002. PMID: 35270694; PMCID: PMC8910668.

28. Ministério da Saúde da República de Uganda. Treinamento de notificação de parceiros assistidos para provedores em ambientes clínicos. Uganda, Kampala: 2018. [Citado em 2024 Abril 02] Disponível em: <https://nastad.org/sites/default/files/2021-12/PDF-Assisted-Partner-Notification-Training.pdf>

29. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis (A epidemia moderna de sífilis). N Engl J Med. 2020;382(9):845-54. doi: 10.1056/NEJMra1901593

Informações de apoio

S1 Informações de suporte. Formulários para auxiliar os usuários de PrEP, Brasil

S2 Informações de suporte. Qualificação do banco de dados da pesquisa
Informações de suporte S3. Banco de dados de pesquisa

Tabela S1. Fator de inflação de variância (VIF) do modelo multivariado de fatores associados à sífilis durante a profilaxia pré-exposição ao HIV, Brasil, 2018-2020.

5.3 Terceiro artigo: Modelos de predição para sífilis adquirida durante a profilaxia pré-exposição ao HIV baseados em aprendizado de máquina

Será submetido à revista *Online The Lancet Digital Health*

MODELOS DE PREDIÇÃO PARA SÍFILIS ADQUIRIDA DURANTE A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO HIV BASEADOS EM APRENDIZADO DE MÁQUINA

Nathália Lima Pedrosa¹, Patrícia Matias Pinheiro², Fernando Wagner Brito Hortêncio Filho³, Wildo Navegantes de Araujo^{1,4,5#a}

¹ Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

² Hospital Universitário Walter Cantídio HUWC-Ebserh, Fortaleza, Brasil.

³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília, Brasília, Brasil.

⁴ Faculdade de Ceilândia - UnB Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁵ Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.

5.3.1 Resumo

Antecedentes: A sífilis adquirida ainda continua a ser um problema de saúde pública global, sendo necessário também estudá-la no contexto da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP). Considerando o potencial de uso de técnicas de aprendizado de máquina, este estudo teve o objetivo de desenvolver e validar modelos preditivos de sífilis adquirida com dados nacionais de usuários de PrEP.

Materiais e Métodos: Foram utilizados dados de uma coorte retrospectiva de PrEP do Brasil no período de 2018 a 2020. Considerou-se como desfecho a sífilis ativa detectada durante o acompanhamento da profilaxia. Comparamos inicialmente os grupos com e sem sífilis adquirida durante a profilaxia. Desenvolvemos e testamos os seguintes modelos de aprendizado de máquina: árvore de decisão (DT); k-vizinho mais próximo (kNN); modelos lineares generalizados (GLM); Floresta Randômica (RF); Reforço do gradiente estocástico (GBM). Os modelos foram comparados quanto à acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão e área sob a curva (AUC).

Resultados: No total, foram utilizados dados de 18,023 indivíduos, com mediana de idade de 32 anos (IQR 27 - 38 anos) e 90.8% do sexo masculino. Nossos achados revelaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0.05$) quanto ao sexo ao nascer, orientação sexual, raça/cor (brancos e pardos), aceitar algo em troca de sexo, frequência do uso de preservativo, histórico de sífilis, uso de álcool e drogas recreativas, ao realizarmos a comparação entre indivíduos com e sem sífilis ativa durante a profilaxia. Após aplicação das modelagens e utilizando as variáveis idade, raça/cor, orientação sexual, histórico de sífilis (6 meses anteriores à PrEP), frequência de uso de preservativo, uso de drogas recreativas, aceitar algo (dinheiro ou bens) em troca de sexo e número de parceiros sexuais (homens) nos últimos 3 meses, foi possível obter e validar os modelos preditivos por algoritmos do DT, KNN, GLM, RF e GBM, cujo melhor desempenho foi do KNN, com sensibilidade = 0,77.

Conclusão: Foi possível desenvolver e validar modelos preditivos de sífilis adquirida baseados em aprendizado de máquina com dados nacionais de usuários de PrEP. Sugerimos estudos futuros para a melhoria do modelo e avaliação de custo-benefício na prática clínica.

Palavras-Chave: Sífilis. Profilaxia Pré-Exposição. Aprendizado de Máquina. Saúde Pública.

5.3.2 Introdução

A sífilis adquirida, também denominada cancro duro, é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria gram-negativa *Treponema pallidum*.¹ Apesar da ampla testagem nos diversos níveis de assistência e do tratamento simples e de baixo custo por meio da penicilina, a sífilis continua a representar um grande desafio para a saúde pública global. Estima-se um total 7,1 milhões de casos de sífilis no mundo no ano de 2020, com incremento de 60% de casos de 1990 a 2019, com maiores incidências encontradas na América Latina.²

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) ao HIV, lançada em 2012, consiste no uso de antirretrovirais por via oral, em dose diária ou sob demanda, para reduzir o risco de infecção pelo vírus.³ Utilizada em indivíduos com alta probabilidade de adquirir o HIV, incluindo homens que fazem sexo com homens (HSH), casais sorodiscordantes e outras pessoas em situação de alto risco, a PrEP pode reduzir significativamente o risco de infecção quando comparada com placebos (RR 0,38; IC 95% 0,23 a 0,63).⁴

Todavia, a PrEP e seus benefícios trouxeram outras questões, como a exposição a outras ISTs, incluindo a sífilis. Uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que a incidência de ISTs pode chegar a 72,2 casos por 100 pessoas-ano de sífilis, gonorreia e clamídia em usuários da

profilaxia.⁵ Nesse contexto, e considerando a abrangência de dados de indivíduos provenientes de ambientes de saúde⁶, pode ser conveniente explorar a possibilidade de uso de recursos computacionais na predição da sífilis adquirida na PrEP.

O uso de sistemas de ML (do inglês *Machine Learning* - ML), na prática clínica, pode apoiar as condutas de saúde em diversos contextos clínicos.⁶ Essa reflexão, à luz da PrEP, traz consigo a potencialidade do uso dos dados para compreender a sífilis nesse cenário.

Sob o contexto das ISTs, em um estudo que analisou uma série de modelos de aprendizado de máquina para prever o risco de IST e HIV, a partir de dados de indivíduos atendidos em uma clínica de saúde sexual, foi possível desenvolver uma ferramenta de previsão de risco com confiabilidade aceitável.⁷ De forma distinta, uma pesquisa que também avaliou dados de registros de saúde eletrônicos não conseguiu identificar algoritmos eficientes para determinar reincidência de ISTs.⁸

No que diz respeito à sífilis, uma revisão sistemática que analisou métodos computacionais para melhorar aspectos relacionados à infecção, foi possível encontrar estudos que fizeram uso de abordagens computacionais com modelos algorítmicos de ML para vigilância, diagnóstico e avaliação de políticas de saúde.⁹ No entanto, não foram identificados estudos de predição da sífilis em usuários de PrEP.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo desenvolver e validar modelos preditivos de sífilis adquirida baseados em aprendizado de máquina com dados nacionais de usuários de PrEP. Os achados desta pesquisa podem trazer evidências do uso dessa ferramenta nos cuidados de saúde dessa clientela, a partir de políticas voltadas aos indivíduos mais vulneráveis à sífilis.

5.3.3 Materiais e métodos

5.3.3.1 Desenho

Obtivemos dados de uma coorte retrospectiva de usuários de PrEP do Brasil no período de 2018 a 2020, a partir de dados disponíveis do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), sob responsabilidade do Ministério da Saúde do país. O Siclom é um sistema implementado em todo o país para gerenciar e distribuir medicamentos antirretrovirais, mantendo registros dos usuários de ARVs, tanto para tratamento quanto para profilaxia.¹⁰

As bases de dados extraídas do Siclom, contendo informações de consultas padronizadas com usuários de PrEP, foram fornecidas pelo Ministério da Saúde após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: 07448818.0.1001.5558). Os dados do estudo estavam disponíveis por meio da Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação (www.falabr.cgu.gov.br) sob o protocolo 25072.000802/2021-30.

Para garantir a confidencialidade das informações e a proteção dos usuários de PrEP, os dados foram anonimizados antes de serem disponibilizados aos pesquisadores. Isso envolveu a remoção de nomes, números de registro, datas de nascimento, nome da mãe, número de telefone, endereços e identificação do serviço de saúde, que foram substituídos por códigos numéricos não rastreáveis para cada participante do estudo. O processo de deduplicação e relacionamento determinístico entre os bancos de dados estão clarificados no estudo de Pedrosa et al, 2024.¹¹

5.3.3.2 Variáveis de interesse na modelagem preditiva: sífilis adquirida

O diagnóstico de sífilis ativa durante o uso da PrEP foi obtido por meio dos dados das consultas de monitoramento de saúde para usuários de PrEP, guiado por formulário disponível em português em http://azt.aids.gov.br/documentos/04_Ficha_Monitoramento_PrEP.pdf. No Brasil, esse diagnóstico é determinado por avaliação clínica e laboratorial, sendo mais comumente utilizado na rotina dos serviços os testes treponêmicos (testes rápidos), seguidos de um teste não treponêmico (VDRL ou RPR), quando o primeiro teste é positivo.¹² (BRASIL, 2022).

As variáveis independentes foram definidas com base nas análises dos fatores associados à sífilis adquirida na PrEP,¹¹ (Pedrosa et al, 2024), a saber: idade, raça/cor, orientação sexual, histórico de sífilis (6 meses anteriores à PrEP), frequência de uso de preservativo, uso de drogas recreativas, aceitar algo (dinheiro ou bens) em troca de sexo e número de parceiros sexuais (homens) nos últimos 3 meses. Ainda que houvesse disponibilidade de mais variáveis para uso como preditores do modelo, o número escolhido para análise foi arbitrário, embora a inclusão de outras variáveis independentes não tenha permitido melhorar o modelo (porcentagem de contribuição no modelo abaixo de 5%).

5.3.3.3 Métodos de aprendizado de máquina para modelagem preditiva

Neste estudo, as análises e modelagens foram performadas no software R® 4.3.3, usando os pacotes *dplyr*, *plyr*, *tidyverse*, *DT*, *GGally*, *hrbrthemes*, *caret*, *gbm*, *pROC*. (S1. Material suplementar). Cada indivíduo representará uma observação a ser analisada no modelo e um grupo representará os usuários que tiveram pelo menos um episódio de sífilis adquirida durante o uso da PrEP, enquanto outro grupo representará os usuários que não adquiriram essa IST no percurso da profilaxia.

Primeiramente, após eliminação de observações com dados omissos, observou-se um desequilíbrio entre o grupo de usuários de PrEP que tiveram diagnóstico de sífilis adquirida e o grupo de usuários que não foram diagnosticados com essa infecção no período. Dessa forma, foi realizado um balanceamento do tipo *downsample*, reduzindo aleatoriamente a amostra do grupo maior (não diagnosticados) ao mesmo número do grupo com o desfecho.

Cinco algoritmos de aprendizado de máquina foram utilizados neste estudo: 1. árvore de decisão (do inglês *decision tree*- DT), 2. k-vizinho mais próximo (do inglês *k-nearest neighbor*- kNN), 3. modelos lineares generalizados (do inglês *general linear models* - GLM), 4. Floresta Randômica (do inglês *random forest* - RF) e 5. Reforço do gradiente estocástico (do inglês *Gradient Boosting Machine* - GBM). Para avaliar os modelos foi utilizada a estratégia de cada grupo ser segmentado na proporção de 80/20, sendo utilizado 80% para treinar o modelo e 20% para testar a sua performance.

Comparamos o desempenho dos modelos a partir da acurácia, sensibilidade e a especificidade e precisão, além da Área sob a Curva (AUC – do inglês *area under the curve*), sendo utilizada a sensibilidade para eleger o melhor modelo elaborado. Ilustramos, posteriormente, a curva ROC de cada um dos modelos.

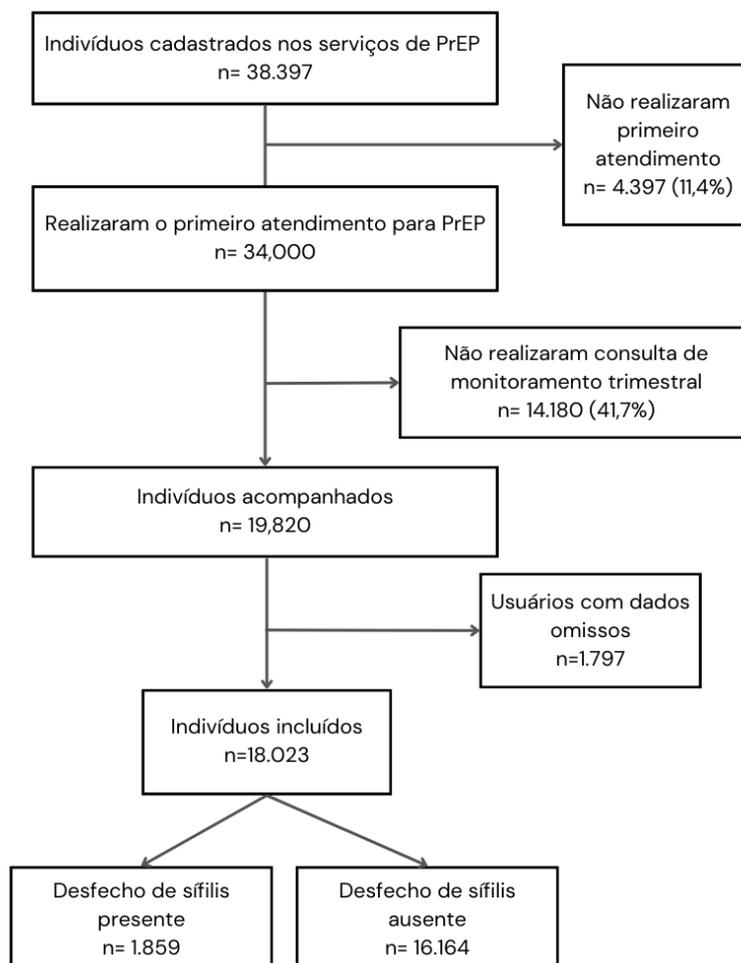
As variáveis sociodemográficas e comportamentais foram descritas por meio de proporções dentre os usuários de PrEP que tiveram sífilis e os que não tiveram. Calculamos a mediana e o intervalo interquartil (IQR) da idade. Após, foi realizado o teste qui-quadrado ou exato de Fischer para verificar a diferença entre os grupos, considerando diferença estatisticamente significativa se $p < 0,05$.

5.3.4 Resultados

5.3.4.1 Seleção e caracterização da coorte de usuários de PrEP

Um total de 34,000 indivíduos realizaram o primeiro atendimento para uso da profilaxia e 19,820 realizaram pelo menos um acompanhamento trimestral. Destes, 1,797 (9.1%) indivíduos tiveram dados omissos nas variáveis de interesse e foram excluídos do estudo. Dessa forma, foram incluídos nesta análise 18,023 usuários de PrEP (Fig 1), com mediana de idade de 32 anos de idade (IQR 27-38 anos) e 90,8 % do sexo masculino.

Figura 1. Fluxo de seleção de usuários de PrEP para o estudo, Brasil (2018-2020).



Do total de indivíduos estudados, 1,859 (10.3%) apresentaram pelo menos um episódio de sífilis ativa durante o uso da PrEP. A comparação das variáveis dos indivíduos com e sem sífilis adquirida durante a PrEP estão descritas a seguir (Tabela 1):

Tabela 1. Características sociodemográficas e comportamentais de usuários de PrEP e sífilis ativa, Brasil (2018-2020).

Variável	Sífilis ativa durante a PrEP		p-valor
	Sim n(%) (n=1,859)	Não n(%) (n=16,164)	
Sexo ao nascer			
Homem	1,831 (98.5)	14,537 (90.0)	<0.001
Mulher	27 (1.5)	1,620 (10.0)	ref
Hermafrodita	1 (<0.1)	7 (<0.1)	0.255**
Orientação sexual			
HSH / Gay / Lésbica	1,635 (88.0)	12,324 (76.2)	<0.001
Bissexual	154 (8.3)	1,541 (9.5)	<0.001
Heterossexual	70 (3.7)	2,299 (14.2)	ref
Etnia/cor*			
Branca	988 (53.1)	9,086 (56.2)	0.004
Parda	616 (33.1)	4,843 (30.0)	ref
Amarela	24 (1.3)	183 (1.1)	0.890
Preta	222 (12.0)	1,993 (12.3)	0.108
Indígena	9 (0.5)	59 (0.4)	0.614
Anos de estudo			
De 12 e mais anos	1,414 (76.1)	11,849 (73.3)	0.086
De 8 a 11 anos	397 (21.3)	3,687 (22.8)	ref
De 4 a 7 anos	43 (2.3)	544 (3.4)	0.063
De 1 a 3 anos	4 (0.2)	63 (0.4)	0.304
Nenhuma/Sem educação formal	1 (<0.1)	21 (0.1)	0.712**
Aceitou algo em troca de sexo			

Variável	Sífilis ativa durante a PrEP		p-valor
	Sim n(%) (n=1,859)	Não n(%) (n=16,164)	
Sim	240 (13.0)	1,360 (8.4)	<0.001
Não	1,619 (87.0)	14,804 (91.6)	ref
Frequência do uso de preservativo			
Nenhuma vez	126 (6.8)	1,480 (9.2)	0.313
Menos da metade das vezes	279 (15.0)	1,964 (12.2)	<0.001
Metade das vezes	230 (12.4)	1,666 (10.3)	<0.001
Mais da metade das vezes	841 (45.2)	6,041 (37.4)	<0.001
Todas as vezes	383 (20.6)	5,013 (31.0)	Ref.
Histórico de sífilis 6 meses prévios à PrEP			
Sim	300 (16.1)	1,171 (7.2)	<0.001
Não	1,559 (83.9)	14,993 (92.8)	Ref.
Uso de álcool***			
Sim	894 (48.1)	7,112 (44.0)	<0.001
Não	965 (51.9)	9,052 (56.0)	Ref.
Uso de drogas recreativas[¶]			
Sim	844 (45.4)	5,527 (34.2)	<0.001
Não	1,015 (54.6)	10,637 (65.8)	Ref.

Abreviaturas - PrEP: Profilaxia Pré-Exposição ao HIV

** Teste exato de Fisher; utilizado qui-quadrado para as demais variáveis;

*** consumo de 5 doses ou mais em um intervalo de duas horas.

Ao compararmos usuários de PrEP que tiveram pelo menos um episódio de sífilis adquirida com aqueles que não tiveram, foi possível

evidenciar diferenças estatisticamente significantes nas seguintes características: sexo ao nascer, orientação sexual, raça/cor (brancos e pardos), aceitar algo em troca de sexo, frequência do uso de preservativo, histórico de sífilis, uso de álcool e drogas recreativas.

5.3.4.2 Comparação de modelos para predição da sífilis adquirida em usuários de PrEP

Considerando o desbalanceamento relacionado ao quantitativo dos grupos a serem comparados (grupo com desfecho de sífilis e sem o desfecho), foi realizada seleção aleatória de 1.859 registros de indivíduos sem o desfecho. De ambos os grupos houve mais uma seleção aleatória de 80% de indivíduos (1.488 observações) para realização do treino e 20% (371 observações) para realização da testagem do modelo por grupo.

A seguir, apresentamos os resultados das métricas dos modelos de predição de sífilis adquirida em usuários de PrEP (Tabela 2).

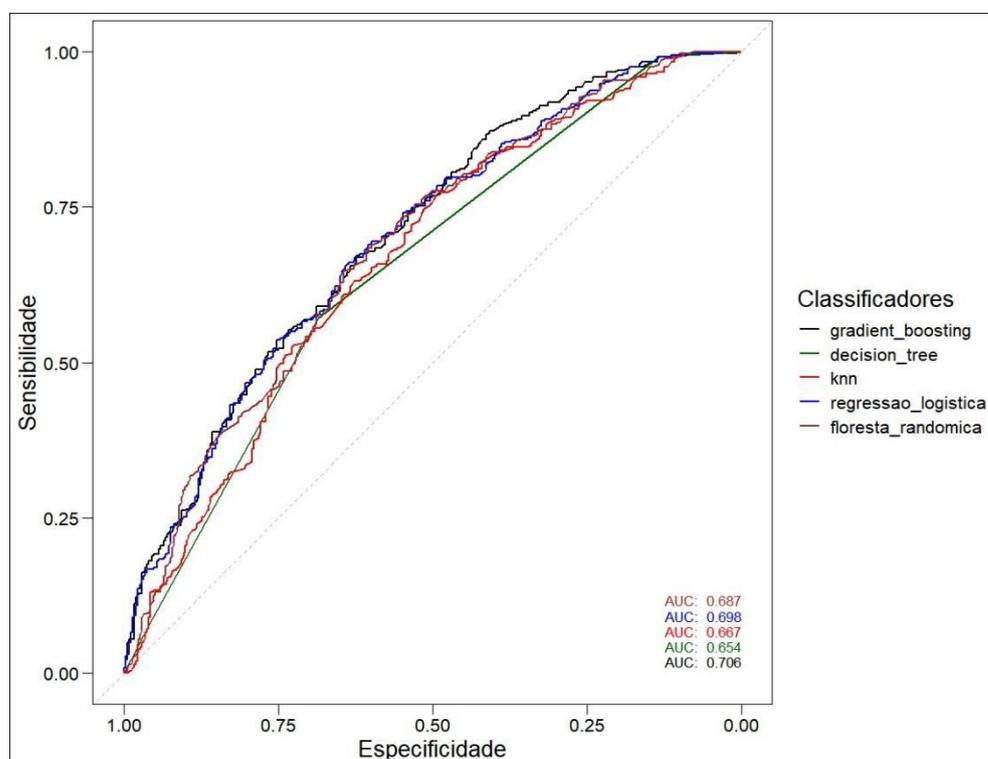
Tabela 2. Métrica de cinco modelos de aprendizado de máquina para predição de sífilis adquirida em usuários de PrEP, Brasil (2018-2020).

Modelo	Acurácia	Sensibili- dade	Especifi- cidade	Precisão	AUC
DT	0.63	0.57	0.68	0.64	0.654
KNN	0.63	0,77	0.49	0.60	0.667
GLM	0.65	0.66	0.64	0.64	0.698
RF	0.65	0.65	0.64	0.64	0.687
GBM	0.65	0.67	0.62	0.64	0.706

Abreviaturas: DT: árvore de decisão (do inglês *decision tree*); KNN: k-vizinho mais próximo (do inglês *k-nearest neighbor*); GLM: modelos lineares generalizados (do inglês *general linear models*); RF: Floresta Randômica (do inglês *random forest*); GBM: Reforço do gradiente estocástico (do inglês *Gradient Boosting Machine*); AUC: área sob a curva (do inglês *area under the curve*).

Em relação ao desempenho dos modelos, o GLM, RF e RF apresentaram as maiores acurácias (0.65). No que concerne à sensibilidade, o modelo kNN apresentou desempenho melhor quando comparado aos demais (0.77). Em relação à especificidade, o DT apresentou-se como melhor modelo quando comparado aos outros (0.68). Relacionado à precisão, apenas o kNN apresentou-se como modelo inferior aos demais. Finalmente, o melhor modelo apresentado a partir do critério da AUC foi o GBM (0.706), sendo demonstrada a curva ROC na Figura 2.

Figura 2. Curva ROC dos modelos preditivos da sífilis adquirida em usuários de PrEP, Brasil (2018-2020).



5.3.5 Discussão

Esta pesquisa analisou dados secundários de uma coorte de usuários de PrEP no Brasil para analisar possíveis modelos de predição com base em aprendizado de máquina. Ao total, foram utilizados dados de 18,023 indivíduos, com mediana de idade de 32 anos e em sua maioria do sexo masculino. Nossos achados revelaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0.05$) quanto ao sexo ao nascer, orientação sexual, raça/cor (brancos e pardos), aceitar algo em troca de sexo, frequência do uso de preservativo, histórico de sífilis, uso de álcool e drogas recreativas, ao realizarmos a comparação entre indivíduos com e sem sífilis ativa durante a profilaxia. Após aplicação das modelagens, foi possível obter e validar os modelos preditivos por algoritmos do DT, KNN, GLM, RF e GBM, cujos valores de acurácia, sensibilidade, especificidade e predição não tiveram diferenças substanciais. No entanto, o melhor desempenho relacionado à sensibilidade foi do KNN.

Grandes coortes de indivíduos que fazem uso da profilaxia apresentam características sociodemográficas semelhantes ao nosso estudo, possivelmente pelos próprios critérios de elegibilidade da PrEP, como pesquisas realizadas na Austrália¹³, Canadá¹⁴ e Estados Unidos¹⁵, cujas medianas de idade foram de 34 anos (IQR = 28-43) e proporção de sexo masculino foram, respectivamente, 100%, 99.2% e 96.5%. No entanto, precauções devem ser tomadas quanto à validade externa deste estudo para outras populações elegíveis para PrEP, visto questões culturais e de incidência de sífilis entre países poderem modificar os parâmetros dos modelos de aprendizado de máquina, sugerindo estudos futuros que utilizem dados de coortes de outros países. Adicionalmente, é possível que nem todos os indivíduos do Brasil elegíveis para a PrEP de fato tenham acesso a essa medida de prevenção. Uma coorte nos Estados Unidos de âmbito nacional identificou que apenas 1.3% de indivíduos adultos elegíveis para a

PrEP de fato faziam uso do medicamento, embora seus benefícios sejam comprovados.¹⁶

Em nosso estudo o KNN apresentou melhor desempenho que os demais modelos na predição da sífilis. No entanto, o modelo GBM se apresentou com desempenho superior em estudo comparativo de modelos de aprendizado de máquina para predição de sífilis com dados de HSH atendidos em um centro clínico de saúde sexual na Austrália, apresentando acurácia de 77%¹⁷, em comparação ao nosso modelo, cuja métrica foi de 63%.

Diferentes fontes de dados podem ser consideradas para prever a sífilis adquirida em uma determinada população, desde que estejam facilmente disponíveis. Assim como em nossos achados, cujos dados de PrEP propiciaram um modelo para sífilis adquirida, um estudo que utilizou dados públicos do *Twitter*® para avaliar possível predição de sífilis evidenciou uma relação positiva entre *tweets* e casos da infecção em sua forma primária, secundária e sífilis precoce.¹⁸

Este estudo possui pontos fortes relevantes. Em primeiro lugar, o Siclom coleta dados de usuários de antirretrovirais de todo o Brasil, em que só é possível a dispensação do medicamento no país em unidades dispensadoras de medicamentos, sob logística das informações colhidas por este sistema, garantindo assim captação de informações de usuários de PrEP de forma extensa. Em segundo lugar, foram utilizados cinco modelos preditivos e todos eles apresentaram métricas de desempenho semelhantes e com precisão moderada, mesmo que este conjunto de dados não tenha sido criado especificamente para as políticas públicas de sífilis adquirida.

Apesar dos pontos fortes, este estudo tem limitações importantes a serem consideradas. Primeiramente, as variáveis independentes consideradas são advindas de questionário coletado por profissional de saúde aos usuários de PrEP, podendo haver subestimação dos dados de comportamentos pela deseabilidade social. Em segundo lugar, houve perda importante entre usuários que iniciaram a PrEP e não deram continuidade ao tratamento pelas consultas de monitoramento, embora em análise desta

coorte, na pesquisa de Pedrosa et al., (2024), as características sociodemográficas possuem proporções similares. Mesmo assim, é possível que as variáveis e o desfecho de sífilis adquirida possam ser diferentes entre aqueles que continuaram a PrEP ou a descontinuaram. Por último, embora esse seja o primeiro modelo preditivo conhecido de sífilis adquirida em usuários de PrEP no Brasil, a sua generalização pode não ser possível pela necessidade de alimentação do modelo com dados prospectivos.

Dessa forma, essas limitações nos direcionam a uma cautela na interpretação dos achados e destacam a necessidade de futuros estudos que possam melhorar a precisão do modelo, ainda com os dados dos usuários de PrEP coletados no âmbito nacional. Adicionalmente, a incorporação contínua desses dados e a melhoria da sua qualidade favorecem o desempenho e a capacidade de aprendizagem da máquina. Não obstante, nosso estudo trouxe evidências substanciais sobre a possibilidade de ferramentas de aprendizado de máquina para identificar indivíduos que possam ser mais vulneráveis à sífilis durante a PrEP ao HIV, sendo possível também estudar futuramente o custo-benefício dessas ferramentas computacionais para a profilaxia da sífilis em populações específicas identificadas por esses recursos.

Neste estudo foi possível desenvolver e validar modelos preditivos de sífilis adquirida baseados em aprendizado de máquina com dados nacionais de usuários de PrEP, já obtidos e disponibilizados em sistema informatizado de saúde. O KNN apresentou-se como o modelo de melhor *performance* sobre os demais testados, com precisão de 60% de acertos relacionados aos desfechos de sífilis durante a PrEP. Embora ainda haja elementos de melhoria sobre o modelo a ser utilizado, objeto para estudos futuros, é possível utilizar essa ferramenta disponível e de baixo custo para desenvolver mecanismos de identificação de usuários de PrEP mais vulneráveis à sífilis adquirida, a fim de prevenir e combater essa infecção. Considerando que a PrEP já contribui para o rastreamento de sífilis adquirida em pessoas vulneráveis à infecção, o uso dos seus dados para predição por

meio de aprendizagem de máquina pode potencializar ainda mais essa ferramenta em prol do combate à sífilis.

Referências

1. O'BYRNE, P.; MacPHERSON, P. Syphilis. *BMJ*. 2019;365;l4159. doi: 10.1136/bmj.l4159.
2. Tudor ME, Al Aboutd AM, Leslie SW, et al. Syphilis. [Updated 2024 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534780/> Acesso em: 15 jun 2024.
3. Lazarus G, Wangsaputra VK, Christianto, Louisa M, Soetikno V, Hamers RL. Safety and Pharmacokinetic Profiles of Long-Acting Injectable Antiretroviral Drugs for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:664875. doi: 10.3389/fphar.2021.664875. PMID: 34305587; PMCID: PMC8299834.
4. Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11;(7):CD007189. doi: 10.1002/14651858.CD007189.pub3. PMID: 22786505.
5. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global Epidemiologic Characteristics of Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917134. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17134. PMID: 31825501; PMCID: PMC6991203.
6. Peiffer-Smadja N, Rawson TM, Ahmad R, Buchard A, Georgiou P, Lescure FX, Birgand G, Holmes AH. Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: a narrative review of current applications. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):584-95. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.009.
7. Xu X, Ge Z, Chow EPF, Yu Z, Lee D, Wu J, et al. A Machine-Learning-Based Risk-Prediction Tool for HIV and Sexually Transmitted Infections Acquisition over the Next 12 Months. *J Clin Med*. 2022;11(7):1818. doi: 10.3390/jcm11071818.

8. Elder HR, Gruber S, Willis SJ, Cocoros N, Callahan M, Flagg EW, et al. Can Machine Learning Help Identify Patients at Risk for Recurrent Sexually Transmitted Infections? *Sex Transm Dis*. 2021;48(1):56-62. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001264.
9. Albuquerque G, Fernandes F, Barbalho IMP, Barros DMS, Morais PSG, Morais AHF, et al. Computational methods applied to syphilis: where are we, and where are we going? *Front Public Health*. 2023;23;11:1201725. doi: 10.3389/fpubh.2023.1201725.
10. Ministry of Health of Brazil. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) [Updated 2023 July 23]. Brasília: Ministério da Saúde. [Cited 2024 jun 15]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siclom>
11. Pedrosa NL, Pinheiro PM, Filho FWB, de Araujo WN. Incidence and risk factors associated with acquired syphilis in HIV pre-exposure prophylaxis users. *PLoS One*. 2024 Jul 5;19(7):e0303320. doi: 10.1371/journal.pone.0303320.
12. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-exposição para HIV. 2022 [Cited 2024 jun 14]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view
13. Traeger MW, Guy R, Asselin J, Patel P, Carter A, Wright EJ et al. Real-world trends in incidence of bacterial sexually transmissible infections among gay and bisexual men using HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Australia following nationwide PrEP implementation: an analysis of sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Aug [cited 2024 Mar 18];22(8):1231-41. Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/real-world-trends-in-incidence-of-bacterial-sexually-transmissibl>
14. Candler E, Khan MN, Gratrix J, Plitt S, Stadnyk M, Smyczek P et al. Retrospective audit of a convenience cohort of individuals on HIV pre-exposure prophylaxis in Alberta, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* [Internet]. 2022 Nov 29 [cited 2024 Mar 18];7(4):350-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10312220/>
15. Hechter RC, Bruxvoort KJ, Zhou H, Towner WJ, Contreras R, Schumacher CM et al. Sexually Transmitted Infections Among Men and Transgender Women Using HIV Pre-exposure Prophylaxis in a Large Integrated Health System-A Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 18];91(1):1-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499561/>

16. Drallmeier T, Garrett vEK, Meyr A, Salas J, Scherrer JF. Demographic factors, psychiatric and physical comorbidities associated with starting preexposure prophylaxis in a nationally distributed cohort. Preventive Medicine. 2022;164:107344. doi: 10.1016/j.ypped.2022.107344.
17. Bao Y, Medland NA, Fairley CK, Wu J, Shang X, Chow EPF et al. Predicting the diagnosis of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using machine learning approaches. Journal of Infection. 2021;82:48-59. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.007.
18. Young SD, Mercer N, Weiss RE, Torrone EA, Aral SO. Using social media as a tool to predict syphilis. Preventive Medicine. 2018;109:58-61. doi: 10.1016/j.ypped.2017.12.016.

5.4 Quarto artigo: Redes sociais informatizadas durante a pandemia da Covid-19: uma série de casos de indivíduos com sífilis adquirida I.

Submetido à revista *Epidemiologia e Serviços de Saúde* (Título em inglês: *The use of computerized social networks during the Covid-19 pandemic: a series of cases of individuals with acquired syphilis.*)

REDES SOCIAIS INFORMATIZADAS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA SÉRIE DE CASOS DE INDIVÍDUOS COM SÍFILIS ADQUIRIDA

Nathália L. Pedrosa^{1,2*}, Patrícia M. Pinheiro³ and Wildo N. de Araújo^{1,4,5,6}

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

² Fundação Hemocentro de Brasília, Brasília, Brasil.

³ Hospital Universitário Walter Cantídio HUWC-Ebserh, Fortaleza, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁵ Faculdade de Ceilândia - UnB Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

⁶ Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.

5.4.1 Resumo

Introdução: O objetivo deste estudo foi explorar o uso de redes sociais informatizadas por indivíduos com sífilis adquirida durante a pandemia de Covid-19.

Métodos: Realizamos um estudo de série de casos com indivíduos recém-diagnosticados com sífilis em um serviço de testagem rápida e aconselhamento para infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em um serviço público localizado em Brasília, Distrito Federal, Brasil, entre 2020 e 2021.

Resultados: Das 97 pessoas com sífilis adquirida que eram usuárias de um serviço de testagem e aconselhamento para ISTs durante a pandemia de Covid-19, 64,52% utilizavam aplicativos de redes sociais para encontros sexuais, sendo os mais comuns *Grindr*® (39,18%), *Whatsapp*® (31,96%) e *Facebook*®/*Instagram*® (26,80%). Além disso, essas pessoas apresentavam altas proporções de comportamentos de risco para ISTs.

Conclusão: O uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais foi comum entre pessoas diagnosticadas com sífilis. Recomendamos estudos futuros que explorem a dinâmica de causalidade da sífilis adquirida associada ao uso desses recursos.

Palavras-Chave: Sífilis. Redes Sociais. Comportamento de Risco à Saúde.

5.4.2 Introdução

A sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) causada pelo *Treponema pallidum*. A incidência dessa infecção em 2020 foi estimada em 7,1 milhões de pessoas em todo o mundo, mantendo-se como um problema de saúde pública global.¹ No entanto, a epidemiologia da sífilis sofreu mudanças significativas durante a pandemia da Covid-19 em diferentes países.² No Brasil, houve um declínio de 23,4% da taxa de detecção de sífilis adquirida em 2020, em comparação a 2019, seguido por aumento das taxas superiores ao período pré-pandemia, com 99,2 casos detectados por 100.000 habitantes em 2022.³

Um estudo realizado em um hospital evidenciou que medidas restritivas durante a pandemia da COVID-19 podem ter causado uma tendência decrescente de sífilis. No entanto, o aumento progressivo após o *lockdown* sugere que esta medida não tenha tido efeito na interrupção da cadeia de transmissão das IST.⁴ No Brasil, um estudo evidenciou que as restrições da mobilidade da população nesse período foram associadas a uma redução significativa no quantitativo de testes para sífilis. Contudo, observou-se uma associação inversa do número de testagens realizadas e da porcentagem de testes positivos para a infecção.⁵

Além disso, em uma pesquisa realizada com indivíduos heterossexuais, os aplicativos de namoro aumentaram a chance de praticar sexo grupal em 2,99 vezes (IC 95%: 1,36-6,58), quando comparados com aqueles que não usaram a ferramenta.⁶ Ainda, outro estudo evidenciou uma relação entre o anonimato nos encontros sexuais e o uso de aplicativos de redes geossociais.⁷ Em contrapartida, uma pesquisa na China não encontrou diferença significativa de densidade de incidência de sífilis adquirida entre usuários de aplicativos (17,4, IC 95% 12,0-22,7 por 100 pessoas/ano) e não usuários (16,1, IC 95% 9,8-22,3 por 100 pessoas/ano).⁸ Sob essa ótica, o uso dessas tecnologias necessita ser mais explorado no cenário da sífilis adquirida.

Portanto, o uso de redes sociais informatizadas para encontros

sexuais, se não for melhor compreendido no contexto da sífilis, pode representarr uma ameaça ao controle dessa infecção. No Brasil, um estudo mostrou uma associação entre HSH que usam aplicativos para encontros sexuais e praticam sexo anal sem preservativo, um número maior de parceiros e proporções mais altas de ISTs (gonorreia e clamídia).⁹ No entanto, não foram encontrados estudos recentes no país que explorem esse tópico.

Nesse contexto, este estudo tem como objetivo explorar o uso de aplicativos de redes sociais informatizadas para encontros sexuais em indivíduos com sífilis adquirida durante a pandemia da Covid-19. É possível que o uso desses aplicativos por indivíduos com sífilis seja comum, mesmo em um período de *lockdown*, e pode trazer à tona a necessidade de incorporar o tema em estudos que explorem a relação entre as redes sociais informatizadas nas consultas com profissionais de saúde para pessoas com sífilis e nas atividades de educação sexual.

5.4.3 Materiais e Métodos

Foi realizada uma série de casos em um serviço público de IST localizado no Distrito Federal, Brasil. Esse serviço integra o Sistema Único de Saúde (SUS) e está situado em uma região central da cidade. Oferece serviços de aconselhamento e testes rápidos de HIV, sífilis, hepatite B e C, que podem ser realizados de forma anônima, sem a necessidade de agendamento prévio.

A coleta de dados ocorreu entre março de 2020 e dezembro de 2021, em um local privado, por um entrevistador guiado por um questionário incluído na plataforma Research Electronic Data Capture (REDCap®), após a realização da consulta de aconselhamento pós-teste e a formalização do consentimento por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, foi dada a opção de

autopreenchimento do questionário diretamente em um *tablet* nos casos de perguntas sensíveis. Essas medidas foram tomadas para minimizar o viés de informação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (número CAAE: 07448818.0.1001.5558).

Incluímos todos os pacientes com 18 anos ou mais, recentemente diagnosticados com sífilis adquirida, que concordaram em participar do estudo. Mulheres grávidas e pessoas incapazes de responder ao questionário foram excluídas.

As variáveis estudadas incluíram características sociodemográficas, comportamentais, de saúde, medidas preventivas contra ISTs, e uma descrição das principais redes sociais informatizadas utilizadas pelos participantes. A definição de uso de redes sociais informatizadas foi estabelecida pelo uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais nos últimos 12 meses da entrevista. Realizou-se uma análise exploratória descritiva, utilizando proporções para variáveis categóricas e mediana e intervalo interquartil (IQR) ou intervalo para variáveis contínuas. Dados faltantes foram considerados como ausentes e excluídos da análise.

A análise estatística foi realizada com o software R® 4.3.3.

5.4.4 Resultados

A caracterização sociodemográfica dos 97 participantes está apresentada na Tabela 1. A maioria dos indivíduos diagnosticados era do sexo masculino (88,66%), pardo (44,21%) e possuía ensino médio completo (50,54%), com mediana de idade de 29 anos (IQR = 24-35 anos). A atividade principal consistia em trabalhar (67,71%), e a mediana de renda foi de 2.000 reais (IQR 1.400 - 3.000 reais). A situação conjugal da maior parte dos participantes era solteiro (85,26%) e a maioria não possuía filhos (84,38%). A maior parte residia no Distrito Federal (91,75%), em casas do tipo alugada (50,53%). Em relação ao acesso à internet, 89,58% dos indivíduos

possuíam acesso no domicílio e 92,71% por meio do celular.

Tabela 1 Características sociodemográficas dos indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021)

Variáveis (n)	Casos (%)
Sexo ao nascer (97)	
Masculino	86 (88,66)
Feminino	11 (11,34)
Raça/cor autorreferida*(95)	
Branco	19 (20,00)
Preto	29 (30,53)
Pardo	42 (44,21)
Amarelo	1 (1,05)
Indígena	4 (4,21)
Escolaridade (93)	
Até o ensino Fundamental Completo Sem estudo	22 (23,66)
Ensino médio completo	47 (50,54)
Superior completo ou mais	24 (25,81)
Atividade principal (96)	
Trabalhar	65 (67,71)
Estudar	16 (16,67)
Aposentado(a)	1 (1,04)
Desempregado (não trabalha nem estuda)	11 (11,46)
Outros"	3 (3,12)
Situação Conjugal (95)	
Solteiro	81 (85,26)
Casado	4 (4,21)
Divorciado	4 (4,21)
União estável	5 (5,26)

Viúvo	1 (1,05)
Possui filhos	
Sim	15 (15,62)
Não	81 (84,38)
Residência do Distrito Federal	
Sim	89 (91,75)
Não	8 (8,25)
Tipo de moradia	
Alugada	48 (50,53)
Própria	28 (29,47)
Em situação de rua	2 (2,11)
Coletiva/república	6 (6,32)
Com os pais ou parentes com casa própria	11 (11,58)
Acesso à internet em casa	
Sim	86 (89,58)
Não	10 (10,42)
Acesso à internet pelo celular	
Sim	89 (92,71)
Não	7 (7,29)

Idade (anos): mediana = 29 (IQR = 24-35); Renda (reais) = 2.000 (IQR 1.400 - 3.000); * Raça/cor autorreferida usado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); ** PrEP: Profilaxia Pré-exposição; *** PEP: Profilaxia Pós-exposição

A Tabela 2 demonstra as características de saúde e as estratégias de prevenção de ISTs. A maioria dos entrevistados relatou ter apoio para o cuidado em saúde (52,13%). Além disso, 43,62% relataram já ter vivenciado uma situação de violência e 28,42% tinham diagnóstico de depressão. Quanto às estratégias de prevenção de ISTs, 5,26% estavam em uso de PrEP, 8,42% em uso de PEP; 54,74% estavam com esquema vacinal completo para hepatite B e 11,58% estavam vacinados contra o Papiloma Vírus Humano (HPV). Apenas 8,51% faziam uso regular de preservativo, enquanto 46,81% relataram

nunca usar. O uso de gel lubrificante foi informado por 86,17% dos entrevistados. No momento do diagnóstico da sífilis, 13,40% dos entrevistados tinham parceiros sexuais previamente diagnosticados com a infecção.

Tabela 2 Características de situação de saúde e medidas de prevenção combinada dos indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021)

Apoio para o cuidado da própria saúde

Sim	49 (52,13)
Não	45 (47,87)

Vivenciou uma situação de violência (94)

Sim	41 (43,62)
Não	53 (56,38)

Diagnóstico de depressão (95)

Sim	27 (28,42)
Não	68 (71,58)

Uso de PrEP (95)**

Sim	5 (5,26)
Não	90 (94,74)

Uso de PEP* (95)**

Sim	8 (8,42)
Não	87 (91,58)

Vacinação contra o vírus da Hepatite B (HBV) (95)

Sim	52 (54,74)
Não	17 (17,89)
Não sabe	26 (27,37)

Vacinação contra o Papiloma Vírus Humano (HPV) (95)

Sim	11 (11,58)
-----	------------

Não	65 (68,42)
Não sabe	19 (20,00)
Frequência do uso de preservativo (94)	
Sempre	8 (8,51)
Frequentemente	8 (8,51)
Metade das vezes	15 (15,96)
Raramente	19 (20,21)
Nunca	44 (46,81)
Uso de gel lubrificante nas relações sexuais (94)	
Sim	81 (86,17)
Não	13 (13,83)
Tipo de paciente (97)	
Paciente índice	84 (86,60)
Parceria	13 (13,40)

A Tabela 3 demonstra as características comportamentais e a sumarização do uso de aplicativos para encontros sexuais dos indivíduos entrevistados. Em relação ao comportamento, 31,58% relataram o hábito de fumar e apenas um indivíduo relatou uso de drogas injetáveis. A mediana de idade da primeira relação sexual foi de 16 anos (IQR: 14-18). A parceria fixa foi informada por 45,26% dos entrevistados, com uma mediana de 5,5 parcerias sexuais (IQR: 3-20) nos últimos 12 meses. Vinte por cento relataram ter feito sexo em troca de dinheiro ou bens, e 54,26% informaram ter relações sexuais com parceiros anônimos. Além disso, enquanto o sexo sob o efeito de álcool foi informado por 72,34% dos indivíduos, 15,96% relataram relações sexuais com parceiros que sabidamente tinham alguma IST. A ruptura ou extravasamento de esperma durante o uso de preservativo foi informada por 44,57%.

Tabela 3 Características comportamentais e uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais de indivíduos com sífilis adquirida diagnosticados em um serviço de testagem e aconselhamento para IST, Brasília, Distrito Federal (2020-2021)

Hábito de fumar (95)	
Sim	30 (31,58)
Não	65 (68,42)
Uso de drogas injetáveis (94)	
Sim	1 (1,06)
Não	93 (98,94)
Parceria fixa (95)	
Sim	43 (45,26)
Não	52 (54,74)
Sexo em troca de dinheiro ou bens (95)	
Sim	19 (20,00)
Não	76 (80,00)
Sexo com parcerias anônimas (94)	
Sim	51 (54,26)
Não	43 (45,74)
Sexo sob consumo de álcool (94)	
Sim	68 (72,34)
Não	26 (27,66)
Sexo com parceria com IST conhecida (94)	
Sim	15 (15,96)
Não	79 (84,04)
Ruptura ou extravasamento de esperma durante uso do preservativo (92)	
Sim	41 (44,57)
Não	51 (55,43)
Uso de redes sociais para encontros sexuais (93)	
Sim	60 (64,52)

Não	33 (35,48)
Frequência do uso de aplicativos	
<i>Whatsapp</i> ®	31 (31,96)
<i>Facebook</i> ®/ <i>Instagram</i> ®	26 (26,80)
Outras redes sociais não específicas de namoro	24 (24,74)
<i>Tinder</i> ®	12 (12,37)
<i>Grindr</i> ®	38 (39,18)

(Dados relativos aos últimos 12 meses)

Número de parcerias sexuais nos últimos 12 meses: mediana = 5,5 (IQR: 3-20);

Número de parcerias sexuais nos últimos 12 meses conhecidas na internet: mediana = 3 (IQR: 0-8);

Idade da primeira relação sexual (anos): mediana = 16 (IQR: 14-18)

Por fim, no que se refere ao uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais, 64,52% dos indivíduos relataram utilizar esses aplicativos. Os aplicativos mais frequentemente mencionados foram *Grindr*® (39,18%), *WhatsApp*® (31,96%) e *Facebook*®/*Instagram*® (26,80%). Observou-se uma mediana de 3 parcerias sexuais conhecidas por meio de redes sociais informatizadas no período de 12 meses (IQR: 0-8).

5.4.5 Discussão

Investigamos as características socioeconômicas, comportamentais e o uso de redes sociais para encontros sexuais de 97 pessoas com sífilis adquirida que eram usuárias de um serviço de testagem e aconselhamento para IST durante a pandemia da Covid-19. Os resultados revelaram alta prevalência do uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais entre indivíduos com altas proporções de comportamentos de risco para ISTs, com o mais comum sendo o *Grindr*® (39,18%), seguido do *Whatsapp*® (31,96%) e *Facebook*®/*Instagram*® (26,80%).

A triagem para sífilis, realizada por meio de serviços de testagem e aconselhamento, inclusive para indivíduos assintomáticos, está na redução da morbidade e da mortalidade e na possibilidade de identificação de uma

rede de transmissão. Quando essa triagem não é realizada os indivíduos podem ser expostos à reinfeção, perpetuando a infecção na comunidade.¹⁰ No contexto do uso de aplicativos para encontros sexuais, essa rede pode se tornar ainda mais complexa.

Esta pesquisa foi realizada durante da pandemia da Covid-19, período em que esta emergência sanitária trouxe medidas de restrição e a necessidade dos serviços de ISTs se adaptarem para atender à demanda, visto ainda ser necessário o controle e a prevenção de doenças infecciosas. Esta experiência mostrou a importância de ter uma rede de atenção robusta para alcançar a equidade de assistência mesmo durante em eras de crise, especialmente para pessoas com sífilis e outras ISTs, que poderiam não ser prioridade naquele momento.² Destaca-se, também, necessidade de uma força de trabalho capaz de se adaptar a doenças reemergentes, evidenciados ao longo da história.¹¹

Nosso estudo revelou uma alta proporção de uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais entre indivíduos recém-diagnosticados com sífilis adquirida. Um estudo prévio indicou que jovens negros que fazem sexo com homens (JNHS) apresentam uma alta proporção de uso de aplicativos de mídia social para encontros sexuais.⁷ Além disso, um estudo de corte com a mesma população, que investigou a relação entre amigos do Facebook® e a incidência de sífilis, constatou que esses indivíduos tendem a selecionar amigos com status semelhante de sífilis e HIV. Observou-se que pessoas com sífilis podem se conectar com muitos indivíduos na rede, criando um cenário potencial de superdisseminação.¹² Assim, entende-se que o uso desses dispositivos para fins sexuais por pessoas com sífilis pode criar uma rede sexual com risco de transmissão da doença, o que exige que o tema seja abordado durante as consultas e que os parceiros sejam identificados e tratados.¹³

Aplicativos como Grindr®, WhatsApp®, Instagram®, Facebook®, Twitter® foram comumente citados como intermediários para encontros sexuais em nosso estudo. O uso desses aplicativos pela população em

geral, ou por grupos específicos (gays, lésbicas, bissexuais, homens que fazem sexo com homens, travestis e transgêneros), aumenta as possibilidades de contatos anônimos em espaços de socialização homoerótica no ciberespaço.⁹ Além disso, quando se trata do uso de aplicativos para encontros sexuais e sífilis, um estudo anterior encontrou uma associação entre o uso de aplicativos para encontrar parceiros sexuais e sífilis precoce, mediada por múltiplas parcerias.¹⁴ Esse cenário pode conduzir a comportamentos de risco para sífilis e outras ISTs e deve ser levado em consideração ao abordar indivíduos com essa infecção, promovendo também ações preventivas.

Um estudo com usuários desses aplicativos mostrou que o uso de redes sociais pode favorecer comportamentos de risco, sendo a população de HSH particularmente vulnerável.¹⁵ No entanto, em um estudo que envolveu indivíduos heterossexuais, revelou que aplicativos de namoro aumentaram a probabilidade de envolvimento em sexo grupal em 2,99 vezes (IC 95%: 1,36-6,58) em comparação com aqueles que não usavam a plataforma.⁶ Esses achados corroboram com nossos resultados de alta proporção de comportamentos de risco. Portanto, é evidente que abordar essa questão no contexto dos serviços de saúde é fundamental para todas as populações que se envolvem em comportamentos de risco, independentemente de pertencerem a populações-chave, com o objetivo de prevenir a sífilis e outras ISTs.

Ainda em relação aos comportamentos de risco, 54,26 relataram parcerias anônimas nos últimos 12 meses. O mesmo estudo anterior demonstrou que o uso de redes sociais pode levar ao aumento do número de parceiros sexuais desconhecidos.¹⁵ De forma controversa, um estudo realizado na China não mostrou uma diferença significativa na densidade de incidência de sífilis adquirida entre usuários de aplicativos (17,4, IC 95%: 12,0-22,7 por 100 pessoas-ano) e não usuários (16,1, IC 95%: 9,8-22,3 por 100 pessoas-ano).⁸ A partir dessa perspectiva, o uso de aplicativos ainda precisa ser mais explorado no contexto da sífilis adquirida, considerando as

diferenças culturais entre as regiões.

Assim como o uso generalizado de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais foi observado neste estudo, também pode ser possível utilizar essas ferramentas tecnológicas para atividades de conscientização sobre a importância do teste, do tratamento e da comunicação com parceiros sexuais. Na população de gays, bissexuais, HSH e transgêneros, é possível reduzir o ônus das ISTs utilizando inovações tecnológicas junto a iniciativas educacionais.¹⁶ Os sites de namoro *online* podem representar oportunidades para intervenções de saúde pública direcionadas aos indivíduos em risco.¹² Em uma meta-análise de intervenções para expandir a triagem para sífilis adquirida, o uso de tecnologias para lembretes (como SMS) e testes combinados de sífilis e HIV mostrou ser uma estratégia que pode ser analisada quanto ao custo-benefício para implementação, pois pode aumentar as taxas de triagem.¹⁷ Além disso, na atenção primária, a triagem de ISTs é um aspecto fundamental da atenção preventiva e da promoção da saúde dos pacientes.¹⁸ Surge, ainda, a necessidade de introduzir o tópico de aplicativos de namoro na abordagem de pessoas com sífilis e outras ISTs, bem como a necessidade de estudos futuros mais robustos para entender melhor esse fenômeno.

Este estudo tem limitações importantes. Em primeiro lugar, sua metodologia de série de casos e transversal não permite estabelecer a causalidade entre as variáveis e nem poder de amostra para calcular medidas de efeito. Foi estudada uma população específica à época, cujos comportamentos podem ser superestimados quando extrapolados para a população em geral. Além disso, a coleta de dados foi interrompida durante os picos da pandemia da Covid-19, o que limitou a amostra, porque em todo o país foi observado um declínio nas taxas de sífilis em 2020, provavelmente devido a uma redução na capacidade de diagnóstico durante a pandemia.³ No entanto, nossos dados podem ser válidos dentro do escopo desse serviço local de IST e destacaram a necessidade de mais estudos sobre o tema, com metodologias que permitam analisar a dinâmica da sífilis em

um contexto de redes sociais informatizadas amplamente difundidas.

Em conclusão, os indivíduos com sífilis adquirida atendidos no serviço de IST comumente utilizavam aplicativos para encontros sexuais no período do estudo e foi possível evidenciar comportamentos de risco para IST. Esses elementos representam a relevância de se considerar o uso desses aplicativos nas mais variadas possibilidades de intervenção para prevenir e interromper a transmissão da sífilis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa e Extensão Universitária (Fapeu).

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Fact sheets-Syphilis. OMS. Disponível: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis> [Acessado em 23 de março de 2024].
2. Liu M, Zhou J, Lan Y, Zhang H, Wu M, Zhang X, Leng L, Mi X, Li J. A Neglected Narrative in the COVID-19 Pandemic: Epidemiological and Clinical Impacts of the COVID-19 Outbreak on Syphilis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Sep 12;16:2485-2496. doi: 10.2147/CCID.S417522. PMID: 37719933; PMCID: PMC10505047.
3. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
4. Sambyal A, Dogra NK, Ranjan S, Sharma R, Blouria BPS. Syphilis and COVID-19: Changing trends. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2023 Jul-Dec;44(2):132-134. doi: 10.4103/ijstd.ijstd_22_23. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38223155; PMCID: PMC10785121.
5. Seara-Morais GJ, Pousada BF, Escaleira FF, Doi AM, Welter EAR, Avelino-Silva VI. Mobility restrictions during the COVID-19 pandemic and

- reduced outpatient HIV and syphilis testing in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2023 May-Jun;27(3):102771. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102771. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37088105; PMCID: PMC10106819.
6. Constantinou H, Fairley CK, Bradshaw CS, Choi EPH, Maddaford K, Phillips TR et al. Factors associated with group sex in heterosexual males and females attending a sexual health clinic in Melbourne, Australia: a cross-sectional survey. *Sex Health*. 2022;19(1):39-45. doi: 10.1071/SH21224.
 7. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis (A epidemia moderna de sífilis). *N Engl J Med*. 2020;382(9):845-54. doi: 10.1056/NEJMra1901593
 8. Xu J, Yu H, Tang W, Leuba SI, Zhang J, Mao X, et al. The Effect of Using Geosocial Networking Apps on the HIV Incidence Rate Among Men Who Have Sex With Men: Eighteen-Month Prospective Cohort Study in Shenyang, China. *J Med Internet Res*. 2018;20(12):e11303. doi: 10.2196/11303.
 9. Mateizer A, Avram E. Mobile Dating Applications and the Sexual Self: A Cluster Analysis of Users' Characteristics. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19: 1535. doi: 10.3390/ijerph19031535
 10. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde - Volume 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
 11. Sachdev D, Chew Ng RA, Hernandez K, Nguyen TQ, Cohen SE. COVID-19, HIV, and Syphilis Contact Tracing: What Have We Learned and Where Are We Headed? *Sex Transm Dis*. 2023 Aug 1;50(8S Suppl 1):S70-S76. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001758. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36538488; PMCID: PMC10348626.
 12. Duncan DT, Park SH, Hambrick HR, et al. Characterizing geosocial-networking app use among young black men who have sex with men: a multi-city cross-sectional survey in the Southern United States. *JMIR* 2018;6:e10316. doi: 10.2196/10316
 13. Young LE, Fujimoto K. The Co-evolution of online social networks and syphilis incidence among young black men who have sex with men (A coevolução das redes sociais on-line e a incidência de sífilis entre jovens negros que fazem sexo com homens). *Soc Sci Med*. 2021 Mar;272:113764.

doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113764.

14. DeSilva M, Hedberg K, Robinson B, et al. Um estudo de caso-controle que avalia o papel dos sites de encontro na internet e dos aplicativos de telefonia móvel na influência de um surto de sífilis: Condado de Multnomah, Oregon, EUA, 2014. *Sex Transm Infect* 2016;92:353-8. doi:10.1136/sextrans-2015-052509

15. Queiroz AAFLN, Matos MCB, Araújo TME de, et al. Infecções sexualmente transmissíveis e fatores associados ao uso de preservativos em usuários de aplicativos de namoro no Brasil. *Acta Paul Enferm* 2019;32:546-53. doi: 10.1590/1982-0194201900076

16. Alarcón Gutiérrez M, Palma Díaz D, Forns Cantón ML, Fernández- López L, García de Olalla P, Rius Gibert C. Trends in Sexual Health of Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men, and Transgender Individuals: Apps Driven Testing Program for HIV and Other STIs in Barcelona, Spain (2016-2023). *J Community Health*. 2024;49(3):429-438. doi: 10.1007/s10900-023-01310-9.

17. Moncrieff L, O'Reilly M, Hall L, Heal C. Intervenções destinadas a aumentar a triagem de sífilis entre indivíduos não grávidos em ambientes de saúde: uma revisão sistemática e meta-análise. *Sex Health*. 2024;21:SH24019. doi: 10.1071/SH24019.

18. Kevin L. Ard, Kenneth H. Mayer. A practical approach to sexually transmitted infection screening for the primary care clinician, *Medical Clinics of North America* 2024;108:267-78. doi: 10.1016/j.mcna.2023.08.014.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis adquirida, apesar de ser uma doença secular, apresenta-se hoje em um cenário diferente do passado: a disponibilidade de medicamentos que previnem a infecção pelo HIV, mas que requerem outros mecanismos para a prevenção de demais ISTs; e o advento dos recursos tecnológicos das redes sociais informatizadas que aumentam o potencial de conhecer e interagir com pessoas de diversos grupos em curto tempo.

A revisão sistemática apresentada apontou que as taxas de sífilis adquirida na população que utiliza PrEP podem ser bastante elevadas, podendo apresentar variações ao longo do acompanhamento, e afetam principalmente HSH e a faixa etária de 33 a 38 anos.

Esta busca necessitou de uma segunda etapa para compreender os fatores associados à sífilis adquirida na PrEP, a fim de que fatores comportamentais e socioeconômicos fossem abordados, resultando na coorte de usuários de PrEP do Brasil. Além da alta incidência, evidenciaram-se como fatores associados importantes ser homossexual, apresentar história de sífilis, ter alto número de parceiros sexuais e fazer uso de drogas recreativas. Adicionalmente, realizando abordagens de aprendizado de máquina a partir de modelos de predição, foi possível evidenciar um modelo de predição de sífilis com dados de usuários de PrEP de um sistema de informação de âmbito nacional.

Adicionalmente, imergindo no conhecimento sobre o uso de redes sociais para encontros sexuais, variável não inserida na coorte, evidenciou-se que indivíduos com sífilis adquirida atendidos em um serviço de testagem e aconselhamento comumente usam aplicativos para encontros sexuais, sendo possível demonstrar uma associação com a idade mais jovem, ser homossexual ou bissexual e ter parcerias anônimas.

Os estudos desta tese contribuem para ampliar o conhecimento sobre a sífilis adquirida, em diferentes contextos, sendo possível identificar um subgrupo de usuários de PrEP mais vulneráveis à infecção que pode se

beneficiar de estratégias específicas. De fato, é necessário reforçar, nesta população, a adesão às medidas contidas no rol da Prevenção Combinada nesta população.

Foi possível, ainda, prever a sífilis por modelo preditivo com acurácia moderada, embora a profilaxia para a sífilis adquirida por meio da doxiciclina ainda esteja limitada pela falta de consenso sobre o grupo de alto risco para receber a doxy-pep, os potenciais efeitos colaterais e a preocupação sobre a resistência aos antibióticos. (4)

Neste impasse, com os achados da coorte de PrEP do Brasil, pode ser verificado por meio de estudos futuros o uso da doxy-PEP neste subgrupo específico. Recomendações já existentes do CDC orientam a dispensação de doxiciclina para uso sob demanda em relações de risco, destinada a HSH e mulheres transgêneros com histórico de IST bacteriana. O custo-benefício pode ser avaliado em locais onde seja possível obter maior acesso a esses subgrupos, como em serviços sentinelas (41)

A PrEP é, por si só, uma oportunidade de rastreio da sífilis adquirida em populações com comportamentos de risco à infecção. No entanto, no Brasil, o uso da profilaxia é mais amplo em indivíduos com menor vulnerabilidade social e em locais com maior densidade de médicos e número de unidades dispensadoras do medicamento. (42) Ou seja, não atinge as populações mais vulneráveis que poderiam se beneficiar também com o rastreio para sífilis adquirida, além do HIV.

Ainda assim, o serviço prestado para prevenir o HIV não é suficiente para identificar, tratar e monitorar as redes sexuais infectadas por sífilis. A atenção primária, nesta perspectiva, pode ter um papel fundamental para alcançar as demais populações e promover ações de prevenção da sífilis. No âmbito das políticas públicas, é possível avaliar o custo-benefício de recursos de aprendizado de máquina para identificar indivíduos mais vulneráveis à sífilis já na primeira consulta para PrEP, utilizando variáveis preditoras e adicionando medidas preventivas para sífilis a esses grupos. Isso é viável devido ao baixo custo desse recurso e à sua compatibilidade

com o cenário dos dados de PrEP nacional, que não requer infraestrutura tecnológica robusta.

Assim como foi observado o amplo uso de aplicativos de redes sociais para encontros sexuais, também pode ser possível usar essa ferramenta tecnológica para atividades de conscientização sobre a importância da testagem, tratamento e comunicação às parcerias sexuais. Na população de gays, bissexuais, HSH e transgêneros é possível reduzir o fardo das IST utilizando como estratégias de saúde pública inovações tecnológicas com iniciativas educativas. (43)

Em uma metanálise sobre intervenções para ampliar o rastreamento da sífilis adquirida, o envolvimento de tecnologias para lembretes (SMS, por exemplo) e a testagem da sífilis agrupada ao HIV podem ser submetidas à análise custo efetiva para aplicação, pois pode apresentar aumento do rastreamento. (44) Emerge, também, a reflexão de introduzir o tema de aplicativos para encontros sexuais na abordagem às pessoas com sífilis e demais IST, além de estudos posteriores mais robustos para compreender melhor esse fenômeno.

Algumas limitações importantes podem ser citadas aqui. Sobre a revisão sistemática, a ausência de busca de literatura cinza pode ter obstado a descobrir outros relatórios de pesquisa relevantes. Em relação à coorte, o uso de dados secundários embora tenha permitido dar magnitude à pesquisa, não possibilitou incluir outras variáveis de interesse, inclusive o uso dos aplicativos para encontros sexuais. Por fim, o estudo transversal foi impactado na coleta de dados durante o período da pandemia de Covid-19, resultando em um número de participantes abaixo do estimado, o que reduziu o poder da amostra. No entanto, esses estudos não esgotam a discussão sobre o tema, mas ampliam o conhecimento existente e dão suporte a pesquisas futuras baseadas nos achados.

Em suma, este trabalho contribui com novos conhecimentos sobre aspectos da sífilis adquirida. Esses achados reforçam a necessidade de reavaliar as atuais políticas públicas voltadas para o combate à infecção. Isso inclui a revisão dos protocolos e o fortalecimento de uma vigilância

epidemiológica ativa e eficaz na atenção primária, com o objetivo de reduzir as taxas de sífilis na população geral e, conseqüentemente, diminuir a incidência de sífilis gestacional e congênita, alinhando-se às metas globais da Agenda 2030.

REFERÊNCIAS

1. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis (A epidemia moderna de sífilis). *N Engl J Med*. 2020;382(9):845-54. doi: 10.1056/NEJMra1901593
2. O'Byrne P, MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019;365:l4159. doi: 10.1136/bmj.l4159.
3. Junco-Fernández A, Montgomery MC, Crowley C, Bertrand T, Marak TP, Maynard MA et al. Increasing Syphilis in Rhode Island: Return of an Old Foe. *R I Med J* (2013). 2019 Feb 1;102(1):50-54. PMID: 30709076; PMCID: PMC7086478.
4. Tudor ME, Al Aboud AM, Leslie SW, Gossman W. Syphilis. [Updated 2024 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534780/> Acesso em: 23 mai 2024.
5. Ministério da Saúde do Brasil. Manual técnico para diagnóstico da Sífilis. 2021 [Cited 2024 mai 14]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sifilis/publicacoes/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis.pdf>
6. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2017 [Cited 2024 mai 14]. Disponível em: <https://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>
7. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com IST. 2022 [Cited 2024 mai 16]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view
8. Hudson MM, Morton RS. Fracastoro and syphilis: 500 years on. *The Lancet*. 1996;348(9040):1495-6. doi: 10.1016/S0140-6736(96)08170-6.
9. Ministério da Saúde do Brasil. Nota Informativa n.º 2-SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS. Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. 2017. [Cited 2024 mai 23]. Disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf.
10. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de Vigilância em Saúde – Volume 2. 2024 [Cited 2024 mai 16]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude-volume-2-6a-edicao/view>

11. Silva ÂAO, Lima AA, Vasconcelos LCM, Almeida RA, Freitas NEM, Habib FL et al. Performance Assessment of Treponemal and Nontreponemal Tests for the Diagnosis of Acquired Syphilis. *Am J Trop Med Hyg.* 2024:tpmd230238. doi: 10.4269/ajtmh.23-0238.
12. Gordis L. *Epidemiology.* Revinter. 2017. 5ª Edition. Capítulo 2.
13. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2023 [Cited 2024 mai 14]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023>
14. Santos MM, Rosendo TMSS, Lopes AKB, Roncalli AG, Lima KC. Weaknesses in primary health care favor the growth of acquired syphilis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(2):e0009085. doi: 10.1371/journal.pntd.0009085
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Surveillance, 2022. 2024 [Cited 2024 jun14]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2022/default.htm>.
16. Kidd SE, Grey JA, Torrone EA, Weinstock HS. Increased methamphetamine, injection drug, and heroin use among women and heterosexual men with primary and secondary syphilis — United States, 2013–2017. *MMWR morb. mortal.* 2019 Feb 15;68(6):144-148. doi: 10.15585/mmwr.mm6806a4.
17. Fuertes-Bucheli JF, Buenaventura-Alegría DP, Rivas-Mina AM, Pacheco-López R. Congenital Syphilis Prevention Challenges, Pacific Coast of Colombia, 2018–2022. *Emerging Infectious Diseases.* 2024;30(5):890-9. doi:10.3201/eid3005.231273.
18. Lazarus G, Wangsaputra VK, Christianto, Louisa M, Soetikno V, Hamers RL. Safety and Pharmacokinetic Profiles of Long-Acting Injectable Antiretroviral Drugs for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:664875. doi: 10.3389/fphar.2021.664875.
19. Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD007189. doi: 10.1002/14651858.CD007189.pub3.
20. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV. 2022 [Cited 2024 mai 14]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_profilaxia_prep.pdf

21. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global epidemiologic characteristics of sexually transmitted infections among individuals using Preexposure Prophylaxis for the prevention of HIV Infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917134. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17134.
22. Rajula HSR, Verlato G, Manchia M, Antonucci N, Fanos V. Comparison of Conventional Statistical Methods with Machine Learning in Medicine: Diagnosis, Drug Development, and Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):455. doi: 10.3390/medicina56090455.
23. Peiffer-Smadja N, Rawson TM, Ahmad R, Buchard A, Georgiou P, Lescure FX et al. Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: a narrative review of current applications. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):584-95. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.009.
24. Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med*. 2018;284(6):603-19. doi: 10.1111/joim.12822.
25. Xu X, Yu Z, Ge Z, Chow EPF, Bao Y, Ong JJ et al. Web-Based Risk Prediction Tool for an Individual's Risk of HIV and Sexually Transmitted Infections Using Machine Learning Algorithms: Development and External Validation Study. *J Med Internet Res*. 2022;24(8):e37850. doi: 10.2196/37850.
26. Xu X, Ge Z, Chow EPF, Yu Z, Lee D, Wu J et al. A Machine-Learning-Based Risk-Prediction Tool for HIV and Sexually Transmitted Infections Acquisition over the Next 12 Months. *J Clin Med*. 2022;11(7):1818. doi: 10.3390/jcm11071818.
27. Elder HR, Gruber S, Willis SJ, Cocoros N, Callahan M, Flagg EW. Can Machine Learning Help Identify Patients at Risk for Recurrent Sexually Transmitted Infections? *Sex Transm Dis*. 2021;48(1):56-62. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001264.
28. Young LE, Fujimoto K. The Co-evolution of online social networks and syphilis incidence among young black men who have sex with men. *Soc Sci Med*. 2021;272:113764. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113764.
29. Constantinou H, Fairley CK, Bradshaw CS, Choi EPH, Maddaford K, Phillips TR et al. Factors associated with group sex in heterosexual males and females attending a sexual health clinic in Melbourne, Australia: a cross-sectional survey. *Sex Health*. 2022;19(1):39-45. doi: 10.1071/SH21224.
30. Xu J, Yu H, Tang W, Leuba SI, Zhang J, Mao X, et al. The Effect of Using Geosocial Networking Apps on the HIV Incidence Rate Among Men Who Have Sex With Men: Eighteen-Month Prospective Cohort Study in

Shenyang, China. *J Med Internet Res*. 2018;20(12):e11303. doi: 10.2196/11303.

31. Mateizer A, Avram E. Mobile Dating Applications and the Sexual Self: A Cluster Analysis of Users' Characteristics. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1535. doi: 10.3390/ijerph19031535.
32. Bastos GG. Os sujeitos-gays e os aplicativos de relacionamento: sentidos sobre as doenças sexualmente transmissíveis no jornalismo brasileiro. *Rev Linguagem [Internet]*. 2021;37(1):36–51.
33. Queiroz AAFLN, Matos MCB, Araújo TME, Reis RK, Sousa ÁFL. Infecções sexualmente transmissíveis e fatores associados ao uso do preservativo em usuários de aplicativos de encontro no Brasil. *Acta Paul Enferm*. 2019;32(5):546–53. doi: 10.1590/1982-0194201900076
34. Duncan DT, Park SH, Hambrick HR, Dangerfield li DT, Goedel WC, Brewer R, et al. Characterizing geosocial-networking app use among young black men who have sex with men: a multi-city cross-sectional survey in the Southern United States. *JMIR mHealth uHealth*. 2018;6(6):e10316. doi: 10.2196/10316
35. World Health Organization. *Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável*. Genebra: WHO, 2015.
36. Elendu C, Amaechi DC, Elendu ID, Elendu TC, Amaechi EC, Usoro EU, et al. Global perspectives on the burden of sexually transmitted diseases: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;17;103(20):e38199. doi: 10.1097/MD.00000000000038199.
37. Queiroz JHFS, Barbosa MDS, Perez EVO, Silva BO, Souza GHA, Gonçalves CCM, Croda J, et al. Seroprevalence of *Treponema pallidum* infection among high-risk populations from Brazil. *Acta Trop*. 2024;256:107255. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107255.
38. Cannon C, Celum C. Sexually transmissible infection incidence in men who have sex with men using HIV pre-exposure prophylaxis in Australia. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1103-5. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00284-5.
39. Crenner C. The Tuskegee Syphilis Study and the scientific concept of racial nervous resistance. *J Hist Med Allied Sci*. 2012;67(2):244-80. doi: 10.1093/jhmas/jrr003.
40. Zenilman JM. Ethics gone awry: the US Public Health Service studies in Guatemala; 1946-1948. *Sex Transm Infect*. 2013;89(4):295-300. doi: 10.1136/sextrans-2012-050741.
41. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024*. 2024

[Cited 2024 jul 24]. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/rr/pdfs/rr7302a1-H.pdf>

42. Rodrigues SS, Andrade AFSM, Silva K, Silva ÂM, Martins-Filho PR. Demographic, socioeconomic, and health structure factors associated with the use of HIV pre-exposure prophylaxis in Brazil: A nationwide ecological study. *Int J STD AIDS*. 2024;9564624241252186. doi: 10.1177/09564624241252186.
43. Alarcón Gutiérrez M, Palma Díaz D, Forns Cantón ML, Fernández-López L, García de Olalla P, Rius Gibert C. Trends in Sexual Health of Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men, and Transgender Individuals: Apps Driven Testing Program for HIV and Other STIs in Barcelona, Spain (2016-2023). *J Community Health*. 2024;49(3):429-38. doi: 10.1007/s10900-023-01310-9.
44. Moncrieff L, O'Reilly M, Hall L, Heal C. Interventions aimed at increasing syphilis screening among non-pregnant individuals in healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2024;21:SH24019. doi: 10.1071/SH24019.

APÊNDICES

Apêndice A - material suplementar – primeiro artigo

Tabela suplementar 1 Caracterização dos artigos selecionados

id	Estudo	Título do artigo	Jornal	Ano de publicação	Avaliação da qualidade *
1	Solomon et al., 2014 ²	A sífilis prevê a incidência de HIV entre homens e mulheres transgêneros que fazem sexo com homens em um estudo de profilaxia pré-exposição	Clin. Infect. Dis.	2014	Baixo risco de viés
2	Volk et al., 2015 ²	Nenhuma nova infecção por HIV com o aumento do uso da profilaxia pré-exposição ao HIV em um ambiente de prática clínica	Clin. Infect. Dis.	2015	Satisfatório
3	Liu et al., 2016 ³	Profilaxia de pré-exposição para infecção por HIV integrada a serviços de saúde sexual municipais e comunitários	JAMA Intern. Med.	2016	Bom
4	Nguyen et al., 2018 ⁴	Incidência de infecções sexualmente transmissíveis antes e depois da profilaxia pré-exposição ao HIV	AIDS	2018	Bom
5	Spinelli et al.,	Adesão do provedor às diretrizes de monitoramento da	Fórum	2018	Bom

	2018 ⁵	profilaxia pré-exposição em uma grande rede de atenção primária	Aberto Infect. Dis.		
6	Beymer et al., 2018 ⁶	O uso da profilaxia pré-exposição ao HIV leva a uma maior incidência de infecções sexualmente transmissíveis? Um estudo de caso cruzado com homens que fazem sexo com homens em Los Angeles, Califórnia	Sex. Transm. Infect.	2018	Satisfatório
7	Hevey et al., 2018 ⁷	Continuação da preparação, taxas de testes de HIV e DST e prestação de cuidados preventivos em uma coorte baseada em clínicas	AIDS Educ. Prev.	2018	Bom
8	Phanuphak et al., 2018 ⁸	Programa Princess PrEP: O primeiro modelo liderado por uma população-chave para fornecer profilaxia pré-exposição a populações-chave por populações-chave na Tailândia	Sexo. Saúde	2018	Bom
9	Traeger et al., 2019 ⁹	Associação da profilaxia pré-exposição ao HIV com a incidência de infecções sexualmente transmissíveis entre indivíduos com alto risco de infecção pelo HIV	JAMA	2019	Bom
10	Hoth et al., 2019 ¹⁰	Iowa TelePrEP: um modelo de telessaúde em parceria com a saúde pública para a administração da profilaxia de pré-exposição ao vírus da imunodeficiência humana em um estado rural.	Sex Transm Dis	2019	Satisfatório
11	Montaño et al., 2019 ¹¹	Diferenças no risco de infecções sexualmente transmissíveis comparando usuários de profilaxia pré-exposição e controles históricos com pontuação de propensão em um ambiente clínico.	AIDS	2019	Bom
12	Hightow-	Incidência e correlações de infecções sexualmente	Clin. Infect.	2019	Bom

	Weidman et al., 2019 ¹²	transmissíveis entre homens negros que fazem sexo com homens participantes do HIV Prevention Trials Network 073 Preexposure Prophylaxis Study	Dis.		
13	McManus et al., 2020 ¹³	Comparação de tendências nas taxas de infecções sexualmente transmissíveis antes e depois do início da profilaxia pré-exposição ao HIV entre homens que fazem sexo com homens.	JAMA Netw Open	2020	Bom
14	Schumacher et al., 2020 ¹⁴	Triagem de infecções sexualmente transmissíveis entre gays, bissexuais e outros homens que fazem sexo com homens com prescrição de profilaxia pré-exposição na cidade de Baltimore, Maryland	Clin. Infect. Dis.	2020	Bom
15	Van Praet et al., 2020 ¹⁵	<i>Mycoplasma genitalium</i> ; aquisição e resistência a macrolídeos após o início da profilaxia pré-exposição ao HIV em homens que fazem sexo com homens.	Sex. Transm. Infect.	2020	Satisfatório
16	Freeborn, Portillo, Boyer e Santos, 2020 ¹⁶	Classificação incorreta de riscos à saúde sexual em uma coorte de baixo risco autoidentificada de homens que fazem sexo com homens (HSH) inscritos em um programa comunitário de PrEP	AIDS Care Psychol. Socio-Med. Asp. AIDS HIV	2020	Bom
17	Morgat et al., 2020 ¹⁷	Número, tipo e custo dos testes microbiológicos durante a profilaxia pré-exposição ao HIV: a experiência de um hospital francês	Med. Mal. Infect.	2020	Satisfatório
18	Peel et al., 2021 ¹⁸	Apresentação clínica da sífilis incidente entre homens que fazem sexo com homens que tomam profilaxia pré-exposição ao HIV em Melbourne, Austrália	Clin. Infect. Dis.	2021	Satisfatório

19	Van Dijck et al., 2021 ¹⁹	Enxaguante bucal antibacteriano para prevenir infecções sexualmente transmissíveis em homens que fazem sexo com homens que tomam profilaxia pré-exposição ao HIV (PReGo): um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo.	Lancet Infect. Dis.	2021	Baixo risco de viés
20	Iniesta et al., 2021 ²⁰	Implementação do programa de profilaxia pré-exposição na Espanha. Viabilidade de quatro modelos diferentes de fornecimento.	PLoS One	2021	Bom
21	Kiefer et al., 2021 ²¹	Casos incidentes de infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de profilaxia pré-exposição para prevenção do HIV em Honolulu, Havaí	Hawaii J Health Soc Welf	2021	Baixa
22	Azarnoosh, Johansen e Martin-Iguacel 2021 ²²	Incidência de infecções sexualmente transmissíveis após o início da profilaxia pré-exposição ao HIV entre HSH no sul da Dinamarca	Am J Mens Health	2021	Bom
23	Laurent et al., 2021 ²³	Profilaxia pré-exposição ao HIV para homens que fazem sexo com homens na África Ocidental: um estudo de demonstração em vários países	Lancet HIV	2021	Bom
24	Jongen et al., 2021 ²⁴	Escolhendo a profilaxia pré-exposição ao HIV baseada em eventos e diária - dados de dois projetos europeus de demonstração de PrEP entre homens que fazem sexo com homens	Jornal da Sociedade Internacional de AIDS	2021	Bom
25	Chemtob et al., 2021 ²⁵	Padrões de compra de profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP)	PLoS One	2021	Satisfatório

		e ocorrência de DST entre homens israelenses: uma análise de coorte			
26	Saxton et al., 2022 ²⁶	Adesão, comportamento sexual e infecções sexualmente transmissíveis em uma coorte de PrEP prospectiva da Nova Zelândia: 12 meses de acompanhamento - e disparidades étnicas	Aids e comportam ento	2022	Bom
27	Lemmet et al., 2022 ²⁷	Alta prevalência e incidência de sífilis em pessoas vivendo com HIV e usuários de profilaxia pré-exposição: uma análise retrospectiva da coorte francesa Dat'AIDS	PLoS One	2022	Bom
28	Barbosa, Monteiro, Montenegro, Batista e Montarroyos, 2022 ²⁸	Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) em um ambiente clínico brasileiro: adesão, eventos adversos, comportamento sexual e infecções sexualmente transmissíveis	Arch Sex Behav	2022	Bom
29	Zeggagh et al., 2022 ²⁹	Incidência e fatores de risco para infecções sexualmente transmissíveis recorrentes entre HSH em profilaxia pré-exposição ao HIV	AIDS	2022	Bom
30	Tabatabavakili et al., 2022 ³⁰	Incidência de infecções pelo vírus da hepatite C entre usuários de profilaxia pré-exposição ao vírus da imunodeficiência humana	Gastroente rologia Clínica e Hepatologi a	2022	Satisfatório
31	Traeger et al., 2022 ³¹	Análise de classe latente de comportamentos sexuais e atitudes em relação a infecções sexualmente	Aids e comportam	2022	Satisfatório

		transmissíveis entre homens gays e bissexuais que usam PrEP	ento		
32	Schmidt et al., 2022 ³²	Baixa incidência de infecção por HIV e diminuição da incidência de infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de PrEP em 2020 na Alemanha	Infecção	2022	Bom
33	Traeger et al., 2022 ³³	Tendências reais na incidência de infecções bacterianas sexualmente transmissíveis entre homens gays e bissexuais que usam a profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) na Austrália após a implementação da PrEP em todo o país: uma análise dos dados de vigilância sentinela	Lancet Infect. Dis.	2022	Satisfatório
34	Candler et al., 2022 ³⁴	Auditoria retrospectiva de uma coorte de conveniência de indivíduos em profilaxia pré-exposição ao HIV em Alberta, Canadá	JAMMI	2022	Bom
35	Hechter et al., 2022 ³⁵	Infecções sexualmente transmissíveis entre homens e mulheres transgêneros que usam a profilaxia pré-exposição ao HIV em um grande sistema de saúde integrado - um estudo de coorte	J. Acquired Immune Defic. Syndr.	2022	Satisfatório

*Avaliado usando a Escala NOS para estudos observacionais (boa, satisfatória ou baixa qualidade) ou a Escala Cochrane para ensaios clínicos (baixo risco de viés ou alto risco de viés).

Tabela suplementar 2 – Caracterização dos estudos selecionados

id	Estudo	Tipo de estudo	Local (país) da pesquisa	Período de estudo	População-alvo com critérios de PrEP	Tipo de PrEP	Intervalo de acompanhamento (meses)	Teste de diagnóstico para sífilis
1	Solomon et al., 2014 ¹	Estudo clínico randomizado	Brasil, Estados Unidos, Tailândia, Equador, África do Sul e Peru	Julho/2007 a dezembro/2009	Homem ao nascer, ≥18 anos	Dose diária	1	RPR*, VDRL**, FTA-ABS***
2	Volk et al., 2015 ²	Coorte clínica	Estados Unidos	Julho/2012 a fevereiro/2015	Qualquer usuário de PrEP	Não informado	1 a 3 meses	Não informado
3	Liu et al., 2016 ³	Coorte	Estados Unidos	Outubro/2012 a janeiro/2014	Homem ao nascer, ≥18 anos	Dose diária	1, 3, 6, 9, 12	RPR, VDRL, FTA-ABS
4	Nguyen et al., 2018 ⁴	Coorte retrospectiva	Canadá	2010 a 2015	Grupo 1 (usuários de PrEP): HSH, ≥18 anos; Grupo 2: HSH	Dose diária e sob demanda	3	Ensaio de imunoabsorção enzimática de IgG, RPR, TPPA****

					que receberam prescrição de PEP			
5	Spinelli et al., 2018 ⁵	Coorte	Estados Unidos	Janeiro/2013 a julho/2017	Qualquer usuário de PrEP	Não informado	Não informado	Não informado
6	Beymer et al., 2018 ⁶	Caso de cruzamento	Estados Unidos	Outubro/2015 a maio/2017	MSM	Não informado	Não informado	Não informado
7	Hevey et al., 2018 ⁷	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	Dezembro/2010 a julho/2016	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária	Não informado	Não informado
8	Phanuphak et al., 2018 ⁸	Coorte	Tailândia	Janeiro/2016 a dezembro/2017	HSH ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens	Dose diária	6	TPHA*****, RPR
9	Traeger et al., 2019 ⁹	Coorte	Austrália	Julho/2016 a abril/2018	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária	3	Teste sorológico usado para diagnosticar a sífilis
10	Hoth et al.,	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	Fevereiro/2017 a outubro/2018	Qualquer usuário de	Não informado	3	Não informado

	2019 ¹⁰	va			PrEP			
11	Montaño et al., 2019 ¹¹	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	Outubro/2011 a setembro/2017	MSM	Não informado	0, 1, 3, 6...	RPR, TPPA
12	Hightow - Weidman et al., 2019 ¹²	Coorte	Estados Unidos	Agosto/2012 a setembro/2014	Homem ao nascer, ≥18 anos de idade, negro	Dose diária	1, 2, 3, 6, 9, 12	RPR e teste treponêmico confirmatório
13	McManus et al., 2020 ¹³	Coorte retrospectiva	Austrália	Março/2016 a abril/2018	MSM	Dose diária	3	Não informado
14	Schumacher et al., 2020 ¹⁴	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	Setembro/2015 a março/2018	HSH, gays e bissexuais	Não informado	6	Não informado
15	Van Praet et al., 2020 ¹⁵	Coorte retrospectiva	Bélgica	Junho/2017 a março/2019	MSM	109 pessoas usaram a dose diária	3	Triagem molecular altamente sensível
16	Freeborn, Portillo, Boyer e	Coorte	Estados Unidos	Novembro/2014 a maio/2016	HSH, gay, bissexual, transgênero, ≥18 anos de	Não informado	0,1, 3, 6, 9, 12	Não informado

	Santos, 2020 ¹⁶				idade			
17	Morgat et al., 2020 ¹⁷	Coorte retrospectiva	França	Março/2016 a dezembro/2019	Qualquer usuário de PrEP	Não informado	Não informado	Quimioluminescência junto com RPR/VDRL
18	Peel et al., 2021 ¹⁸	Coorte retrospectiva	Austrália	Fevereiro/2016 a março/2019	MSM	Não informado	3	RPR, imunoensaio de quimioluminescência, TPPA
19	Van Dijck et al., 2021 ¹⁹	Estudo clínico randomizado	Bélgica	Abril/2019 a março/2020	Qualquer usuário de PrEP	Não informado	3	RPR, TPA
20	Iniesta et al., 2021 ²⁰	Coorte	Espanha	Dezembro/2017 a outubro/2019	GBHSH, profissionais do sexo, de 18 a 65 anos	Dose diária	3	Não informado
21	Kiefer et al., 2021 ²¹	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	Abril/2018 a maio/2019	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária	3	RPR, teste de anticorpos específicos para <i>Treponema</i> .
22	Azarnoo	Caso de	Dinamarca	2017 a 2019	Qualquer	Dose diária	3	Não informado

	sh, Johansen e Martin-Iguacel 2021 ²²	cruzamento			usuário de PrEP			
23	Laurent et al., 2021 ²³	Coorte prospectiva	África	Novembro/2017 a abril/2020	MSM ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens, ≥18 anos de idade	Dose diária e sob demanda	0,1, 3, 6	Não informado
24	Jongen et al., 2021 ²⁴	Coorte retrospectiva	Alemanha e Bélgica	Agosto/2015 a junho/2016 (Amprep); outubro/2015 a dezembro/2018 (Be-PrEP-ared)	MSM ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens, ≥18 anos de idade	Dose diária e sob demanda	3	RPR, TPA ¹ /TPPA
25	Chemtob et al., 2021 ²⁵	Coorte retrospectiva	Israel	Setembro/2017 a junho/2019	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária	6	TPHA, VDRL, teste rápido de reagina plasmática ("Syphilis Ab")

26	Saxton et al., 2022 ²⁶	Coorte prospectiva	Nova Zelândia	Fevereiro/2017 a fevereiro/2019	GBHSH	Dose diária	3	Não informado
27	Lemmet et al., 2022 ²⁷	Coorte retrospectiva	França	2016 a 2020	Grupo 1: PVHIV; Grupo 2: Usuários de PrEP	Não informado	3 para Prep e 12 para PVHIV	TPHA, FTA-ABS, Elisa, quimioluminescência, VDRL, RPR
28	Barbosa, Monteiro, Montenegro, Batista e Montarruyos, 2022 ²⁸	Coorte prospectiva	Brasil	Março/2018 a fevereiro/2020	HSH, mulheres transgênero, profissionais do sexo e casais sorodiscordantes	Dose diária	0, 1, 3, 6	Teste rápido, VDRL
29	Zeggagh et al., 2022 ²⁹	Coorte prospectiva	França e Canadá	Fevereiro/2012 a junho/2016	MSM ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens, ≥18 anos de idade	Sob demanda	0, 1, 2, 4, 6, 8, ... até 2016 (teste a cada seis meses)	Não informado

30	Tabatabavakili et al., 2022 ³⁰	Coorte	Canadá	Outubro/2012 a junho/2019	Qualquer usuário de PrEP	Não informado	Não informado	Não informado
31	Traeger et al., 2022 ³¹	Coorte prospectiva	Austrália	Março a junho/2020	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária	3	Não informado
32	Schmidt et al., 2022 ³²	Coorte retrospectiva	Alemanha	Outubro/2019 a dezembro/2019	Qualquer usuário de PrEP	Dose diária e sob demanda	Não informado	Não informado
33	Traeger et al., 2022 ³³	Coorte retrospectiva	Austrália	Janeiro/2016 a dezembro/2019	Pessoas cis ou transgênero que são gays, bissexuais, ≥16 anos de idade	Dose diária	3	Não informado
34	Candler et al., 2022 ³⁴	Coorte retrospectiva	Canadá	Março/2016 a junho/2019	HSH, mulheres transgênero, usuários de drogas injetáveis e casais sorodiscordantes	Dose diária	3	Elisa, RPR, TPPA

35	Hechter et al., 2022 ³⁵	Coorte	Estados Unidos	Junho a dezembro/2018	MSM ou mulheres transgênero que fazem sexo com homens, ≥18 anos de idade	Dose diária	Não informado	RPR
----	------------------------------------	--------	----------------	-----------------------	--	-------------	---------------	-----

* RPR - Rapid Plasm Reagin (Reagente Plasmático Rápido)

** VDRL - Venereal Disease Research Laboratory (Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas)

***FTA-ABS Absorção de anticorpo treponêmico fluorescente

**** TPPA - Aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*

***** TPHA - Ensaio de hemaglutinação do *Treponema pallidum*

TPA - Anticorpos contra *Treponema pallidum*

Tabela suplementar 3. Características dos participantes e diagnóstico de sífilis adquirida

Supplementary table 3. Characteristics of participants and diagnosis of acquired syphilis.

id	Study	n	Age (years)	Syphilis acquired before PrEP or at baseline			Syphilis acquired during follow-up		
				n	%	Cases per 100 person-years	n	%	Cases per 100 person-years
1	Solomon et al., 2014 ¹	2.499	Approximately half were between 18-24	333	13.30%	NI	279	NI	7.3
2	Volk et al., 2015 ²	657	Average = 37 (Range = 20-68)	NI	NI	NI	NI	Month 6 = 3.3% (1.9-5.6%); Month 12 = 5.5% (3.3%-9.1%)	
3	Liu et al., 2016 ³	557	37.5% were between 26-35	24	4.30%	NI	NI	NI	12 (95%CI 9.4-16)
4	Nguyen et al., 2018 ⁴	304	Median PrEP Group Median = 36; Median PEP Group Median = 34	9	NI	8.26	16	NI	14.68
5	Spinelli et al., 2018 ⁵	405	Median = 34	NI	NI	NI	NI	NI	2.4
6	Beymer et al., 2018 ⁶	275	Approximately half were between 25-39 years old	11	NI	11.94	29	NI	17.65
7	Hevey et al.,	134	Median = 35	5	5%	NI	3	4%	NI

	2018 ⁷		(Range = 19-71)					(69 tests)	
8	Phanuphak et al., 2018 ⁸	1.697	Average = 28.8 (SD = 7.2)	103	6.30%	NI	NI	NI	7.2 (P=0007)
9	Traeger et al., 2019 ⁹	2.981	Median = 34 (IQR = 28-42)	34	1.10%	NI	252	NI	8.0 (95%CI 7.1-9.0)
10	Hoth et al., 2019 ¹⁰	127	Median = 31	NI	NI	NI	NI	NI	NI
11	Montaño et al., 2019 ¹¹	1.095	Mean PrEP Group = 30.6 (SD = 8.7); Mean Non-PrEP Group = 30.1 (8.6)	NI	NI	NI	NI	NI	PrEP group = 6.9 Non-PrEP group: 2.3
12	Hightow-Weidman et al., 2019 ¹²	226	Median = 26 (IQR = 23-32)	NI	1.30%	NI	NI	Week 26 = 2.5%; Week 52 = 4.3%	NI
13	McManus et al., 2020 ¹³	2.404	Average = 36 (SD = 10.4)	NI	1.10 % (95%CI 0.94-1.29%)	NI	NI	NI	1.12 (1.02-1.23)
14	Schumacher et al., 2020 ¹⁴	290	Approximately half were aged 25-34	18	7.80%	NI	Month 6 = 14; Month 12 = 8	Month 6 = 9.9%; Month 12 = 8.7%	NI
15	Van Praet et al., 2020 ¹⁵	131	Median = 40 (Range = 20-79)	NI	3.10%	NI	NI	NI	14.8 (9.7-21.9)
16	Freeborn, Portillo, Boyer and Santos, 2020 ¹⁶	81	Average = 37 (Range = 22-71)	NI	1%	NI	Month 1 = 9 Month 4 = 1 Month 7 = 9	Month 1 = 1.11% Month 4 = 1% Month 7 = 15% Month 10 =	NI

							Month 10 = 3 Month 13 = 1	Month 13 = 1%	
17	Morgat et al., 2020 ¹⁷	135	Median = 36	NI	NI	NI	36	32,70%	NI
18	Peel et al., 2021 ¹⁸	572	Not informed	18	NI	NI	61	NI	8.6 (95%CI 6.7-10.9)
19	Van Dijck et al., 2021 ¹⁹	343	Median = 40 (IQR = 32-47.5)	141	41.10%	NI	Group LP = period I 2 ; period II 4 Group PL = period I 6 ; period II 4	LP group = period I (1.7%); period II (5.2%) PL group = period I (5.0%) period II (5.4%)	NI
20	Iniesta et al., 2021 ²⁰	321	Median = 36	NI	2.9% (95%CI 1.4-5.6)	NI	NI	NI	15.99 (CI95% 11.94-21.41)
21	Kiefer et al., 2021 ²¹	78	Median = 33	1 (63)	2%	NI	Month 3 = 1/24; Month 6 = 0/19; Month 9 = 10/12;	4%	

							Month 12 = 0/16;		
22	Azarnoosh, Johansen and Martin-Iguacel 2021 ²²	46	Median = 39 (IQR = 35-48)	1	NI	4.3	5	NI	21.7
23	Laurent et al., 2021 ²³	598	Average = 24.6 (SD = 21.9-27.9)	1	0.20%	NI	Month 1 = 1 Month 6 = 3	Month 1 = 0.2% Month 6 = 1%	NI
24	Jongen et al., 2021 ²⁴	571	Median = 39	20	3.6% (95%CI 2.2-5%)	NI	116	NI	11.4 (CI% 9.5-3.7)
25	Chemtob et al., 2021 ²⁵	757	Median = 35	33	4.40%	NI	NI	6,8% (CI95% 4,5%-9,0%)	NI
26	Saxton et al., 2022 ²⁶	150	Approximately half were over 30	NI	NI	NI	NI	8.70%	NI
27	Lemmet et al., 2022 ²⁷	10.265	Median HIV Group Median = 41 (IQR = 33-51); Median PrEP group Median = 37 (IQR = 30-47)	HIV group = 1708 PrEP group = 434	HIV group = 19.9%; PrEP group = 25.8%	NI	HIV group = 861; PrEP group = 152	HIV group = 19.9%; PrEP group = 12.2%	NI
28	Barbosa, Monteiro, Montenegro, Batista and Montarroyos, 2022 ²⁸	219	Median = 30	36	17.60%	NI	Month 4 = 25 Month 7 = 28 Month 10 = 36	Month 4 = 14.0%; Month 7 = 15.6% Month 10 = 21.4%	NI

29	Zeggagh et al., 2022 ²⁹	429	Median = 35	18	4.20%	NI	NI	NI	13.0
30	Tabatabava kili et al., 2022 ³⁰	109	Median = 35 (Range = 23-68)	NI	NI	NI	NI	NI	5.2 (CI95% 1.4-13)
31	Traeger et al., 2022 ³¹	1.225	Median = 42.1 (SD = 11.1)	NI	NI	NI	76	8.40%	NI
32	Schmidt et al., 2022 ³²	4.620	Median = 38 (IQR = 32-45)	234	3.63% (95%CI = 2.93-4.44%)	NI	NI	NI	10.08 (CI95% 9.18-11.03)
33	Traeger et al., 2022 ³³	22.730	Median = 34 (IQR = 28-43)	NI	NI	NI	1488	NI	9.4 (CI95%9.0-9.8)
34	Candler et al., 2022 ³⁴	511	Median = 34 (IQR = 28-43)	50	10.1% (95%CI = 7.6-13.1%)	NI	5	NI	1.94 (CI95%0.73-5-12)
35	Hechter et al., 2022 ³⁵	5.042	Median = 34 (IQR = 28-43)	NI	NI	NI	NI	NI	7.8 (CI95%7.1-8.4)

SD - Standard deviation

IQR - Interquartile Range

NI - Not informed

Supplementary table 4. Subgroup analysis of syphilis acquired before PrEP.

Styles of meta	n° of studies	Pooled rate (%)	CI 95%	I ² (%)	p-value
- All studies with available data	14	6.0	3.0 - 9.0	99.0	<0.01
- Stratifying by regions of the Sustainable Development Goals					
-- Studies that occurred in Europe and Northern America	8	8.0	4.0 - 12.0	99.0	<0.01
-- Studies that occurred in Australia	2	2.0	<1.0 - 4.0	90.0	<0.01
-- Studies that occurred in South-Eastern Asian, Africa and Central and Southern Asia	4	5.0	1.0 - 14.0	97.0	<0.01
- Stratifying by population of study					
-- Any PrEP users	7	8.0	3.0 - 15.0	99.0	<0.01
-- MSM or transgender women who have sex with men	7	4.0	2.0 - 6.0	92.0	<0.01

CI - Confidence Interval

Supplementary table 5. Subgroup analysis of syphilis acquired at baseline and during PrEP follow-up.

Styles of meta	N° of studies	Pooled Incidence (per 100 person- years)	CI 95%	I ² (%)	p-value
All studies with available data	8	8.89	6.45 - 13.32	92.0	<0.01
- Stratifying by regions of the Sustainable Development Goals					
Studies that occurred in Europe and Northern America	5	11.79	5.18 - 18.39	94	<0.01
Studies that occurred in Australia	3	8.77	7.74 - 9.80	69	0.04
- Stratifying by population of study					
-- Any PrEP users	4	7.24	2.70 - 11.78	96	<0.01
-- MSM or transgender women who have sex with men	4	12.06	8.40 - 15.71	69	0.02

CI - Confidence Interval

Referências

1. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu A, McMahan V, Guanira JV, et al. Syphilis Predicts HIV Incidence Among Men and Transgender Women Who Have Sex With Men in a Preexposure Prophylaxis Trial (Sífilis Prevê Incidência de HIV entre Homens e Mulheres Transgêneros que Fazem Sexo com Homens em um Ensaio de Profilaxia Pré-Exposição). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Jun [cited 2023 Nov 19];59(7):1020-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928295/>
2. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Nov 15 [citado 2023 Nov 19];61(10):1601-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334052/>
3. Liu A, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services (Profilaxia de pré-exposição para infecção por HIV integrada a serviços de saúde sexual municipais e comunitários). *JAMA Intern. Med.* [Internet]. 2016 Jan 1 [citado 2023 Nov 19];176(1):75-84. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2470593>
4. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS (Londres, Inglaterra)* [Internet]. 2018 Feb 20 [citado 2023 Oct 20];32(4):523-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865505/?report=reader#>
5. Spinelli MA, Scott HM, Vittinghoff E, Liu AY, Morehead-Gee A, Gonzalez R, et al. Provider Adherence to Pre-

exposure Prophylaxis Monitoring Guidelines in a Large Primary Care Network (Adesão do Provedor às Diretrizes de Monitoramento da Profilaxia Pré-Exposição em uma Grande Rede de Atenção Primária). *Open Forum Infect Dis*. 2018 May 4;5(6): ofy099.

6. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, Dierst-Davies R, Shover CL, Landovitz RJ, et al. Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2018 Feb 27 [citado 2023 Oct 20];94(6):457-62. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482844/>
7. Hevey MA, Walsh JL, Petroll AE. PrEP Continuation, HIV and STI Testing Rates, and Delivery of Preventive Care in a Clinic-Based Cohort (Continuação da PrEP, taxas de testes de HIV e DST e fornecimento de cuidados preventivos em uma coorte baseada em clínica). *AIDS Educ Prev*. 2018 Oct;30(5):393-405.
8. Phanuphak N, Sungsing T, Jantarapakde J, Pengnonyang S, Trachunthong D, Mingkwanrungruang P, et al. Princess PrEP program: the first key population-led model to deliver pre-exposure prophylaxis to key populations by key populations in Thailand. *Sex Health*. 2018 Nov;15(6):542-55.
9. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1380-90.
10. Hoth AB, Shafer C, Dillon DB, Mayer R, Walton G, Ohi ME. Iowa TelePrEP: A Public-Health-Partnered Telehealth Model for Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Delivery in a Rural State (Modelo de Telessaúde em Parceria com a Saúde Pública para a Profilaxia da Exposição à Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana em um Estado Rural). *Sex Transm Dis* [Internet]. 2019 May 31 [cited 2023 Jun 3];46(8):507-12. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295217/>

11. Montaña MA, Dombrowski JC, Dasgupta S, Golden MR, Manhart LE, Barbee LA, et al. Differences in STI Risk Comparing PrEP Users and Propensity Score-Matched Historical Controls in a Clinic Setting. *AIDS (Londres, Inglaterra)* [Internet]. 2019 Sep 1 [citado 2022 Nov 5];33(11):1773-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8890685/#:~:text=PrEP%20users%20had%20an%20approximately>
12. Hightow-Weidman LB, Magnus M, Beauchamp G, Hurt CB, Shoptaw S, Emel L, et al. Incidence and Correlates of Sexually Transmitted Infections Among Black Men Who Have Sex With Men Participating in the HIV Prevention Trials Network 073 Preexposure Prophylaxis Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 19;69(9):1597-1604.
13. McManus H, Grulich AE, Amin J, Selvey C, Vickers T, Bavinton B, et al. Comparison of Trends in Rates of Sexually Transmitted Infections Before vs. After Initiation of HIV Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men (Comparação de Tendências nas Taxas de Infecções Sexualmente Transmissíveis Antes e Depois do Início da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV entre Homens que Fazem Sexo com Homens). *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Dec 23 [citado 2022 Nov 5];3(12):e2030806. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758809/>
14. Schumacher C, Wu L, Chandran A, Fields E, Price A, Greenbaum A, et al. Sexually Transmitted Infection Screening Among Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men Prescribed Pre-exposure Prophylaxis in Baltimore City, Maryland. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 15 [citado 2024 Mar 18];71(10):2637-44. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/10/2637/5639750?login=true>
15. Van Praet JT, Steyaert S, Vandecasteele S, Van Den Bergh B, Mahieu H, De Buyser S, et al. *Mycoplasma genitalium* acquisition and macrolide resistance after initiation of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex

- with men. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 2024 Mar 18];96(6):396-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896737/>
16. Freeborn K, Portillo C, Boyer CB, Santos GM. Misclassification of Sexual Health Risks in a Self-Identified Low Risk Cohort of Men who have Sex with Men (MSM) Enrolled in a Community Based PrEP Program [Classificação errônea de riscos à saúde sexual em uma coorte de homens que fazem sexo com homens (MSM) inscritos em um programa de PrEP baseado na comunidade]. *AIDS care* [Internet]. 2020 Feb 1;32(2):230-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129982/>
17. Morgat M, Bouiller K, Vuilleminot JB, Puget L, Marty-Quinernet S, Leblanc T, et al. Número, tipo e custo de testes microbiológicos durante a profilaxia pré-exposição ao HIV: A experiência de um hospital francês. *Infect Dis Now* [Internet]. 2020 Oct 20 [citado 2024 Mar 18];51(4):357-61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096202/>
18. Peel J, Chow EPF, Denham I, Schmidt T, Buchanan A, Fairley CK, et al. Clinical Presentation of Incident Syphilis Among Men Who Have Sex with Men Taking HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Melbourne, Australia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 1 [citado 2024 Mar 18];73(4):e934-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522575/>
19. Van Dijck C, Tsoumanis A, Rotsaert A, Vuylsteke B, Bossche DV, Paeleman E, et al. Antibacterial mouthwash to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis (PReGo): a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 May 1 [citado 2024 Mar 18];21(5):657-67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676596/>
20. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, García Deltoro M, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementação do programa de profilaxia pré-exposição na Espanha. Viabilidade de quatro modelos diferentes de distribuição. *PLoS One* [Internet].

- 2021 Feb [citado 2024 Mar 18];16(2): e 0246129. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556085/>
21. Kiefer EM, Ross KS, Santos AC, Barney MR, McCormick TJ, Chow DC, et al. Incident Cases of Sexually Transmitted Infections among Users of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention in Honolulu, Hawai'i. *Hawaii J Health Soc Welf* [Internet]. 2021 Jul [citado 2024 Mar 18];80(7):148-54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34278321/>
22. Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of Sexually Transmitted Infections After Initiating HIV Pre-Exposure Prophylaxis Among MSM in Southern Denmark (Incidência de infecções sexualmente transmissíveis após o início da profilaxia pré-exposição ao HIV entre HSH no sul da Dinamarca). *Am J Mens Health* [Internet]. 2021 May [citado 2024 Mar 18];15(3):15579883211018917. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8161907/#:~:text=We%20observed%20an%20increased%20incidence,PrEP%20period%20compared%20with%2069.5>
23. Laurent C, Keita BD, I Yaya, Le Guicher G, Sagaon-Teyssier L, Agboyibor MK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in west Africa: a multicountry demonstration study. *Lancet HIV* [Internet]. 2021 Jul [citado 2024 Mar 18];8(7):e420-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048794/>
24. Jongen VW, Reyniers T, Ypma ZM, Loeff MFS, Davidovich U, Zimmermann HM, et al. Choosing event-driven and daily HIV pre-exposure prophylaxis - data from two European PrEP demonstration projects among men who have sex with men. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2021 Aug 1 [citado 2023 Oct 20];24(8):e25768. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382345/>
25. Chemtob D, Weil C, Attal JH, Hawila E, Sadeh EN. HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) purchase patterns and STI occurrence among Israeli men: a cohort analysis (Padrões de compra de profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) e

- ocorrência de DST entre homens israelenses: uma análise de coorte). PLoS One [Internet]. 2021 Nov 18 [citado 2024 Mar 18];16(11): e0259168-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793473/>
26. Saxton PJW, Azariah S, Cavadino A, Forster RF, Jenkins R, Werder SF, et al. Adherence, Sexual Behavior and Sexually Transmitted Infections in a New Zealand Prospective PrEP Cohort: 12 Months Follow-up and Ethnic Disparities. AIDS Behav [Internet]. 2022 Feb 15 [citado 2023 Oct 20];26(8):2723-37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167038/>
27. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, Huleux T, Duvivier C, Laroche H, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: a retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. PLoS One [Internet]. 2022 May 19 [citado 2024 Mar 18];17(5): e0268670. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268670>
28. Barbosa AKP, Monteiro P, Montenegro D, Batista JDL, Montarroyos UR. Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) em um ambiente clínico brasileiro: Adherence, Adverse Events, Sexual Behavior, and Sexually Transmitted Infections (Adesão, Eventos Adversos, Comportamento Sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis). Arch Sex Behav [Internet]. 2022 Jan 17 [citado 2023 Out 15];51(5):2603-11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10508-021-02112-7>
29. Zeggagh J, Bauer R, Delaugerre C, Carette D, Fressard L, Charreau I et al. Incidence and risk factors for recurrent sexually transmitted infections among men who have sex with men on HIV pre-exposure prophylaxis. AIDS. AIDS [Internet]. 2022 Jul 1 [citado 2024 Mar 18];36(8):1129-34. Disponível em: <https://hal.science/hal-03678990/>
30. Tabatabavakili S, Aleyadeh W, Cerrocchi O, Janssen HLA, Hansen BE, Bogoch II, et al. Incidence of Hepatitis C Virus Infections Among Users of Human Immunodeficiency Virus Pre-exposure Prophylaxis. Clin Gastroenterol

- Hepatol [Internet]. 2022 Mar 1 [citado 2024 Mar 18];20(3):674-81. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737225/>
31. Traeger MW, Murphy D, Ryan KE, Asselin J, Cornelisse VJ, Wilkinson AL, et al. Latent Class Analysis of Sexual Behaviours and Attitudes to Sexually Transmitted Infections Among Gay and Bisexual Men Using PrEP. AIDS Behav [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Apr 10];26(6):1808-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782934/>
 32. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Frieb M, et al. Baixa incidência de infecção por HIV e diminuição da incidência de infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de PrEP em 2020 na Alemanha. Infection [Internet]. 2022 Sep 27 [citado 2024 Mar 18];51(3):665-678. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168098/>
 33. Traeger MW, Guy R, Asselin J, Patel P, Carter A, Wright EJ et al. Real-world trends in incidence of bacterial sexually transmissible infections among gay and bisexual men using HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Australia following nationwide PrEP implementation: an analysis of sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis [Internet]. 2022 Aug [citado 2024 Mar 18];22(8):1231-41. Disponível em: <https://research.monash.edu/en/publications/real-world-trends-in-incidence-of-bacterial-sexually-transmissibl>
 34. Candler E, Khan MN, Gratrix J, Plitt S, Stadnyk M, Smyczek P et al. Retrospective audit of a convenience cohort of individuals on HIV pre-exposure prophylaxis in Alberta, Canada. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can [Internet]. 2022 Nov 29 [citado 2024 Mar 18];7(4):350-63. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10312220/>
 35. Hechter RC, Bruxvoort KJ, Zhou H, Towner WJ, Contreras R, Schumacher CM et al. Sexually Transmitted Infections Among Men and Transgender Women Using HIV Pre-exposure Prophylaxis in a Large Integrated Health System-A

Cohort Study [Infecções sexualmente transmissíveis entre homens e mulheres transgêneros que usam profilaxia pré-exposição ao HIV em um grande sistema de saúde integrado - um estudo de coorte]. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2022 Sep 1 [citado 2024 Mar 18];91(1):1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499561/>

Apêndice B - material suplementar – Segundo artigo

S1 Informações de suporte. Formulários para auxiliar os usuários de PrEP, Brasil

Estes formulários foram usados no momento da coleta de dados e estão disponíveis nos links abaixo (em português):

-Formulário de registro:

http://azt.aids.gov.br/documentos/prep_resumida_ficha_cadastro_paciente_digitavel.pdf ;

-Formulário de primeira visita:

http://azt.aids.gov.br/documentos/02_Ficha_Primeiro%20Atendimento_PrEP.pdf ;

-Formulário de monitoramento:

http://azt.aids.gov.br/documentos/04_Ficha_Monitoramento_PrEP.pdf .

S2 Informações de suporte. Qualificação do banco de dados da pesquisa

O processo de qualificação do banco de dados de usuários da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV foi realizado em todo o Brasil, de 2018 a 2020, utilizando o software R® 4.3.3.

Os bancos de dados com os dados mencionados acima foram facilitados pelo Ministério da Saúde e contêm informações de registro, critérios comportamentais da PrEP e outros dados de saúde. O banco de dados 1 (BD1) contém dados de registro de usuários do período do estudo, com dados individualizados por "id".

As variáveis usadas nesse banco de dados foram "id", sexo no nascimento, identidade de gênero, etnia/cor da pele autorreferida e escolaridade, totalizando 38.397 observações de cinco variáveis de interesse. O banco de dados 2 (BD2) contém dados comportamentais,

complementando os dados de registro do usuário e seus critérios de elegibilidade para PrEP.

As variáveis de interesse nesse banco de dados foram "*Já fui diagnosticado com sífilis*" e "*Código do paciente de PrEP*", com um total de 35.915 registros para 2 variáveis. O Banco 3 (BD3) contém dados sobre casos de sífilis ativa no retorno do usuário 30 dias após a primeira dispensação de PrEP, com 27.993 registros. Diferentemente dos outros bancos de dados, o Banco de Dados 4 (BD4) tem dados para cada visita de monitoramento; cada observação corresponde a uma consulta de acompanhamento, identificada pelo "*código de paciente PrEP*", com 79.761 registros, e suas 18 variáveis de interesse foram: número de parceiros sexuais nos últimos 3 meses (dividido por homens, mulheres, homens trans, mulheres trans e travestis), frequência de uso de preservativo nos últimos 3 meses, abuso de álcool, uso de substâncias recreativas (segregado por poppers, cocaína, crack, maconha, club drugs, estimulantes de ereção e solventes), uso de drogas injetáveis, realização de teste de sífilis ativa e idade.

Os procedimentos de vinculação foram realizados em etapas para criar o banco de dados do trabalho. Inicialmente, investigamos e deduplicamos os bancos de dados usando uma abordagem determinística baseada na variável "id" (ou "*código do paciente PrEP*"). O DB1 não tinha linhas deduplicadas, mantendo seus 38.397 registros. O DB2 tinha 1.915 linhas duplicadas (5,3%), mantendo 34.000 registros. O DB3 tinha 802 registros duplicados (2,8%), mantendo 27.191 registros. O DB4 foi submetido a um processo diferente para extrair as observações de interesse porque continha consultas de usuários. Após essa etapa, realizamos uma junção interna de BD1 e BD2 (BD12), totalizando 34.000 registros. Não houve perdas para o BD2, com perdas de 4.397 registros (11,5%) para o BD1.

Antes de extrair um novo banco de dados com as consultas de interesse para nossa análise, identificamos o número total de novos casos de sífilis ativa identificados nas visitas de monitoramento e os integramos ao

nosso banco de dados. Extraímos as consultas mais recentes de cada usuário de PrEP do BD4 como parâmetro para as variáveis comportamentais usadas em nossa análise.

Descobrimos que 20.203 usuários tinham feito pelo menos uma consulta de monitoramento no período. Ao unir o banco de dados com os dados da primeira consulta com o banco de dados da última consulta de monitoramento usando o processo de união à esquerda, obtivemos um banco de dados de 19.820 pessoas monitoradas para PrEP (bd final).

A figura abaixo mostra a relação entre os bancos de dados. Por fim, os seguintes pacotes e scripts foram usados no software:

```
pacman::p_load(  
  tidyverse,  
  janitor,  
  stringr,  
  rio,  
  here,  
  purrr,  
  gtsummary,  
  broom,  
  lmtest,  
  parameters,  
  see,  
  readxl,  
  plyr)
```

```
BD1 <- read_excel("C:\\00 NATHALIA DOC\\BD1.xlsx")  
View(BD1)  
BD2 <- read_excel("C:\\00 NATHALIA DOC\\BD2.xlsx")  
View(BD2)  
BD3 <- read_excel("C:\\00 NATHALIA DOC\\BD4.xlsx")  
View(BD3)  
BD4 <- read_excel("C:\\00 NATHALIA DOC\\BD4.xlsx")  
View(BD4)
```

```
BD1_unique %>%  
  janitor::get_dupes(`id`)  
BD2_unique <- distinct(BD2, `00 Codigo Paciente Prep`, .keep_all = TRUE)  
BD2_unique %>%  
  janitor::get_dupes(`00 Codigo Paciente Prep`)  
BD3_unique <- distinct(BD2, `00 Codigo Paciente Prep`, .keep_all = TRUE)  
BD3_unique %>%
```

```

janitor::get_dupes(`00 Codigo Paciente Prep`)

BD2_unique <- rename(BD2_unique, id = `00 Codigo Paciente Prep`)
BD4 <- rename(BD4, id = `00 Codigo Paciente Prep`)
BD3_unique <- rename(BD3_unique, id = `00 Codigo Paciente Prep`)
BD1 <- transform(BD1, id=as.character(id))
BD2_unique <- transform(BD2_unique, id=as.character(id))

bd12 <- inner_join(BD1,BD2_unique, by = "id")

BD4sifilis <- filter(BD4, `21 Resultado teste sifilis ativa` == "Sim" | `21
Resultado teste sifilis ativa` == "sim")
BD4qtdesifilis <- BD4sifilis %>% group_by(id) %>% count()

bd12sif <- left_join(bd12, BD4qtdesifilis, by = "id")

bd12 <- transform(bd12, id=as.character(id))
BD4qtdesifilis <- transform(BD4qtdesifilis, id=as.character(id))
bd12sif <- left_join(bd12, BD4qtdesifilis, by = "id")
bd12sif <- rename(bd12sif, n_infecoes_sifilis = n)
bd12sif <- bd12sif %>% mutate(n_infecoes_sifilis=
ifelse(is.na(n_infecoes_sifilis),0,n_infecoes_sifilis))

bd4_id_unique <- unique(BD4["id"])
bd4_final <- data.frame()
BDTemp <- data.frame()
x <- as.list(bd4_id_unique["id"])
x
for(i in 1:length(bd4_id_unique$id)) {
  BDTemp <- filter(BD4, id == bd4_id_unique$id[i])
  BDTemp <- arrange(BDTemp, desc(`03 Data preenchimento`))
  linha <- head(BDTemp, 1)
  bd4_final <- rbind(bd4_final, linha)}
bdfinal <- inner_join(bd12sif,bd4_final, by = "id")

```

Tabela S1. Fator de Inflação da Variância (VIF) do modelo multivariado de fatores associados à sífilis durante a profilaxia pré-exposição ao HIV, Brasil, 2018-2020.

Variável	VIF	Df
Idade	1.089735	1
Sexo no nascimento	1.409801	2
Orientação sexual	1.531604	3
Etnia/cor da pele autorreferida	1.041293	4
Aceitou algo em troca de sexo	1.177120	1
Histórico de sífilis	1.008737	1
Frequência de uso de preservativos	1.080609	4
Número de parceiros sexuais homens	1.146090	1
Número de parceiros sexuais mulheres	1.038854	1
Número de parceiros sexuais Mulheres trans	1.005675	1
Uso de drogas - Poppers	1.152290	1
Uso de drogas - cocaína	1.197142	1
Uso de drogas - Maconha	1.132814	1
Uso de drogas - estimulantes da ereção	1.147526	1

*Df: Graus de liberdade

Apêndice C - material suplementar – terceiro artigo

Informação de suporte

S1. Informação de Suporte. *Scripts* das modelagens preditivas em linguagem R

O processo de modelagem para predição da sífilis adquirida em usuários da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) no Brasil foram conduzidos usando o software RR®.

A partir do banco de dados de usuários de PrEP do Brasil do período de 2018 a 2020, foram selecionadas as variáveis sífilis ativa durante a PrEP, idade, raça/cor, orientação sexual, histórico de sífilis (6 meses anteriores à PrEP), frequência de uso de preservativo, uso de drogas recreativas, aceitar algo (dinheiro ou bens) em troca de sexo e número de parcerias sexuais (homens) nos últimos 3 meses. Foi verificada a existência de colineariedade entre as variáveis previamente às análises, já tendo sido excluídas variáveis cujo resultado na matriz de correlação tenha sido $R^2 > 0.6$.

Assim como foi explicado no artigo original, cinco algoritmos de aprendizado de máquina foram utilizados: 1. árvore de decisão (do inglês decision tree- DT), 2. k-vizinho mais próximo (do inglês k-nearest neighbor-kNN), 3. modelos lineares generalizados (do inglês general linear models - GLM), 4. Floresta Randômica (do inglês random forest - RF) e 5. Reforço do gradiente estocástico (do inglês Gradient Boosting Machine - GBM).

Finalmente, seguem os pacotes e os scripts utilizados no software:

```
library(dplyr)
library(plyr)
library(tidyverse)
library(ggthemes)
library(DT)
library(GGally)
library(hrbrthemes)
library(caret)
library(gbm)
library(pROC)
```

```

#Criando cópia do banco
backup_bd_best <- bd_best

#Verificando a necessidade de balanceamento
plyr::count(backup_bd_best$sifilis_ativa_prep)
plyr::count(backup_bd_best$orgao_genital_de_nascimento)

str(backup_bd_best)

# separacao dos dados em categoricos e numericos
categoricas <- backup_bd_best %>% select_if(is.factor)
numericas <- backup_bd_best %>% select_if(is.numeric)

categoricas %>%
  gather("Variavel", "Valor") %>%
  dplyr::count(Variavel, Valor) %>% filter(Valor != "") %>%
  group_by(Variavel) %>%
  mutate(Percent = n/sum(n)) %>%
  ggplot(aes(reorder(Valor, Percent), Percent)) +
  geom_bar(stat = "identity") +
  coord_flip() +
  labs(x = "", title = "Porcentagem das variaveis categóricas") +
  scale_y_continuous (labels = scales::percent) +
  facet_wrap(~Variavel, scales = "free") +
  theme_fivethirtyeight () +
  theme(axis.text=element_text(size=7))

categoricas["raca_cor"] <- trimws(categoricas$raca_cor)
categoricas["raca_cor"] <- ifelse(categoricas$raca_cor == "0_Parda", 0,
categoricas$raca_cor)
categoricas["raca_cor"] <- ifelse(categoricas$raca_cor == "Branca", 1,
categoricas$raca_cor)
categoricas["raca_cor"] <- ifelse(categoricas$raca_cor == "Preta", 2,
categoricas$raca_cor)
categoricas["raca_cor"] <- ifelse(categoricas$raca_cor == "Amarela", 3,
categoricas$raca_cor)
categoricas["raca_cor"] <- ifelse(categoricas$raca_cor == "Indígena", 4,
categoricas$raca_cor)
categoricas["orientacao_sexual"] <- trimws(categoricas$orientacao_sexual)
categoricas["orientacao_sexual"] <- ifelse(categoricas$orientacao_sexual ==
"0_Heterossexual", 0, categoricas$orientacao_sexual)
categoricas["orientacao_sexual"] <- ifelse(categoricas$orientacao_sexual ==
"Bissexual", 1, categoricas$orientacao_sexual)
categoricas["orientacao_sexual"] <- ifelse(categoricas$orientacao_sexual ==
"Homossexual / Gay / Lésbica", 2, categoricas$orientacao_sexual)
categoricas["orgao_genital_de_nascimento"] <-
trimws(categoricas$orgao_genital_de_nascimento)

```

```

categoricas["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(categoricas$orgao_genital_de_nascimento == "Pênis", 0,
categoricas$orgao_genital_de_nascimento)
categoricas["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(categoricas$orgao_genital_de_nascimento == "Vagina", 1,
categoricas$orgao_genital_de_nascimento)
categoricas["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(categoricas$orgao_genital_de_nascimento == "Vagina e Pênis", 2,
categoricas$orgao_genital_de_nascimento)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <-
trimws(categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(categoricas$depois_frequencia_preservativo == "0_Todas as vezes", 0,
categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(categoricas$depois_frequencia_preservativo == "Nenhuma vez", 1,
categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(categoricas$depois_frequencia_preservativo == "Metade das vezes", 2,
categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(categoricas$depois_frequencia_preservativo == "Mais da metade das vezes",
3, categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas["depois_frequencia_preservativo"] <- ifelse
(categoricas$depois_frequencia_preservativo == "Menos da metade das vezes", 4,
categoricas$depois_frequencia_preservativo)
categoricas<-transform (categoricas, raca_cor=as.numeric(raca_cor))
categoricas<-transform (categoricas,
orientacao_sexual=as.numeric(orientacao_sexual))
categoricas<-transform (categoricas,
orgao_genital_de_nascimento=as.numeric(orgao_genital_de_nascimento))
categoricas<-transform(categoricas,
depois_frequencia_preservativo=as.numeric(depois_frequencia_preservativo))
categoricas<-transform (categoricas,
antes_6m_diag_sifilis=as.numeric(antes_6m_diag_sifilis))
categoricas<-transform (categoricas,
antes_aceitou_algo_em_troca_de_sex0=as.numeric(antes_aceitou_algo_em_troca
_de_sex0))
categoricas<-transform (categoricas,
x15_substancias_poppers=as.numeric(x15_substancias_poppers))
categoricas<-transform (categoricas,
x15_substancias_cocaina=as.numeric(x15_substancias_cocaina))
categoricas<-transform (categoricas,
x15_substancias_maconha=as.numeric(x15_substancias_maconha))
categoricas<-transform (categoricas,
x15f_substancias_estimulantes_de_erecao=as.numeric(x15f_substancias_estimula
ntes_de_erecao))
categoricas<-transform(categoricas, sifilis_ativa_prep=as.numeric(sifilis_ativa_prep))

corr <- cor(categoricas %>% select(orgao_genital_de_nascimento,
orientacao_sexual,

```

```

        raca_cor,
        antes_aceitou_algo_em_troca_desexo,
        antes_6m_diag_sifilis,
        depois_frequencia_preservativo,
        x15_substancias_poppers,
        x15_substancias_cocaina,
        x15_substancias_maconha,
        x15f_substancias_estimulantes_de_erecao,
        sifilis_ativa_prep), use = "pairwise.complete.obs")

ggcorr(corr,
       palette = "RdYIBu",
       nbreaks = 10,
       label = TRUE,
       label_round = 2,
       label_size = 3,
       hjust = 0.75,
       size = 4,
       color = "black",
       angle = -15) +
hrbrthemes::theme_ipsum_rc()

count(numericas$x30_2_idade)
count(numericas$depois_relacao_sexual_com_homens)
count(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres)
count(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex)

backup_bd_best[,15]
backup_bd_best[,1:14]

categoricas[,11]
categoricas[,1:10]

str(numericas)
#backup_bd_best_faixas <- backup_bd_best
categoricas_e_numericas_faixas <- categoricas[,1:10]

#numericas["depois_frequencia_preservativo"] <-
trimws(numericas$depois_frequencia_preservativo)
numericas["faixa_idade"] <- ifelse(numericas$x30_2_idade < 25, 0,
numericas$faixa_idade)
numericas["faixa_idade"] <- ifelse(numericas$x30_2_idade >= 25 &
numericas$x30_2_idade <= 29, 1, numericas$faixa_idade)
numericas["faixa_idade"] <- ifelse(numericas$x30_2_idade >= 30 &
numericas$x30_2_idade <= 39, 2, numericas$faixa_idade)
numericas["faixa_idade"] <- ifelse(numericas$x30_2_idade >= 40 &
numericas$x30_2_idade <= 49, 3, numericas$faixa_idade)
numericas["faixa_idade"] <- ifelse(numericas$x30_2_idade >= 50, 4,
numericas$faixa_idade)
print(count(numericas$faixa_idade))

```

```
count(numericas$x30_2_idade)
categoricas_e_numericas_faixas["faixa_idade"] <- numericas["faixa_idade"]
str(categoricas_e_numericas_faixas)
```

```
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_transex)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_transexu
ais)
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >
= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >
= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_
transex == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_
transex == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_
transex >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_
transex >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres_
_transex == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
_transex == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
_transex >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
_transex >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_tr
ansexuais == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_tr
ansexuais == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_tr
ansexuais >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_tr
ansexuais >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais == 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais >= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which((bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_t
ransexuais >= 1 |
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 1)
& (bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0)))
length(which((bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais >= 1 |
bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 1)
& (bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0)))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_tr
ansexuais >= 1 |
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_tra
nsexuais >= 1 |
bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex >=
1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres
>= 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >
= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
```

```
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens
>= 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
```

```
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo)
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo
== 0 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo
== 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 1))
length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo
== 1 & bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))
count(bd_intermediario_teste$faixa_idade)
count(bd_intermediario_teste$antes_6m_diag_sifilis)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_6m_diag_sifilis)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo)
count(bd_intermediario_teste$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo)
```

```
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens_transexuais
>= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres_transexuais
>= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x11_relacao_sexual_com_homens_transexuais
>= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transexuais
>= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_mulheres >= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_mulheres >= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >= 1)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens >= 1)
```

```
count(numericas$depois_relacao_sexual_com_homens)
numericas["rel_homens_faixa"] <- -1
numericas["rel_homens_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_homens >= 0 &
numericas$depois_relacao_sexual_com_homens <= 4, 0,
numericas$rel_homens_faixa)
numericas["rel_homens_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_homens >= 5 &
numericas$depois_relacao_sexual_com_homens <= 9, 1,
numericas$rel_homens_faixa)
numericas["rel_homens_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_homens >= 10, 2,
numericas$rel_homens_faixa)
count(numericas$rel_homens_faixa)
categoricas_e_numericas_faixas["rel_homens_faixa"] <-
numericas["rel_homens_faixa"]
```

```
count(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres)
numericas["rel_mulheres_faixa"] <- -1
numericas["rel_mulheres_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres >= 0 &
```

```

numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres <= 4, 0,
numericas$rel_mulheres_faixa)
numericas["rel_mulheres_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres >= 5 &
numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres <= 9, 1,
numericas$rel_mulheres_faixa)
numericas["rel_mulheres_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres >= 10, 2,
numericas$rel_mulheres_faixa)
count(numericas$rel_mulheres_faixa)
categoricas_e_numericas_faixas["rel_mulheres_faixa"] <-
numericas["rel_mulheres_faixa"]

```

```

count(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex)
numericas["rel_mulheres_transex_faixa"] <- -1
numericas["rel_mulheres_transex_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 0 &
numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex <= 4, 0,
numericas$rel_mulheres_transex_faixa)
numericas["rel_mulheres_transex_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 5 &
numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex <= 9, 1,
numericas$rel_mulheres_transex_faixa)
numericas["rel_mulheres_transex_faixa"] <-
ifelse(numericas$depois_relacao_sexual_com_mulheres_transex >= 10, 2,
numericas$rel_mulheres_transex_faixa)
count(numericas$rel_mulheres_transex_faixa)
categoricas_e_numericas_faixas["rel_mulheres_transex_faixa"] <-
numericas["rel_mulheres_transex_faixa"]

```

```

count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$escolaridade)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x19_uso_de_alcool)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x14_uso_de_alcool)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$situacao_de_rua)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$santes_aceitou_algo_em_troca_desexo)

```

```

count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_n_parcerias_sexuais)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x22_compartilhou_instrumentos)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_nao_se_aplica_abstin
ente_semprecamisinha)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$santes_relacao_sexual_com_mulheres)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$santes_relacao_sexual_com_homens_transexu
ais)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$santes_relacao_sexual_com_mulheres_transex)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$santes_relacao_sexual_com_homens)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens)
typeof(bd_intermediario_teste$x14_uso_de_alcool)

```

```

length(which(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x19_uso_de_alcool == 1 &
bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep == 0))

```

```

typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x14_uso_de_alcool)
typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x19_uso_de_alcool)
typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_de_sexo)
typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$situacao_de_rua)
typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep)

#criacao bd_intermediario_teste
colnames(bdfinal_semnulo_comdrop_all)
bd_intermediario_teste <- data.frame()
bd_intermediario_teste[1,] = NA # ad a temporary new row of NA values
bd_intermediario_teste[, 'situacao_de_rua'] = NA # adding new column, called for
example 'new_column'
bd_intermediario_teste = bd_intermediario_teste[0,] # delete row with NAs
bd_intermediario_teste <- cbind(bd_intermediario_teste,
bdfinal_semnulo_comdrop_all$situacao_de_rua)
bd_intermediario_teste <- as.data.frame(bd_intermediario_teste)

#Continuação criação bd_intermediario_teste

bd_intermediario_teste$x14_uso_de_alcool <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x14_uso_de_alcool)
names(bd_intermediario_teste)[2] <- "depois_uso_alcool"
bd_intermediario_teste$antes_aceitou_algo_em_troca_de_sexo <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_de_sexo)
bd_intermediario_teste["depois_uso_drogas_recreativas"] <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_uso_drogas_recreativas)

bd_intermediario_teste$antes_uso_drogas_recreativas <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_poppers) |
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_cocaina) |
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_crack) |
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_maconha) |
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_club_drugs) |

as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15f_substancias_estimulantes_de_erec
ao) | as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x15_substancias_solvente)

bd_intermediario_teste$antes_uso_drogas_recreativas[bd_intermediario_teste$ante
s_uso_drogas_recreativas == FALSE] <- 0
bd_intermediario_teste$antes_uso_drogas_recreativas[bd_intermediario_teste$ante
s_uso_drogas_recreativas == TRUE] <- 1

typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens)
bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <- NULL
bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <- -1
bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <- ifelse
(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens == 0, 0,
bd_intermediario_teste$antes_rel_homens_faixa)

```

```

bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <-
ifelse(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >= 1 &
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens <= 4, 1,
bd_intermediario_teste$antes_rel_homens_faixa)
bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <- ifelse
(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >= 5 &
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens <= 8, 2,
bd_intermediario_teste$antes_rel_homens_faixa)
bd_intermediario_teste["antes_rel_homens_faixa"] <- ifelse
(bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_relacao_sexual_com_homens >= 9, 3,
bd_intermediario_teste$antes_rel_homens_faixa)
count(bd_intermediario_teste$antes_rel_homens_faixa)

typeof(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens)
count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens)
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <- NULL
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <- -1
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <-
ifelse(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens == 0, 0,
bd_intermediario_teste$depois_rel_homens_faixa)
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <-
ifelse(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens >= 1 &
bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens <= 4, 1,
bd_intermediario_teste$depois_rel_homens_faixa)
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <-
ifelse(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens >= 5 &
bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens <= 8, 2,
bd_intermediario_teste$depois_rel_homens_faixa)
bd_intermediario_teste["depois_rel_homens_faixa"] <-
ifelse(bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_relacao_sexual_com_homens >= 9, 3,
bd_intermediario_teste$depois_rel_homens_faixa)
count(bd_intermediario_teste$depois_rel_homens_faixa)

bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$orgao_genital_de_nascimento
bd_intermediario_teste$orientacao_sexual <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$orientacao_sexual
bd_intermediario_teste$raca_cor <- bdfinal_semnulo_comdrop_all$raca_cor
bd_intermediario_teste$antes_6m_diag_sifilis <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_6m_diag_sifilis
bd_intermediario_teste$faixa_idade <- bdfinal_semnulo_comdrop_all$faixa_idade
bd_intermediario_teste$antes_aceitou_algo_em_troca_de_sexo <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_aceitou_algo_em_troca_de_sexo

bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- trimws(bd_intermediario_teste$raca_cor)
bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- ifelse(bd_intermediario_teste$raca_cor ==
"0_Parda", 0, bd_intermediario_teste$raca_cor)
bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- ifelse(bd_intermediario_teste$raca_cor ==
"Branca", 1, bd_intermediario_teste$raca_cor)
bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- ifelse(bd_intermediario_teste$raca_cor ==
"Preta", 2, bd_intermediario_teste$raca_cor)

```

```

bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- ifelse(bd_intermediario_teste$raca_cor ==
"Amarela", 3, bd_intermediario_teste$raca_cor)
bd_intermediario_teste["raca_cor"] <- ifelse(bd_intermediario_teste$raca_cor ==
"Indígena", 4, bd_intermediario_teste$raca_cor)
print(count(bd_intermediario_teste$raca_cor))

bd_intermediario_teste["orientacao_sexual"] <-
trimws(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual)
bd_intermediario_teste["orientacao_sexual"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual == "0_Heterossexual", 0,
bd_intermediario_teste$orientacao_sexual)
bd_intermediario_teste["orientacao_sexual"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual == "Bissexual", 1,
bd_intermediario_teste$orientacao_sexual)
bd_intermediario_teste["orientacao_sexual"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual == "Homossexual / Gay / Lésbica",
2, bd_intermediario_teste$orientacao_sexual)
print(count(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual))

bd_intermediario_teste["orgao_genital_de_nascimento"] <-
trimws(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento)
bd_intermediario_teste["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento == "Pênis", 0,
bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento)
bd_intermediario_teste["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento == "Vagina", 1,
bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento)
bd_intermediario_teste["orgao_genital_de_nascimento"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento == "Vagina e Pênis", 2,
bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento)
print(count(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento))

bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$depois_frequencia_preservativo

bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
trimws(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo == "0_Todas as
vezes", 0, bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo == "Nenhuma vez", 1,
bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo == "Metade das
vezes", 2, bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo == "Mais da metade
das vezes", 3, bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)

```

```

bd_intermediario_teste["depois_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo == "Menos da
metade das vezes", 4, bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)
print(count(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo))

bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo <-
bdfinal_semnulo_comdrop_all$antes_frequencia_preservativo

bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
trimws(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo == "Todas as vezes",
0, bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo == "Nenhuma vez", 1,
bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo == "Metade das
vezes", 2, bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo == "Mais da metade
das vezes", 3, bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste["antes_frequencia_preservativo"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo == "Menos da metade
das vezes", 4, bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
print(count(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo))

bd_intermediario_teste$faixa_idade <- bdfinal_semnulo_comdrop_all$x30_2_idade

bd_intermediario_teste["faixa_idade"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$faixa_idade >= 18 &
bd_intermediario_teste$faixa_idade < 25, 0, bd_intermediario_teste$faixa_idade)
bd_intermediario_teste["faixa_idade"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$faixa_idade >= 25 &
bd_intermediario_teste$faixa_idade <= 29, 1, bd_intermediario_teste$faixa_idade)
bd_intermediario_teste["faixa_idade"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$faixa_idade >= 30 &
bd_intermediario_teste$faixa_idade <= 39, 2, bd_intermediario_teste$faixa_idade)
bd_intermediario_teste["faixa_idade"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$faixa_idade >= 40 &
bd_intermediario_teste$faixa_idade <= 49, 3, bd_intermediario_teste$faixa_idade)
bd_intermediario_teste["faixa_idade"] <-
ifelse(bd_intermediario_teste$faixa_idade >= 50, 4,
bd_intermediario_teste$faixa_idade)
print(count(bd_intermediario_teste$faixa_idade))

count(bdfinal_semnulo_comdrop_all$identidade_de_genero)

bd_intermediario_teste$sifilis_ativa_prep <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep)

```

```

#bd_intermediario_teste <- as.data.frame(bd_intermediario_teste)

#fim criação bd_intermediario_teste
#criacao de graficos de correlação

bd_intermediario_teste["sifilis_ativa_prep"] <- NULL
bd_intermediario_teste["sifilis_ativa_prep"] <-
as.numeric(bdfinal_semnulo_comdrop_all$sifilis_ativa_prep)
count(bd_intermediario_teste$sifilis_ativa_prep)
colnames(bd_intermediario_teste)

bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$orgao_genital_de_nascimento)
bd_intermediario_teste$raca_cor <- as.numeric(bd_intermediario_teste$raca_cor)
bd_intermediario_teste$orientacao_sexual <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$orientacao_sexual)
bd_intermediario_teste$antes_6m_diag_sifilis <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$antes_6m_diag_sifilis)
bd_intermediario_teste$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$antes_aceitou_algo_em_troca_desexo)
bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$antes_frequencia_preservativo)
bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo <-
as.numeric(bd_intermediario_teste$depois_frequencia_preservativo)

corr2 <- cor(bd_intermediario_teste %>% select(situacao_de_ rua,
depois_uso_alcool,
depois_uso_drogas_recreativas,
antes_uso_drogas_recreativas,
antes_rel_homens_faixa,
depois_rel_homens_faixa,
orgao_genital_de_nascimento,
orientacao_sexual,
raca_cor,
antes_6m_diag_sifilis,
antes_aceitou_algo_em_troca_desexo,
depois_frequencia_preservativo,
antes_frequencia_preservativo,
faixa_idade,
sifilis_ativa_prep), use = "pairwise.complete.obs")

print(corr2)
ggcorr(corr2,
palette = "RdYIBu",
nbreaks = 10,
label = TRUE,
label_round = 2,
label_size = 3,
hjust = 0.75,
size = 4,
color = "black",

```

```

    angle = -15) +
  hrbrthemes::theme_ipsum_rc()

#fim gráfico correlação

##INÍCIO BALANCEAMENTO DOWNSAMPLE - BD SEM CORRELAÇÃO (nati)

set.seed(29) #Para reprodução fiel

bd_sem_correlacao_sem_rua_down <-
downSample(bd_sem_correlacao_sem_rua[,1:10],bd_sem_correlacao_sem_rua[,11
])
names(bd_sem_correlacao_sem_rua_down)[11] <- "sifilis_ativa_prep"
count(bd_sem_correlacao_sem_rua_down$sifilis_ativa_prep)

#FIM BALANCEAMENTO DOWNSAMPLE (nati)
#INÍCIO CRIAÇÃO TREINO E TESTE (80%-20%) (nati)

PorcaoTreino_sc_sr <-
createDataPartition(bd_sem_correlacao_sem_rua_down$sifilis_ativa_prep,p =
0.8,list = F)
PorcaoTreino_sc_sr
treino_sc_sr <- bd_sem_correlacao_sem_rua_down[PorcaoTreino_sc_sr,]
teste_sc_sr <- bd_sem_correlacao_sem_rua_down[-PorcaoTreino_sc_sr,]
table(treino_sc_sr$sifilis_ativa_prep)
table(teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep)

#FIM CRIAÇÃO TREINO E TESTE (80%-20%) (nati)
#INÍCIO GERAÇÃO DOS MODELOS BD SEM CORRELAÇÃO (nati)

# DECISION TREE CROSS-VALIDATION K=5 (nati)
modelo_dt_sr <- train(sifilis_ativa_prep ~ ., treino_sc_sr, method = "rpart",
  trControl = trainControl(method = "cv",number = 5))
print(modelo_dt_sr)
plot(modelo_dt_sr)
#print(modelo_dt_sr$finalModel)
#plot(modelo_dt_sr$finalModel)
#text(modelo_dt_sr$finalModel)
plot(varImp(modelo_dt_sr))
predict_dt_sr <- predict(modelo_dt_sr,newdata = teste_sc_sr)
confusionMatrix(predict_dt_sr,teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep, positive = "1")
print(varImp(modelo_dt_sr))

# KNN CROSS-VALIDATION K=5 (nati)
modelo_knn_sr <- train(sifilis_ativa_prep ~ ., treino_sc_sr, method = "knn",
  trControl = trainControl(method = "cv", number = 5),
  tuneLength = 10)
print(modelo_knn_sr)
#print(modelo_knn_sr$finalModel)
plot(modelo_knn_sr)

```

```

plot(varImp(modelo_knn_sr))
predict_knn_sr <- predict(modelo_knn_sr,newdata = teste_sc_sr)
confusionMatrix(predict_knn_sr,teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep, positive = "1")
print(varImp(modelo_knn_sr))

# REGRESSÃO LOGÍSTICA CROSS-VALIDATION K=5 (nati)
modelo_glm_sr <- train(sifilis_ativa_prep ~ ., treino_sc_sr, method = "glm",
                      trControl = trainControl(method = "cv", number = 5))
print(modelo_glm_sr)
plot(varImp(modelo_glm_sr))
predict_glm_sr <- predict(modelo_glm_sr,newdata = teste_sc_sr)
confusionMatrix(predict_glm_sr,teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep, positive = "1")
print(varImp(modelo_glm_sr))

# RANDOM FOREST CROSS-VALIDATION K=5 (nati)
modelo_rf_sr <- train(sifilis_ativa_prep ~ ., treino_sc_sr, method = "rf",
                    trControl = trainControl(method = "cv",number = 5),tuneLength = 10)
print(modelo_rf_sr)
plot(varImp(modelo_rf_sr))
#print(modelo_rf_sc$finalModel)
#plot(modelo_rf_sc$finalModel)
#text(modelo_rf_sc$finalModel)
predict_rf_sr <- predict(modelo_rf_sr,newdata = teste_sc_sr)
confusionMatrix(predict_rf_sr,teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep, positive = "1")
print(varImp(modelo_rf_sr))

# GRADIENT BOOSTING CROSS-VALIDATION K=5 (nati)
modelo_gbm_sr <- train(sifilis_ativa_prep ~ ., treino_sc_sr, method = "gbm",
                    trControl = trainControl(method = "cv",number = 5))
print(modelo_gbm_sr)
plot(caret::varImp(modelo_gbm_sr))
predict_gbm_sr <- predict(modelo_gbm_sr, newdata = teste_sc_sr)
confusionMatrix(predict_gbm_sr,teste_sc_sr$sifilis_ativa_prep, positive = "1")
print(varImp(modelo_gbm_sr))

# fim dos modelos
median(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x30_2_idade)
summary(bdfinal_semnulo_comdrop_all$x30_2_idade)

```

Apêndice D - material suplementar – quarto artigo

QUESTIONÁRIO (Artigo 4)

Confidencial

Page 1 of 2

01 - Captação paciente

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Nome: _____

Identificador: _____

Check list do(a) entrevistador(a) : Nesse ponto, passar rápido por estas questões. Pra ganhar tempo você pode ir passando por elas enquanto o participante vai lendo o TCLE.

Entregue o TCLE pra ele e explique:

Nessa entrevista vamos fazer algumas perguntas mais gerais sobre aspectos sociais e outras sobre comportamento sexual e de saúde.

Não se preocupe porque anotamos seu nome e seu contato para acompanhar melhor você, por exemplo, pra acompanhar seus resultados e te encaminhar para médico especialista se for o caso. Quando terminar a entrevista, seu questionário só poderá ser visto pela pesquisadora responsável e ninguém mais terá acesso aos seus dados de identificação.

Entrevistador

- Fabiana
- Lyanê
- Sara
- Patrícia
- Natália

Data da entrevista (dia)

Local do Estudo

- CTA
- HUB
- FUMM
- Estrutural
(Onde o paciente foi abordado / entrevistado)

Participante tem mais de 18 anos?

- Sim
- Não

Participante assinou o TCLE?

- Sim
- Não

Participante é brasileiro?

- Sim
- Não

Residente no Distrito Federal?

- Sim
- Não

0161V.0101:06Jan

www.projectredcap.org



Em qual região?

- Itaipubândia
- Colônia
- Cruzeiro
- Gama
- Guará
- Itapóá
- Jardim Botânico
- Núcleo Bandeirante
- Paraná
- Park Way
- Planaltina
- Riacho Fundo
- Samambaia
- Santa Maria
- São Sebastião
- Sobradinho
- Taguatinga
- Vicente Freix
- Sobradinho II
- Águas Claras
- Candangolândia
- Fercal
- Lago Norte
- Lago Sul
- Plano Piloto
- Pôr do Sol/Mei Nascente(s)
- Recanto das Emas
- Riacho Fundo II
- SCA
- SIA
- Sudoeste/Octogonal
- Varjo

Nome do participante

Você pode nos informar qual a melhor forma de contatar você?

(Anotar pelo menos uma forma de contatar.)

Tipo de participação

- Paciente
 - Parceiro
 - Consultado
- (Considerar consultado quando ele mencionar que algum outro participante sugeriu que ele procurasse a equipe de pesquisa.)

02 - Socioeconômicas

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Thank you!

Nessa parte, vou te perguntar alguns aspectos sociais, sobre você, trabalho, renda, moradia ()

Sexo	<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino
Participante está gestante?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Quantas semanas de gestação	_____
Data de nascimento	_____
Idade	_____
Tem algum filho biológico?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Numero de filhos	_____
Qual a sua UF nascimento?	<input type="radio"/> AC <input type="radio"/> AL <input type="radio"/> AM <input type="radio"/> AP <input type="radio"/> BA <input type="radio"/> CE <input type="radio"/> DF <input type="radio"/> ES <input type="radio"/> GO <input type="radio"/> MA <input type="radio"/> MG <input type="radio"/> MS <input type="radio"/> MT <input type="radio"/> PA <input type="radio"/> PB <input type="radio"/> PE <input type="radio"/> PI <input type="radio"/> PR <input type="radio"/> RJ <input type="radio"/> RN <input type="radio"/> RO <input type="radio"/> RR <input type="radio"/> RS <input type="radio"/> SC <input type="radio"/> SE <input type="radio"/> SP <input type="radio"/> TO
Como você declara sua raça/cor?	<input type="radio"/> Branco <input type="radio"/> Preto <input type="radio"/> Pardo <input type="radio"/> Oriental/amarelo <input type="radio"/> Indígena
Você sabe ler e escrever?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

Qual a sua Escolaridade?

- Nunca estudou
 Fundamental incompleto
 Fundamental completo
 Ensino medio incompleto
 Ensino medio completo
 Superior incompleto
 Superior completo
 Pós graduação incompleta
 Pós graduação completa

Atualmente, qual a sua principal atividade?

- Trabalho
 Estudo
 Aposentado
 Dona de casa/do lar
 Desempregado (não trabalha nem estuda)
 outros

E qual a sua ocupação?

- Trabalhador doméstico (jardineiro, caseiro, diarista)
 Militar (Exército, Marinha, Aeronautica, Polícia Militar, Corpo de Bombeiros)
 Empregado do setor privado
 Empregado do setor público
 Empresario (com pelo menos um empregado)
 Autônomo (sem empregados)
 Trabalhador não remunerado (ajudante da família, por exemplo)

Você possui alguma renda individual?

- Sim
 Não
 (Qualquer tipo de renda, não precise ser mensal)

Quanto seria esse valor por mês? Pode ser um valor real ou aproximado.

(Informar valor em reais, só numeros.)

Você tem algum dependente financeiro?

- Sim
 Não
 (considerar alguém que não tem renda e depende de você financeiramente)

Você depende financeiramente de alguém?

- Sim
 Não

Mais alguém contribui com a a renda familiar?

- Sim
 Não

Somando todas as pessoas que contribuem, inclusive você, qual seria a renda familiar ?

(informar valor em reais, apenas numero, a soma de todas as rendas.)

Você recebe algum benefício social social, tipo bolsa família?

- Sim
 Não
 (bolsa família, auxílio catador)

Você possui plano de saúde?

- Sim
 Não

Qual a sua situação conjugal?

- Solteiro
 Casado
 Divorciado
 União estável
 Viúvo

Qual tipo de moradia você vive atualmente?

- Alugada
- Própria
- Compartilhada (república)
- Cédida ou emprestada
- Não se aplica
- Outro
- (Não se aplica = morador de rua)

Nessa moradia, vivem você e mais quantas pessoas atualmente?

Possui divisão de dormitórios?

- Sim
- Não
- (Considerar como não quando o entrevistado afirmar que ou todos dormem no mesmo cômodo sem ser parceiros, ou irmãos, ou quando for um vão único. Quero identificar moradias vulneráveis.)

Possui banheiro na sua casa?

- Sim
- Não

Sua casa está ligada a rede de esgoto?

- Sim
- Não

Possui água encanada?

- Sim
- Não

Possui coleta regular de lixo na sua residência ou na sua rua?

- Sim
- Não

Tem acesso à internet em casa?

- Sim
- Não

Tem acesso a internet no celular?

- Sim
- Não

Possui ou pratica alguma religião?

- Nenhuma
- Ateu
- Agnóstico
- Católico
- Evangélico
- Protestante
- Adventista
- Budista
- Umbanda
- Candomblé
- Testemunha de Jeová
- Batista
- Hindu
- Judaica
- Islâmica
- Espírita

Você tem apoio de alguém para cuidar da sua saúde?

- Sim
- Não

Você possui apoio emocional de alguém quando precisa?

- Sim
- Não

03 - Situação de saúde

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Thank you!

Agora, vou fazer algumas perguntas pra saber como está a sua saúde em geral (...) e algumas pra saber um pouco dos seus hábitos de saúde.

- Você é fumante? Sim
 Não
- Você faz ou já fez uso de drogas injetáveis? Sim
 Não
- Com que frequência você costuma consumir alguma bebida alcoólica? Nunca
 Mensalmente (1x por mês)
 2-4 vezes por mês
 2-3 vezes por semana
 4 ou mais vezes por semana
- Tem alguma dependência química? Nenhuma
 Drogas
 Medicamentos
 Alcool
- Está passando ou já passou por algum tipo de violência? Sim
 Não
(Caso esteja sofrendo violência sexual e quiser relatar para nós pedir ajuda, estamos a disposição)
- Qual tipo de violência? Autoprovocada
 Física
 Psicológica/moral (assédio)
 Negligência/abandono
 Patrimonial
 Tortura
 Sexual
- Você precisou ou precisa de atendimento médico, psicológico ou assistencial por causa de violência? Sim
 Não
- Já recebeu de algum profissional de saúde diagnóstico de ansiedade ou depressão? Sim
 Não
- Está realizando algum tipo de tratamento de saúde neste momento? Sim
 Não
- Anotar a doença, o tratamento/medicamento _____
- Faz ou já fez uso de PREP? Sim
 Não
(PREP = Profilaxia Pré-Exposição ao HIV)

Já fez uso da PEP?

- Sim
 - Não
- (PEP = Profilaxia Pós-Exposição ao HIV)

Você já se vacinou para Hepatite B?

- Sim
- Não
- Não sei

Você já se vacinou para HPV?

- Sim
- Não
- Não sei

04 - Comportamento / Exposições

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Thank you!

Nessa parte vou fazer algumas perguntas sobre comportamento sexual que são um pouco mais íntimas.

Se você preferir, em qualquer momento podemos parar e posso te entregar o tablet pra você ir respondendo sem eu ter que fazer as perguntas. Ficarei aqui só pra responder suas dúvidas

Qual a sua orientação sexual?

- Gay
- Lésbica
- Bissexual
- HSH
- MSM
- Heterossexual
- Não sei
- Outro

(HSH - Homem que faz sexo com outro homem, pode se definir também como heterossexual / MSM - Mulher que faz sexo com mulheres, idem. Pode se referir também aqueles que referiram no mínimo uma relação sexual com homem no último ano.)

Transexual ou travesti?

- Sim
- Não

Você tem um parceiro sexual fixo?

- Sim
- Não

Quantos diferentes parceiros sexuais você teve nos últimos 12 meses?

(Contando com os parceiros fixos ou não)

Quantos parceiros sexuais você teve através da internet?

Usa algum método para evitar gravidez atualmente?

- Não
- Preservativo
- Contraceptivo oral
- DIU
- Diafragma
- Não se aplica

(Não se aplica = laqueadura ou infertilidade e o Nunca é quem pode engravidar mas não usa método de prevenção.)

Com qual idade você teve sua primeira relação sexual?

Com qual frequência utiliza preservativo em geral?

- Nunca (0%)
- Raramente (10-30%)
- As vezes (40-60%)
- Quase sempre (70-90%)
- Sempre (100%)

Qual o principal motivo para você utilizar o preservativo?

- Evitar doenças
- Uso quando o parceiro(a) exige
- Evitar gravidez
- Outros

Nessa parte, queremos saber a quais situações você esteve exposto recentemente.

NO ÚLTIMO ANO, VOCÊ:

Teve relação sexual, vaginal ou anal, sem nenhum tipo de proteção

- Sim
- Não

Praticou sexo oral em alguém sem usar nenhum tipo de proteção

- Sim
- Não

Teve relação sexual por troca de dinheiro ou bens?

- Sim
- Não

Teve relação sexual com mais de um parceiro?

- Sim
- Não

(sexo em grupo, swing, surubal)

Teve relação sexual com parceira anônima, que você não conhece ou não sabe o nome?

- Sim
- Não

Se sentiu obrigado, ou fez sexo sem estar com vontade?

- Sim
- Não

Forçou alguém a ter relação sexual com você?

- Sim
- Não

Teve relação sexual com consumo de álcool ou drogas por você, seu parceiro ou os dois?

- Sim
- Não

Teve relação com parceira que você sabia que tinha algum tipo de IST?

- Sim
- Não

(HIV+, sífilis, gonorréia, etc)

Praticou sexo anal?

- Sim
- Não

(regista sim para qualquer prática de sexo anal Em si ou na outra pessoa)

Trabalhou como profissional do sexo

- Sim
- Não

Compartilhou agulhas e seringas

- Sim
- Não

Fez uso de gel lubrificante nas relações sexuais?

- Sim
- Não

Utilizou rede sociais para marcar encontros especificamente sexuais?

- Sim
- Não

(considerar whatsapp, telegram ou signal se o entrevistado se referir a grupos específicos para este fim)

.....

..... 

Quais	<input type="checkbox"/> Rede social (Facebook, Instagram, Twitter) <input type="checkbox"/> Grupos (Whatsapp, telegram, signal ou outros não específicos) <input type="checkbox"/> Tinder <input type="checkbox"/> Badoo <input type="checkbox"/> Bumble <input type="checkbox"/> Grindr <input type="checkbox"/> Scruff <input type="checkbox"/> Hornet
Teve ruptura de preservativo?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Alguma vez, você fez tratamento para alguma IST?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Qual?	<input type="checkbox"/> herpes genital <input type="checkbox"/> Cancro mole (cancroide) <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> Doença Inflamatória Pelvica (DIP) <input type="checkbox"/> Doençãose <input type="checkbox"/> Gonorréia <input type="checkbox"/> Clamídia <input type="checkbox"/> Linfogranuloma venéreo (LGV) <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> HTLV <input type="checkbox"/> Tricomoníase <input type="checkbox"/> Hepatite B <input type="checkbox"/> Hepatite C <input type="checkbox"/> HIV
Na sua opinião, qual a chance de você pegar alguma IST?	<input type="radio"/> Impossível (0%) <input type="radio"/> Pouco provável (10-30%) <input type="radio"/> razoável (40-60%) <input type="radio"/> Possível (70-80%) <input type="radio"/> Muito provável (90-100%)

17/01/2023 10:02am

www.brazilvivas.org

 REDCap

05 - Consulta, sintomas e sinais, tratamento

Por favor, preencha a pesquisa abaixo

Thank you!

Essa é a última parte da entrevista, vou te fazer algumas perguntas sobre a consulta de hoje.

No final, perguntar a ele se tem algum resultado de exame em mãos

- Qual foi o principal motivo, neste momento para você realizar testagem para sífilis e/ou outras IST?
- Pré-natal / acompanhante pré-natal
 Espontâneo (Rotina, descobriu que o parceiro tem múltiplos parceiros, teve comportamento de risco)
 A pedido médico ou em tratamento para sífilis ou outra IST
 Percebeu algum sintoma em você ou no/a parceiro/a
- Você já tinha feito algum teste anterior para IST?
- Sim
 Não
(sífilis, HIV, hepatite B e C, Clamídia, gonorréia, etc)
- Você percebeu algum sintoma nos últimos 60 dias?
- Sim
 Não
(ferida na região genital, mancha no corpo, caroços, etc)
- Exantema / mancha vermelha no corpo ou nas mãos
- Sim
 Não
- Lesão / ferida genital?
- Sim
 Não
(pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus)
- Alguma outra lesão/ferida em outra parte tipo boca, nariz ou outros locais da pele?
- Sim
 Não
- Gânglio (Protuberância / caroço) ou inguas pelo corpo
- Sim
 Não
- Febre
- Sim
 Não
- Dores musculares
- Sim
 Não
- Mal estar
- Sim
 Não
- Queda de cabelo anormal
- Sim
 Não
- Você já fez algum tratamento anterior para sífilis?
- Sim
 Não

Ha quanto tempo?

- Entre 1 e 3 meses
- Entre 3 e 6 meses
- Entre 6 meses e 1 ano
- mais de 1 ano

Foi prescrito algum tratamento para você?

- Sim
- Não

Você entendeu o tratamento prescrito?

- Sim
- Não

Após saber que necessitava ir em um serviço de saúde para testagem, partindo de onde você vive, pode indicar o roteiro que fez para chegar até aqui?

Qual o meio de transporte principal você utilizou para fazer este trajeto?

- A pé ou bicicleta
- Transporte coletivo (ônibus/metro)
- carro/moto próprios ou aplicativo de transporte

Quantos dias você levou desde que percebeu a necessidade de vir ao serviço, até hoje?

06 - Educação em Saúde

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Thank you!

Já recebeu algum tipo de orientação educativa sobre comportamento ou doenças sexuais?

- Sim
 Não

Onde?

- Escola
 Universidade
 Serviço de saúde
 Com a família / em casa
 Trabalho
 Outros

Sabe que existem infecções de transmissão sexual?

- Sim
 Não

Já tinha ouvido falar em sífilis?

- Sim
 Não

Como você acha que a sífilis é transmitida?

Sexo oral

- Sim
 Não

Sexo anal

- Sim
 Não

Sexo vaginal

- Sim
 Não

Beijo

- Sim
 Não

Abraco

- Sim
 Não

Da gestante para o bebê

- Sim
 Não

Transusão de sangue

- Sim
 Não

Tatuagem

- Sim
 Não

Manicure

- Sim
 Não

Banheiro público, banho de piscina, etc.

- Sim
 Não

Como você acha que a sífilis pode ser prevenida?

- Preservativo masculino/feminino
 Testagem para sífilis de forma periódica
 Testagem e tratamento do parceiro sexual

Confidential

Page 2 of 2

Com que frequência você tem feito teste rápido para sífilis?

- Anualmente
- Semestralmente
- Trimestralmente
- Mensalmente
- Raramente
- Nunca

Resultados de exames e sorologias

Por favor, preencha a pesquisa abaixo

Thank you!

Buscar informação com o profissional de saúde, no sistema de informação ou em laudo.

Não considerar auto-referido

Participante fez algum destes teste para detecção da sífilis?

- Teste Rápido
- VDRL
- Clínico/epidemiológico
- outro

Resultado teste rapido

- Reagente
- Não reagente
- Inconclusivo
- Não se aplica

Título VDRL

.....

Data do exame

.....

Título VDRL 180 dias após tratamento

.....

Data do exame 180 dias após tratamento

.....

Coletou material para diagnóstico?

- Sim
- Não

Qual material foi coletado?

- sangue/soro
- tecido/lesão
- Outros

Sintomático

- Não se aplica
- Latente
- Exantema
- mal estar, dor de cabeça
- Inguais, pênis e oído
- Ferida no local de entrada da bactéria pênis
- Ferida no local de entrada da bactéria vulva, vagina ou colo uterino
- Ferida no local de entrada da bactéria ânus
- Ferida no local de entrada da bactéria boca
- Ferida no local de entrada da bactéria outros locais da pele
- Lesões ulcéricas
- Lesões ósseas
- Lesões artrovasculares
- Lesões neurológicas

Confidencial

1/24/2022

Classificação da sífilis

- Latente recente ou tardia (sem sintomas)
- Primária (feridas, íngua)
- Secundária (manchas, íngua, dor de cabeça e muscular)
- Terciária (lesão cutânea, ossos, cardiovascular, etc.)
- Não foi possível determinar
(latente recente = menos de 2 anos de infecção
Tardia = mais de dois anos)

Critérios clínicos informados pelo médico

Outro método diagnóstico reagente

Observações

Upload de arquivos (prontuário, anotações, imagens, etc.)

© 2012-2022 REDCap

www.projectredcap.org



Comunicação_Parcerias

Record ID	_____
Iniciais do nome do participante	_____
Data de hoje	_____
Você sabe sobre a necessidade de contar as suas parcerias sexuais que devem ser testadas e tratadas para sífilis?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Você tem contato (redes sociais, por exemplo) de todas as suas parcerias sexuais dos últimos 3 meses?	<input type="radio"/> Sim, todas <input type="radio"/> Sim, parcialmente <input type="radio"/> Nenhum contato
Qual grau de importância você considera em testar e tratar as suas parcerias sexuais em relação a sífilis?	<input type="radio"/> Muito importante <input type="radio"/> Importante <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Às vezes importante <input type="radio"/> Nada importante
Qual grau de dificuldade você considera em contar as suas parcerias que elas precisam testar e tratar a sífilis?	<input type="radio"/> Muito difícil <input type="radio"/> Difícil <input type="radio"/> Nem difícil, nem fácil <input type="radio"/> Fácil <input type="radio"/> Muito fácil
Você irá contar para a sua parceria fixa sobre a necessidade de testar e tratar para Sífilis?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Ainda não decidi <input type="radio"/> Não possui parceria fixa nos últimos 3 meses
Você irá contar para suas parcerias ocasionais sobre a necessidade de testar e tratar para sífilis?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Ainda não decidi <input type="radio"/> Não possui parceria ocasional nos últimos 3 meses
Quais dessas estratégias você utilizará para contar às suas parcerias dos últimos 3 meses sobre a necessidade de testar e tratar para Sífilis (caso não for comunicar as parcerias, responder não em todas)?	
Conversa frente a frente?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Ligação telefônica?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Envio de mensagem (whatsapp, facebook, outro app)?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Entrega de cartão (com aviso para ir ao serviço de saúde)?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Profissional de saúde irá contactar?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

ongentia

Página 2 de 2

Sobre contar às suas parceiras sobre a necessidade de testagem e tratamento, quais sentimentos você possui em relação a isso?

- Medo (perda do relacionamento, violência, autoexposição)
- Raiva ou Decepção (sentimento de traição)
- Indiferença (sem sentimento em relação a essa atitude)
- Responsabilidade
- Outro sentimento

12/07/2020 11:42am

www.projetoed.org

 **REDCan**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Artigo 4)

Prezado Senhor(a)

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Estudo epidemiológico sobre fatores de risco associados à infecção por sífilis em área socialmente vulnerável do Distrito Federal”. O objetivo desta pesquisa é: Compreender quais são os principais fatores de risco associados à infecção por sífilis e avaliar a eficácia do tratamento oferecido para a doença no Distrito Federal.

Para a pesquisa será realizada uma entrevista, que posteriormente será transformada em um banco de dados sem constar o nome das pessoas. A entrevista ocorrerá no Centro de Saúde no 04 da Cidade Estrutural, no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) da rodoviária ou no Hospital Universitário de Brasília (HUB), podendo ainda ser em outro local e data previamente combinada. A entrevista completa tem um tempo estimado de aproximadamente 40 minutos.

Também precisamos da sua autorização para coleta de sangue ou raspado da ferida para avaliação da sua condição de saúde. Serão coletados sangue em três momentos: na primeira consulta, três meses após e seis meses depois da primeira consulta. Serão realizados os exames para diagnóstico de sífilis e outras comorbidades transmissíveis como HIV, Hepatite B, Hepatite C, Gonorreia, HPV e Mycoplasma genitalium. Todos os resultados serão mantidos em sigilo. Os pesquisadores irão avaliar os resultados individualmente, garantindo a qualidade da assistência à sua saúde.

A coleta de sangue dura em média de 5 a dez minutos e poderá lhe causar dor e vermelhidão local e estas podem perdurar por até três dias.

As amostras de sangue e raspado serão encaminhadas e conservadas no laboratório do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília. Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a), inclusive em relação ao acompanhamento do seu tratamento. O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá em nenhum documento ou publicação, sendo mantido o mais rigoroso sigilo, através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a) a partir da substituição por um código do seu nome e características que permitiriam identificá-lo, como endereço.

Os resultados da pesquisa serão divulgados para a rede de serviços de saúde e de assistência social, podendo ser publicados

posteriormente, e os dados pessoais também serão omitidos desses resultados, impossibilitando a sua identificação. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador.

Caso queira contactar (dúvida, desistência, ou algum ocorrido relacionado à pesquisa):

Pesquisador Email (a qualquer hora do dia) Telefone (8h às 18h) Endereço (08 às 13 horas, segunda a sexta)

Patricia Matias patriciamatias@unb.br 3394-6123 Setor de Grandes Áreas Norte 605 - Asa Norte, Brasília - DF, 70840-901 (Hospital Universitário de Brasília)

Wildo Navegantes wildo@unb.br 9811-77974

Fabiana Ganem fabianaganem@unb.br 99901-7127

Nathália Lima nathaliapedrosa@unb.br 3327-1234.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina/UnB. As dúvidas com relação a este documento e aos direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone (61) 3107-1918 (segunda a sexta – 8h30min às 12h30min e 14h30min às 16h) ou pelo e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor(a), participante da pesquisa.

Assinatura do entrevistador:

Nome do participante voluntário:

Assinatura do participante voluntário:

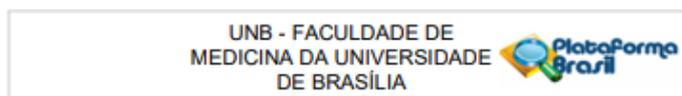
Assinatura do pesquisador:

(1a. Via – Participante da pesquisa)

(2a. Via – Pesquisador)

ANEXOS

Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR SÍFILIS EM ÁREA SOCIALMENTE VULNERÁVEL DO DISTRITO

Pesquisador: Patrícia matias Pinheiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07448818.0.1001.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação de revisão do parecer consubstanciado

Justificativa: Trata-se do projeto intitulado "ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS FATORES DE RISCO

Data do Envio: 13/06/2019

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.468.281

Apresentação da Notificação:

Trata-se de notificação N1 do projeto intitulado "ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR SÍFILIS EM ÁREA SOCIALMENTE VULNERÁVEL DO DISTRITO FEDERAL", número do Parecer: 3.368.151.

No mesmo a pesquisadora refere que no texto do parecer consubstanciado havia itens que não correspondiam ao projeto em questão, no quesito "Considerações sobre os termos de apresentação obrigatória":

1- os títulos do TCLE e do TALE se encontravam em desconformidade com o título do projeto, uma vez que nos primeiros o título descrito é "Perfil clínico epidemiológico de crianças e adolescentes com doença celíaca em ambulatório de gastroenterologia em Hospital Universitário", enquanto o título do projeto apresentado é "Percepção da Qualidade de Vida em Crianças e Adolescentes com Doença Celíaca".

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 3.468.201

-os mesmos TCLE e TALE não descreviam que seriam aplicados questionários, bem como que os questionários seriam aplicados em outro dia e horário que não o dia em que seriam recrutados para o estudo

-que os mesmos TCLE e TALE não apresentavam informações sobre os custos daquele retorno e quem seria o responsável financeiro por este.

Objetivo da Notificação:

Solicitar a reavaliação do CEP sob os itens presentes no respectivo parecer, uma vez que a impressão é de que tenha havido troca de arquivos, tendo sido encaminhado à pesquisadora um arquivo que deveria ter sido encaminhado ao pesquisador de outro Projeto de Estudo.

A pesquisadora encaminha uma carta comentada cada um dos pontos citados, mesmo os mesmos não procedendo em relação ao projeto em questão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não procede sua avaliação neste parecer

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Ao rever e analisar o parecer consubstanciado número 3.368.151, CAAE: 07448818.0.0000.5558, de 4/6/2019, não encontro as respectivas frases elencadas pela pesquisadora, nem na página referida (3/6) ou em qualquer outro ponto do texto.

No item "Considerações sobre termos de apresentação obrigatória" está descrito que "Todos os termos e documentos de apresentação obrigatória constam no processo e estão adequados."

O parecer final do referido documento constante na plataforma é: "Projeto apreciado na 5ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2019. Após apresentação do parecer do(a) Relator(a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado."

Desta forma, entende-se a justificativa da Pesquisadora em questionar o parecer recebido, o que pode ser decorrente do fato de ter recebido um arquivo erroneamente encaminhado a ela, o qual deveria ser encaminhado ao pesquisador de outro estudo, que versa sobre outro tema - Doença Celíaca.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estavam adequados no parecer final

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: capfm@unb.br

Continuação do Parecer: 3.468.281

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Mantem-se o parecer consubstanciado número 3.368.151, de 4/6/2019, com a aprovação do projeto, sem haver qualquer pendência ou recomendação.

Este CEP pede desculpa à pesquisadora pelo envio de arquivo trocado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Mantem-se o parecer consubstanciado número 3.368.151, de 4/6/2019, com a aprovação do projeto, sem haver qualquer pendência ou recomendação.

Este CEP pede desculpa à pesquisadora pelo envio de arquivo trocado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta_revisao_parecer.pdf	13/06/2019 20:30:59	Fabiana Sherine Ganem dos Santos	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 24 de Julho de 2019

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br