

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E DESFECHO INVESTIGATIVO DE PACIENTES SUSPEITOS PARA NEUROSSÍFILIS

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL PROFILE AND INVESTIGATIVE OUTCOME OF PATIENTS SUSPECTED FOR NEUROSYPHILIS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y RESULTADO INVESTIGADOR DE PACIENTES CON SOSPECHA DE NEUROSSÍFILIS

RESUMO

A sífilis é uma doença sistêmica e infecciosa causada pela bactéria *Treponema pallidum* com incidência progressiva nos Estados Unidos desde 2000. O envolvimento do SNC da doença, apesar de incomum oferece alguns desafios em relação ao seu diagnóstico, dificultando uma análise epidemiológica atualmente. Esse estudo teve como objetivo descrever o perfil epidemiológico e clínico, critérios de investigação e desfecho de pacientes suspeitos para neurosífilis. Realizou-se através da utilização de prontuários de pacientes atendidos no Centro de Doenças Infecto-Parasitárias de Cascavel-PR. No total 45 pacientes foram investigados, sendo o perfil mais comum: pacientes homens, heterossexuais, casados, não portador de HIV. O critério de investigação mais frequente foi a ausência de queda de título do VDRL. A positividade de neurosífilis foi de 6,6% através de rigorosa análise clínica e laboratorial com uso de coleta de líquido. Conclui-se que neurosífilis é desafio diagnóstico decorrente falta de padronização e testes específico. Há poucos estudos recentes nessa área. O uso da análise de líquido tem papel fundamental para o diagnóstico, além de uma clínica detalhada.

PALAVRAS-CHAVE: Neurosífilis, epidemiologia, líquido.

ABSTRACT

Syphilis is a systemic and infectious disease caused by the bacterium *Treponema pallidum* with a progressive incidence in the United States since 2000. The involvement of the central nervous system of the disease, although uncommon, offers some challenges regarding its diagnosis, making an epidemiological analysis of the involvement of the disease difficult. neurosyphilis currently. This study aimed to describe the epidemiological and clinical profile, investigation criteria and outcome of patients suspected of having neurosyphilis. It was carried out through the use of medical records of patients seen at CEDIP in Cascavel-PR. A total of 45 patients were investigated, with the most common profile: male, heterosexual, married, HIV-free patients. The most frequent investigation criterion was the absence of a drop in the VDRL title. The positivity of neurosyphilis was 6.6% through rigorous clinical and laboratory analysis using CSF collection. It is concluded that neurosyphilis is a diagnostic challenge due to the lack of standardization and specific tests. There are few recent studies in this area. The use of CSF analysis has a fundamental role in the diagnosis, in addition to a detailed clinic.

KEYWORDS: Neurosyphilis, Epidemiology Liquor, Cerebrospinal Fluid

RESUMEM

La sífilis es una enfermedad sistémica e infecciosa causada por la bacteria *Treponema pallidum* con una incidencia progresiva en Estados Unidos desde el año 2000. La afectación del sistema nervioso central de la enfermedad, aunque infrecuente, ofrece algunos desafíos en cuanto a su diagnóstico, haciendo un análisis epidemiológico de la implicación de la enfermedad difícil. neurosífilis en la actualidad. Este estudio tuvo como objetivo describir el perfil epidemiológico y clínico, los criterios de

investigación y la evolución de los pacientes con sospecha de neurosífilis. Se llevó a cabo mediante el uso de historias clínicas de pacientes atendidos en el CEDIP en Cascavel-PR. Se investigaron un total de 45 pacientes, con el perfil más común: hombres, heterosexuales, casados, pacientes libres de VIH. El criterio de investigación más frecuente fue la ausencia de caída en el título VDRL. La positividad de la neurosífilis fue del 6,6% a través de rigurosos análisis clínicos y de laboratorio mediante recolección de LCR. Se concluye que la neurosífilis es un desafío diagnóstico debido a la falta de estandarización y pruebas específicas. Hay pocos estudios recientes en esta área. El uso del análisis de LCR tiene un papel fundamental en el diagnóstico, además de una clínica detallada.

PALABRAS-CLAVE: Neurosífilis, Epidemiología, Líquido Cefalorraquídeo

1.INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença sistêmica e infecciosa causada por transmissão sexual ou vertical da bactéria *Treponema pallidum*. As taxas da doença aumentam de forma progressiva nos Estados Unidos desde 2000, especialmente em grupos de risco.^{1,3} No ano de 2018, o número de casos de todas as formas clínicas combinadas de sífilis contabilizados nos Estados Unidos foi o maior desde 1991. No mesmo ano, a incidência de sífilis primária e secundária somaram um total de 35.063 casos, gerando uma taxa de 10,8 casos a cada 100.000 habitantes.⁴

Os sintomas diferem nos estágios de infecção, incluindo sífilis primária, secundária, latente precoce, latente tardia e tardia. A transmissão vertical pode ocorrer durante qualquer estágio da doença, mas há um risco maior na forma recente da doença. A transmissão sexual acontece durante os estágios iniciais e requer exposição a lesões ou secreções infectadas.^{1,13}

Os fatores de risco para doença incluem: indivíduos com infecção prévia por sífilis, parceiro infectado, infecção atual pelo HIV, ou mais do que 4 parceiros sexuais no último ano.¹⁴

A dificuldade de reconhecer a infecção sucede devido à escassez ou até mesmo à ausência de manifestações clínicas durante longos períodos, o que contribui para a manutenção da propagação da doença que sem o devido tratamento pode evoluir para suas formas graves e até mesmo fatais, com o comprometimento de sistemas alvos como o nervoso e o cardiovascular.^{1,9,13}

Estudos sugerem que até 40% dos doentes que não tratam a sífilis em suas fases primária ou secundária desenvolvam neurosífilis (acometimento do SNC) com uma taxa mortalidade que ultrapassa 60% dos casos.^{2,8} Essa forma de manifestação pode ser assintomática, ou sintomática a partir de suas diferentes formas clínicas.^{1, 2,3,9}

A carência de dados epidemiológicos confiáveis sobre a epidemiologia da neurosífilis são consequência das dificuldades relacionadas à identificação dessa. É inegável que atualmente a neurosífilis constitui um agravo incomum se comparado a épocas anteriores à introdução do uso de penicilinas para o tratamento da sífilis. No entanto, com o surgimento e a rápida propagação da infecção pelo HIV a partir da década de 1980, observou-se reincremento do número de casos dessa doença.^{1,2,9, 15}

O envolvimento do SNC pode ocorrer durante qualquer estágio da doença. Frequentemente, pessoas infectadas já nos estágios iniciais de sífilis demonstram amostras de LCR alteradas, visto que o *T. pallidum* invade precocemente o SNC após a inoculação. A invasão é evidenciada através de alterações laboratoriais do LCR em mais de 50 % dos doentes com a forma recente. A neuroinvasão pode ser apenas transitória e não se sabe ao certo os preditores de sua persistência e do início de sinais e sintomas clínicos.^{1,2,3}

Independentemente da fase clínica em que o doente se encontra a invasão do SNC é considerada como neurosífilis, ou seja, por métodos laboratoriais a neurosífilis pode ser detectada em qualquer estágio da infecção.^{1,3,13}

No entanto, em razão a inespecificidade das manifestações clínicas, a elevada prevalência de casos assintomáticos e ausência de teste padrão ouro o diagnóstico é baseado em uma combinação de achados clínicos e, principalmente, reações no líquido.^{1,3} O teste não treponêmico no LCR apresenta alta especificidade apesar de valores de sensibilidade não superiores a

80%.¹⁶ O achado de pleocitose no LCR é sensível, mas não específico e os níveis de proteína podem estar elevados, porém com especificidade e sensibilidades limitadas.¹ Testes de biologia molecular são específicos, mas pouco sensíveis.¹⁷

No Brasil as indicações relatadas para pesquisa de neurosífilis incluem: presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos, evidência de sífilis terciária ativa e após falha ao tratamento clínico sem reexposição sexual.¹⁰

Outro problema é visto no seguimento pós-tratamento da neurosífilis. Os guidelines atuais recomendam punção lombar semestral até normalização do LCR. Entretanto, repetir os exames de líquido pode não ser necessário na maioria dos pacientes que apresentam resposta clínica e sorológica significativa.¹ Dois estudos sugerem que a queda apropriada nos títulos de testes não treponêmicos séricos após a terapia prediz melhores resultados no LCR de pessoas imunocompetentes e PVHIV que recebem terapia antirretroviral efetiva.^{11,12}

Segundo a diretriz brasileira, a normalização de testes não treponêmicos em amostras sanguíneas, principalmente em situações nas quais a realização da punção lombar não está disponível, pode ser considerado um parâmetro como resposta adequada ao tratamento da neurosífilis.¹⁰

Taxas decrescentes de paresia geral durante o último meio século sugerem que o tratamento da sífilis precoce impactou de maneira positiva impedindo o desenvolvimento subsequente da neurosífilis. Penicilina é a droga de escolha para todos os estágios da sífilis. As diretrizes de tratamento para neurosífilis nos Estados Unidos, no Reino Unido e na Europa apresentam poucas diferenças. Provavelmente a penicilina não melhora as síndromes neurosifilíticas tardias, mas interrompe sua progressão. Poucas evidências sugerem que outras medicações como ceftriaxona, tetraciclina ou doxiciclina são eficazes em tratamento da neurosífilis.^{1,3}

Dessa forma, o estudo tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico e clínico, critérios de investigação e desfecho de pacientes suspeitos para neurosífilis no Centro Especializado de Doenças Infecto-Parasitárias (CEDIP) no Município de Cascavel-PR.

2.MÉTODOS

Realizou-se um estudo quali-quantitativo, de cunho exploratório e descritivo utilizando a base de dados do CEDIP de Cascavel-PR. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa na Plataforma Brasil, com o número de comprovante 4.287.297, expedido pelo Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

A amostra incluída foi constituída por pacientes maiores de 18 anos investigados para neurosífilis através da coleta de LCR no CEDIP de Cascavel - PR entre 2017 e o primeiro semestre de 2020.

A pesquisa utilizou os prontuários médicos do CEDIP para obtenção de informações. Foram avaliados: idade, órgão genital, identidade de gênero, orientação sexual, estado civil, coinfeção com vírus HIV, presença de outras ISTs não HIV, critérios de investigação de neurosífilis e desfechos clínicos após investigação.

O diagnóstico de neurosífilis foi baseado na apresentação clínica, história anterior de sífilis, rotina bioquímica de LCR (dosagem de proteínas e leucócitos) e evidência sorológica e de LCR do VDRL. Pacientes suspeitos foram submetidos a testagem de VDRL no sangue e no LCR. O FTABs também era realizado em alguns casos suspeitos.

O líquido foi obtido através de punção lombar enviado para avaliação de contagem de células, proteínas e VDRL. Pleocitose foi definida quando o valor era de > 5 células/mm³, enquanto proteinorraquia quando a concentração ultrapassava de 50mg/dL².

O estágio da doença de cada paciente foi determinado com base na apresentação clínica (alterações cutâneo-mucosas, linfadenopatia, etc) e no valor de VDRL.

3.RESULTADOS

A amostra estudada contemplou 45 participantes. Desse total, 24 possuíam pênis e 21 possuíam vagina. Além disso, 24 identificavam-se como mulher e 21 como homem. A maioria dos participantes era heterossexual com 32 pacientes (71,1%) enquanto havia 9 homossexuais (20%) e 4 bissexuais (8,9%). O estado civil de 22 pacientes era casado (48,9%), 19 solteiros (42,2%), 3 divorciados (6,7%) e 1 viúvo (2,2%).

Em relação avaliação de portadores de outras ISTs, 42,2% dos participantes eram PVHIV. Já a incidência de outras ISTs não HIV foi de apenas 17,8% .

O critério de investigação mais frequente desses pacientes foi a ausência de queda de título no exame de VDRL sendo que 39 pacientes tiveram essa indicação (80%). A presença de manifestações clínicas neurológicas ou oftalmológicas foi um evento mais incomum com apenas 9 pacientes (20%). Os dados foram organizados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da amostra segundo órgão genital, identidade de gênero, orientação sexual, estado civil, portador de HIV, portador de outra IST não HIV e indicação de investigação

Aspectos	Número de pacientes	Porcetagem
Órgão Genital		
Pênis	24	53,3%
Vagina	21	46,7%
Identidade de gênero		
Mulher	21	46,7%
Homem	24	53,3%
Orientação sexual		
Heterossexual	32	71,1%
Homossexual	9	20%
Bissexual	4	8,9%
Estado civil		
Solteiro	19	42,2%
Casado	22	48,9%
Divorciado	3	6,7%
Viúvo	1	2,2%
Portador de HIV		
Sim	19	42,2%
Não	26	57,8%
Portador de outra IST não HIV		
Sim	8	17,8%
Não	37	82,2%
Indicação de investigação		
Ausência de queda de título VDRL	36	80%
Manifestação neurológica e/ou	9	20%

Legendas: HIV – Vírus da imunodeficiência humana; IST- Infecção sexualmente transmissível; VDRL – Teste laboratorial não treponêmico

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

A tabela 2 demonstra que a média de idades dos participantes foi de 42,8 anos sendo que o paciente mais velho apresentava 80 anos e o mais novo 20 anos.

Tabela 2. . Caracterização da amostra com a média, máxima e mínima de idade

Aspecto	Anos
Idade	
Média	42,8
Máxima	85
Mínima	20

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Os desfechos clínicos encontrados na pesquisa foi uma positividade de neurosífilis em 6,7% dos pacientes, o mesmo valor foi encontrado para pacientes com reação cruzada com FAN. Apenas 1 caso (2,2%) teve como desfecho reação cruzada com tumor medular, enquanto que a maioria dos casos foram definidas como cicatriz sorológica (84,4%). Os dados sintetizados podem ser observados na tabela 3

Tabela 3. Caracterização do desfecho investigativo após a coleta de LCR

	Número de pacientes	Porcetagem
Desfecho após coleta de LCR		
Neurosífilis	3	6,7%
Reação cruzada com FAN	3	6,7%
Reação cruzada TU medular	1	2,2%
Cicatriz sorológica	38	84,4%

Legendas: FAN – Fator anti-nuclear; TU – Tumor

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

4.DISSCUSSÃO

Nesse estudo a prevalência estimada de neurosífilis para pacientes com dados clínicos suspeitos para doença foi de 6,7%, dado similar ao estudo de Choe et. Al. o qual utilizou em sua amostra apenas pacientes sem coinfeção pelo vírus HIV com sífilis latente de duração indeterminada¹⁸.

Entretanto comparado a outros estudos de prevalência internacionais, a positividade de neurosífilis na pesquisa apresentou valor bem superior já que a media nos estudos de coorte do Estados Unidos é de cerca de 1,8%, isso pode ser explicado por ser um grupo de pacientes já suspeitos para a doença^{19,20}. Ainda sim temos uma prevalência pequena de

neurossífilis o que demonstra a efetividade do uso da penicilina já que provavelmente esses pacientes receberam a terapia preconizada antes de serem investigados para essa patologia.

A maioria dos pacientes suspeitos eram do sexo masculino similar a maioria dos estudos desenvolvidos na Europa, o que demonstra a tendência da doença em acometer principalmente essa população. Entretanto os estudos tem mostrado uma diferença bem maior entre sexos para pacientes diagnosticados com neurossífilis com valores que chegam a 75 – 85% das amostras pertencentes ao sexo masculino^{21,22}. Já no presente estudo a diferença foi mais sutil com 53% dos pacientes suspeitos e com positividade da doença em apenas 33% .

A presença de coinfeção com vírus HIV não se mostrou um aspecto de extrema diferença para a suspeita e diagnóstico neurossifilis. Do total da amostra 42,2% dos investigados eram PVHIV e se levarmos em consideração apenas os que tiveram diagnóstico apenas 1 apresentava HIV (33,3%). O dado encontrado difere das referências internacionais que encontraram uma maior associação entre HIV e neurossífilis que chega a ser até duas vezes maior que a população geral.

A grande indicação para investigação de neurossífilis no presente estudo foi a ausência de queda de títulos do VDRL mesmo após tratamento (80%), o que demonstra que essa patologia pode ser assintomática por anos até finalmente gerar sintomas.

Além disso, estudos sugerem que era pós-penicilina tem reduzido o número de manifestações neurológicas severas da neurossífilis como tabes dorsalis, demência, entre outras²¹.

5.CONCLUSÃO

Apesar de uma doença antiga e com tratamento relativamente simples, a neurossífilis continua sendo um desafio diagnóstico nos tempos atuais. A falta de padronização e testes específico para a doença dificulta sua identificação especialmente em pacientes assintomáticos.

Poucos estudos tem sido desenvolvidos nessa área o que também dificulta a padronização do diagnóstico e análises epidemiológicas fidedignas. Dessa forma, é importante ressaltar que o uso da análise de líquido tem papel fundamental para o diagnóstico, além de uma detalhada história clínica e exame físico.

Amostra do seguinte estudo apresenta diversas limitações já que tem número reduzido de diagnósticos de neurossífilis. Dessa maneira, novas pesquisas nesse seguimento devem ser realizadas para colocar em prova o perfil de pacientes acometidos pela neurossífilis e se os métodos diagnósticos realizados nesse estudo são realmente os mais acurados.

REFERÊNCIAS

- 1.Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382(9):845-854.
- 2.Yanhua W, Haishan S, Le H, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of general paresis misdiagnosed as primary psychiatric disease. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 230-236.
- 3.Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019 31; 381(14) 1358-1363.
- 4.Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2019
- 5.Dombrowski JC, Pedersen R, Marra CM, Kerani RP, Golden MR. Prevalence estimates of complicated syphilis. *Sex Transm Dis* 2015; 42(12): 702-704.
- 6.Daey Ouwens IM, Koedijk FDH, Fiolet ATL, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr* 2014; 26(3): 186-192.
- 7.Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004; 52(1): 29-35.
- 8.Fraga DD. Detecção de *Treponema pallidum* em líquido cefalorraquidiano (LCR) por reação em cadeia da polimerase (PCR) em pacientes HIV positivos assintomáticos com diagnóstico de sífilis latente. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: 2013

9. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(12):1727–1730
10. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (PCDT-IST). Ministério da Saúde. 2020
11. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(7): 893–899.
12. Xiao Y, Tong M-L, Lin L-R, et al. Serological response predicts normalization of cerebrospinal fluid abnormalities at six months after treatment in HIV-negative neurosyphilis patients. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9911.
13. The Diagnosis and Management of Syphilis: An Update and Review. New York City Department of Health and Mental Hygiene, and the New York City STD Prevention Training Center. 2019
14. Cantor AG, Pappas M, Daeges M, Nelson HD. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(21):2328–2337.
15. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *International Journal of Stroke* 2011; 6(2): 136–143.
16. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012; 39(4): 291–297.
17. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: status and prospects. *J Clin Lab Anal* 2019; 33(5): e22890
18. Usefulness of lumbar puncture routine
19. Centers for Disease Control and Prevention. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—Four cities, United States, January 2002–June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:625–628.
20. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, et al. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001–2004. *Sex Transm Dis*. 2008;35:430–434.)
21. CONDE-SENDI'N MA', AMELA-PERIS R, ALADRO-BENITO Y, MAROTO A-M. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004;52: 29–35.
22. Neurosyphilis in the mixed urban–rural community of the Netherlands
23. 7. de Voux A, Kidd S, Torrone EA. Reported cases of neurosyphilis among early syphilis cases—United States, 2009 to 2015. *Sex Transm Dis* 2018; 4539–4

Research, Society and Development

Tarefas 0

Português (Brasil)

Ver o Site

krnakahara

Submissões

Submissão completa

Obrigado pelo seu interesse em publicar com Research, Society and Development.

O que acontece a seguir?

O periódico foi notificado de sua submissão e uma mensagem de confirmação foi enviada para o seu e-mail cadastrado. Assim que um dos editores revisar sua submissão, ele entrará em contato.

Por enquanto, você pode:

- [Revisar esta submissão](#)
- [Criar uma nova submissão](#)
- [Voltar para seu painel](#)

Research, Society and Development

Tarefas 0

Português (Brasil)

Ver o Site

krnakahara


OPEN JOURNAL SYSTEMS

Submissões

Submissões

Fila 1

Arquivos 1

Ajuda

Minhas Submissões Designadas

Buscar

Nova Submissão

24016

Rocha Nakahara
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E DESFECHO INVESTIGATIVO DE PACIENTES SUSPEITOS PARA NEUROSSÍFILIS

Submissão

▼