

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO

**“Aspectos Clínicos e Laboratoriais de Pessoas Vivendo com HIV e
Diagnóstico de Neurosífilis Assintomática Tratadas com
Ceftriaxona: Uma Coorte Retrospectiva”**

São Paulo - SP

2020

**“Aspectos Clínicos e Laboratoriais de Pessoas Vivendo com HIV e
Diagnóstico de Neurosífilis Assintomática Tratadas com
Ceftriaxona: Uma Coorte Retrospectiva”**

Monografia submetida Programa de Residência Médica do
Instituto de Infectologia Emílio Ribas como requisito para
a obtenção do Título de Infectologista.

Orientadora: Dra. Ana Luiza de Castro Conde Toscano

Co-orientadores: Dr. José Vidal Bermudez e

Dra. Tâmara Newman Lobato de Souza

São Paulo – SP

2020

EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO

***“Não acho que a necessidade é a mãe da invenção - uma invenção,
na minha opinião, surge diretamente da indolência,
possivelmente também da preguiça.
Para poupar-se trabalho.”***

Agatha Christie

Dedico este trabalho

À minha família, sobretudo ao meu pequeno núcleo familiar de mãe, pai e irmão. Por muitas vezes estivemos sozinhos contra uma cidade nova, pessoas novas e ambientes de trabalho e estudo completamente novos. Sempre erguemos a cabeça e, mesmo com todas as dificuldades, seguimos em frente. Durante todos esses anos, apesar de muitas tempestades dentro de casa, sei que vocês estavam me apoiando e querendo o melhor pra mim, mesmo que, por vezes, não estivessem certos do que seria o melhor. Com o passar do tempo, eu compreendi os medos e anseios de cada um e tive plena certeza de que vocês só desejam a minha felicidade e que, de vez em quando, eu apareça à porta de casa para matar saudades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Ana Luiza por ter me aceitado como orientando e pela disponibilidade que sempre teve em ensinar alguém com pouquíssima experiência em pesquisa a fazer um trabalho de monografia. Pelos mesmos motivos, agradeço também, aos meus co-orientadores Dr. Vidal e Dra. Tâmara e à colaboradora Rosa, alguém que tanto me ajudou na parte estatística do projeto.

Gostaria de agradecer a todas as enfermeiras e técnicas do Hospital Dia do IIER que me ajudaram muito, mesmo sem saber, no momento em que eu ficava naquelas salas coletando dados. Essas pessoas maravilhosas sempre perguntavam o que eu precisava, me faziam companhia e até lanche noturno eu ganhava quando ficava até de madrugada trabalhando no projeto.

Devo agradecer ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas, bem como seus funcionários, médicos assistentes e demais profissionais que, em maior ou menor grau, contribuíram para que eu me tornasse um médico melhor. Agradeço aos pacientes por terem tido paciência comigo nos momentos de aprendizado e por reforçarem os meus preceitos de que é extremamente recompensador ajudar aquele que realmente precisa.

Por fim, devo um agradecimento especial a todos os amigos que fiz nessa residência, meus colegas R3s, à família que fiz na moradia do Emílio Ribas durante esses três anos e, sobretudo, ao grupo “Paliados no Brigadeiro”. Daniel, Fernanda e Isadora (você também Dimitria). Vocês todos estiveram ao meu lado nos melhores e piores momentos dessa jornada. Não consigo expressar aqui o quanto vocês foram importantes para mim e o quanto eu espero que essa amizade permaneça por muito tempo. Só posso dizer que, sem vocês, eu seria mais magro, menos preguiçoso e não passaria tanto tempo no sofá ao invés de estudar. Porém, apesar de tudo isso, eu posso dizer com a maior certeza do mundo, que sem vocês eu não seria tão feliz quanto eu fui nesses três anos. Obrigado.

Filho EPA. Aspectos Clínicos e Laboratoriais de Pessoas Vivendo com HIV e Diagnóstico de Neurosífilis Assintomática Tratadas com Ceftriaxona: Uma Coorte Retrospectiva. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2020.

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST), causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* e reemergente em nosso país. Pessoas com neurosífilis e que vivem com HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) apresentam maior chance de falência terapêutica e maior tempo para normalização dos exames laboratoriais da sífilis. A neurosífilis pode ser sintomática ou assintomática e o tratamento de escolha é a penicilina G cristalina. Ceftriaxona constitui terapia alternativa, porém existem poucos dados que avaliem essa opção terapêutica. O objetivo do presente estudo foi descrever pessoas vivendo com HIV (PVHIV), diagnosticados com neurosífilis assintomática, que receberam tratamento com ceftriaxona. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo, realizado no Hospital Dia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Foram incluídas pessoas que vivem com HIV (PVHIV) com diagnóstico sorológico de sífilis e teste de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) reagente no líquido cefalorraquidiano (LCR), assintomáticas do ponto de vista neurológico e que receberam tratamento com ceftriaxona. Foram avaliadas as características dos pacientes incluídos e a evolução laboratorial após tratamento (títulos de VDRL sérico e líquórico). Assim, os pacientes foram classificados em “respondedores” sorológicos ou líquóricos e “não respondedores” sorológicos ou líquóricos. **Resultados:** Foram incluídos 61 casos. A mediana de idade foi de 39 anos e 59 (96,7%) pacientes eram do gênero masculino. Trinta (57,7%) de 52 pacientes tinham sífilis precoce no momento do diagnóstico de neurosífilis. As medianas de VDRL sérico e contagem de células T CD4 foram de 1:64 e 629 células/ml, respectivamente. Cinquenta e quatro (88,6%) pacientes apresentaram títulos iniciais de VDRL sérico $\geq 1/16$. Trinta e oito (77,5%) pacientes foram considerados “respondedores” sorológicos; trinta e quatro (79,4%) pacientes foram considerados “respondedores” líquóricos. Nenhum paciente apresentou sintomas neurológicos até à data do último exame de controle da sífilis. **Conclusão:** No presente estudo, a maioria dos pacientes foram jovens, de gênero masculino, com altos níveis de células T CD4 e VDRL sérico basal

$\geq 1/16$. Dentre os pacientes com exame de controle, 86,2% foram considerados “respondedores” sorológicos e/ou líquóricos. Ceftriaxona permite tratamento em regime de Hospital Dia e pode ser considerada como alternativa terapêutica em PVHIV com neurosífilis assintomática.

Palavras-chave: HIV, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), neurosífilis, líquido, ceftriaxona.

Filho EPA. Clinical and Laboratory Aspects of People Living with HIV and Diagnosis of Asymptomatic Neurosyphilis Treated with Ceftriaxone: A Retrospective Cohort. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordination of Health Services, São Paulo State Department of Health; 2020

RESUME

Introduction: Syphilis is a sexually transmitted infection (STI), caused by the spirochete *Treponema pallidum* and reemerging in our country. People with neurosyphilis and living with HIV (Human Immunodeficiency Virus) have a greater chance of therapeutic failure and a longer time for normalization of syphilis laboratory tests. Neurosyphilis can be symptomatic or asymptomatic and the treatment of choice is crystalline penicillin G. Ceftriaxone is an alternative therapy, but there is little data to evaluate this therapeutic option. The aim of the present study was to describe people living with HIV (PLHIV), diagnosed with asymptomatic neurosyphilis, who received treatment with ceftriaxone. **Methodology:** Observational, retrospective study, conducted at Hospital Dia of the Instituto de Infectologia Emílio Ribas, from January 2015 to December 2018. People living with HIV (PLHIV) with serological diagnosis of syphilis and VDRL test (Venereal Disease Research Laboratory) reagent in cerebrospinal fluid (CSF), neurologically asymptomatic and treated with ceftriaxone were included. The characteristics of the included patients and the laboratory evolution after treatment (serum and CSF VDRL titers) were evaluated. Thus, patients were classified into serological or CSF “responders” and serological or CSF “non-responders”. **Results:** 61 cases were included. The median age was 39 years and 59 (96.7%) patients were male. Thirty (57.7%) of 52 patients had early syphilis at the time of neurosyphilis diagnosis. The median serum VDRL and CD4 T cell count were 1:64 and 629 cells / ml, respectively. Fifty-four (88.6%) patients had initial serum VDRL titers $\geq 1 / 16$. Thirty-eight (77.5%) patients were considered serological “responders”; thirty-four (79.4%) patients were considered CSF “responders”. No patient had neurological symptoms until the date of the last syphilis control exam. **Conclusion:** In the present study, the majority of patients were young, male, with high levels of CD4 T cells and baseline serum VDRL $\geq 1/16$. Among the patients with a control test, 86.2% were considered serological and / or CSF “responders”. Ceftriaxone

allows treatment in Day Hospital regime and might be considered as an alternative therapy in PLHIV with asymptomatic neurosyphilis.

Keywords: HIV, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), neurosyphilis, cerebrospinal fluid, ceftriaxone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tratamento e monitoramento da sífilis.....	19
Figura 2	Critérios para o diagnóstico de neurosífilis sintomática e assintomática em PVHIV e não PVHIV.....	24
Figura 3	Seleção de pacientes para o estudo.....	35
Tabela 1	Características clínico-epidemiológicas de pessoas que vivem com HIV com neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.....	36
Figura 4	Distribuição etária de pessoas que vivem com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.....	37
Figura 5	Distribuição dos valores da contagem de células T CD4 das pessoas vivendo com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.....	38
Figura 6	Distribuição dos valores de meses pós-tratamento para a primeira coleta de exame de controle sérico e/ou líquido das pessoas vivendo com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.....	39
Tabela 2	Mediana de tempo para redução dos títulos de VDRL sérico e líquido após tratamento com ceftriaxona.....	40
Tabela 3	Análise comparativa de dados clínico-epidemiológicos dos pacientes “respondedores” e “não respondedores” sorológicos após tratamento com ceftriaxona.....	40
Tabela 4	Análise comparativa de dados clínico-epidemiológicos dos pacientes “respondedores” e “não respondedores” líquidos após tratamento com ceftriaxona.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
TARV	Terapia antirretroviral
ISTs	Infecções sexualmente transmissíveis
OMS	Organização Mundial de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
HSH	Homens que fazem sexo com homens
PVHIV	Pessoas que vivem com o HIV
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
FTA-abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibodies Absorbed)</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)</i>
VPP	Valor preditivo positivo
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
SNC	Sistema nervoso central
TPHA	Hemaglutinação passiva
VPN	Valor preditivo negativo
SES	Secretaria do Estado da Saúde
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
CV	Carga viral
LCR	Líquor
PGB	Penicilina G Benzatina
CDC	<i>Center Disease Control</i>

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.2. FISIOPATOGENIA.....	15
1.2.1. Transmissão.....	16
1.2.2. Agente etiológico.....	16
1.2.3. Classificação clínica da sífilis.....	16
1.2.3.1. Sífilis recente e tardia.....	16
1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	17
1.4. TRATAMENTO.....	18
1.5. MONITORIZAÇÃO E CONTROLE DE CURA.....	20
1.6. NEUROSSÍFILIS.....	20
1.6.1. Definição e Fisiopatogenia.....	21
1.6.2. Classificação e Manifestações Clínicas.....	21
1.6.3. Diagnóstico.....	23
1.6.3.1. Recomendações de punção líquórica.....	25
1.6.4. Tratamento.....	26
II. OBJETIVOS.....	28
2.1. OBJETIVO GERAL.....	28
2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	28
III. JUSTIFICATIVA.....	29
IV. PACIENTES E MÉTODOS.....	30
4.1. LOCAL DE ESTUDO.....	30
4.2. PERÍODO ESTUDADO.....	30
4.3. DESENHO.....	30
4.4. MATERIAL.....	30
4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
4.7. DEFINIÇÕES.....	30
4.7.1. Diagnóstico de infecção pelo HIV.....	31

4.7.2. Diagnóstico de sífilis.....	31
4.7.3. Classificação da sífilis.....	31
4.7.4. Diagnóstico de neurosífilis confirmada.....	31
4.7.5. Diagnóstico de neurosífilis assintomática.....	31
4.7.6. Episódio prévio de sífilis.....	31
4.7.7. Uso regular de terapia antirretroviral (TARV).....	32
4.7.8. Respondedores sorológicos.....	32
4.7.9. Respondedores líquóricos.....	32
4.8. PROCEDIMENTOS E AVALIAÇÃO.....	32
4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.10. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	33
V. RESULTADOS.....	35
VI. DISCUSSÃO.....	44
VII. CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
APÊNDICE A – DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE E UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES.....	65
ANEXO 1 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	66
ANEXO 2 - ACEITE DO ESTUDO PELO CEP.....	67

I INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA

A sífilis é uma doença infecciosa causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum*, de transmissão sexual e vertical, responsável por uma ampla variação clínica que compreende desde alterações cutâneas autolimitadas até manifestações neurológicas e cardíacas com sequelas potencialmente graves^{1,2}.

Esta doença tornou-se conhecida na Europa no final do século XV, quando houve uma rápida disseminação por todo o continente. Duas teorias foram elaboradas na tentativa de explicar sua origem. De acordo com a primeira, chamada de teoria colombiana, a sífilis seria endêmica no Novo Mundo e teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros espanhóis que haviam participado da descoberta da América. Para outros, seria proveniente de mutações e adaptações em treponemas endêmicos provenientes do continente africano^{1,2}.

A partir da primeira grande epidemia durante a Segunda Guerra Mundial e após o uso disseminado e comprovadamente eficaz da penicilina no tratamento da sífilis, a incidência da sífilis declinou significativamente. A partir de 1960, mudanças relacionadas ao comportamento sexual e o advento da pílula anticoncepcional fizeram que o número de casos novamente aumentasse² e, nos dias atuais, a sífilis persiste, após mais de cinco décadas da primeira grande epidemia, como uma das principais infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) endêmicas no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em todo o mundo em 2016, houve 19,9 milhões de casos prevalentes de sífilis em adolescentes e adultos com idades entre 15 e 49 anos e 6,3 milhões de novos casos³.

Em 2014, a taxa média de casos foi de 17,2 casos por 100.000 mulheres e 17,7 casos por 100.000 homens⁴. Ainda, de acordo com a OMS, a prevalência mais alta foi relatada na região do Pacífico Ocidental (93 casos por 100.000 habitantes adultos), seguida pela região africana (46,6 casos por 100.000 habitantes adultos) e pela região das Américas (34,1 casos por 100.000 habitantes adultos).

O Brasil, assim como muitos países, apresenta uma reemergência da doença. A sífilis adquirida se tornou agravo de notificação compulsória desde 2010, e entre os anos de 2010 e 2012, ocorreu uma elevação de 108% do número de casos notificados no Estado de São Paulo, sendo importante ressaltar um aumento expressivo de unidades de

saúde e municípios notificadores neste mesmo período. Observou-se predominância do sexo masculino (60,8%) e de indivíduos com idades entre 20 e 34 anos (35,6%)⁵.

Dados brasileiros de outubro de 2019 apontam que a sífilis teve taxa de detecção aumentada de 34,1 casos por 100.000 habitantes em 2015 para 75,8 casos por 100.000 habitantes em 2018, configurando, neste ano, 158.051 casos notificados pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação)⁶.

O aumento da taxa de casos relatados de sífilis é atribuível principalmente ao aumento de casos entre homens que fazem sexo com homens (HSH), o que ocorre, em parte, a taxas crescentes de comportamentos sexuais de risco, como sexo anônimo, sexo desprotegido (oral e anal), sexo com múltiplos parceiros e/ou sexo sob a influência de substâncias psicoativas, especialmente a metanfetamina⁷⁻¹³.

A proporção estimada de sífilis primária e secundária na população de homens que fazem sexo com homens (HSH) aumentou de 7% em 2000 para 64%, em 2004, alcançando índices de 75% em 2011¹⁴. Dada a eficácia do tratamento com penicilina, tal tendência sugere aumento da prática sexual sem uso de preservativo na era HAART (*highly active antiretroviral therapy*) e falha de prevenção¹⁵.

A prevalência de sífilis é maior entre as PVHIV (pessoas que vivem com o HIV) que entre as pessoas com sorologia negativas para o HIV¹⁶. A sífilis e o HIV têm modos de transmissão semelhantes, e a infecção por um pode facilitar a aquisição e transmissão do outro. Assim, há uma alta taxa de PVHIV com sífilis entre a população de HSH^{17,18}. Uma revisão sistemática mostrou uma mediana de 9,5% de prevalência desse agravo entre as PVHIV¹⁶.

Atualmente, não se dispõe de dados mundiais e/ou nacionais de incidência e prevalência de neurosífilis. A maioria de informações disponíveis se refere à frequência de manifestações clínicas e são oriundas de estudos de coortes observacionais e relatos de casos.

Sabe-se, no entanto, que a partir de 1985, houve aumento do número de casos de neurosífilis, principalmente entre pessoas que vivem com o HIV (PVHIV). Ainda, neste período, já se observava mudança da apresentação clínica da doença, com menor frequência das formas tardias (parenquimatosas) e predominância das formas precoces (meníngea/meningovascular), representando 65 - 96% dos casos totais de neurosífilis em algumas séries¹⁹.

1.2 FISIOPATOGENIA

1.2.1 TRANSMISSÃO

A sífilis é transmitida predominantemente por contato sexual. O contágio é maior nos estágios iniciais da infecção, sendo reduzido gradativamente à medida que ocorre a progressão da doença⁴.

Transmissão transplacentária pode ocorrer em gestantes não tratadas ou com tratamento inadequado e, embora, menos frequente, existe a possibilidade de transmissão pelo contato do recém-nascido com as lesões genitais no momento do parto¹⁶.

A transmissão por transfusão sanguínea pode ocorrer, embora atualmente seja rara, devido à triagem rigorosa das bolsas de sangue e o pouco tempo de sobrevivência do *T. pallidum* em baixas temperaturas, como as usadas para conservação das bolsas sanguíneas¹⁶.

1.2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da sífilis é o *T. pallidum*, uma espiroqueta não cultivável, exclusiva do ser humano, de apenas 5-20 micrômetros de comprimento e 0,1 a 0,2 de espessura. Apesar da ausência de membrana externa, o *T. pallidum* apresenta um envoltório externo composto pelos mesmos componentes da parede celular das bactérias gram-negativas, entretanto, contendo cem vezes menos proteínas e, portanto, menos epítomos antigênicos. Além disso, o *T. pallidum* tem em sua composição os flagelos que permitem a sua movimentação por rotação corporal^{1,9,10}.

1.2.3 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA SÍFILIS

1.2.3.1 SÍFILIS RECENTE E TARDIA

A sífilis pode ser dividida em congênita ou adquirida, conforme o modo de transmissão. Em relação à classificação da sífilis adquirida, pode-se dividi-las em recente e tardia de acordo com sua evolução. A sífilis recente compreende os primeiros dois anos de evolução¹⁶ e inclui a sífilis primária, secundária e latente recente.

A lesão inicial específica da sífilis primária é o cancro duro ou protossífiloma que surge no local da inoculação em média três semanas – o período de incubação pode variar entre 10 e 90 dias - após a infecção. É inicialmente uma pápula rósea que evolui para exulceração caracteristicamente única, indolor, praticamente sem manifestações

inflamatórias perilesionais, bordas induradas, fundo liso e limpo e recoberto por material seroso. Após uma ou duas semanas aparece adenite satélite bilateral, não supurativa, de nódulos duros e indolores. Usualmente desaparece em quatro semanas sem sequelas cicatriciais. A evolução nas pessoas que vivem com HIV pode diferir pela presença de lesões múltiplas, atípicas ou mesmo ausente^{1,2}.

Após período de latência que pode durar de quatro a oito semanas, podem ocorrer novas manifestações clínicas predominantemente cutâneas que correspondem à disseminação do *Treponema pallidum* pelo organismo. É o que caracteriza a sífilis secundária. A lesão mais precoce é constituída por exantema morbiliforme não pruriginoso chamada de roséola sífilítica. Posteriormente, podem surgir pápulas palmo-plantares, placas mucosas, adenopatia generalizada, alopecia em clareira e os condilomas planos. No período de sífilis recente latente, como não há manifestações clínicas típicas, o diagnóstico é realizado apenas baseado nas reações sorológicas. Pode ocorrer com frequência micropoliadenopatia, com acometimento de linfonodos cervicais, epitrocleares e inguinais^{1,11}.

Os estudos que acompanharam a evolução natural da sífilis mostraram que um terço dos pacientes obtém a cura clínica e sorológica, outro terço evoluirá sem sintomatologia, mas mantendo as provas sorológicas não treponêmicas positivas e, no último grupo, a doença voltaria a se manifestar, como sífilis terciária^{1,2}.

O último estágio da sífilis adquirida é definido como tardio e ocorre após os primeiros dois anos de evolução¹⁶ em pacientes não tratados ou tratados de forma inadequada. É dividido em sífilis latente tardia e sífilis terciária. Esta última ocorre aproximadamente em 15% a 25% das infecções não tratadas¹⁶, após um período variável de latência, podendo surgir entre 2 e 40 anos depois do início da infecção. A inflamação causada pela sífilis nesse estágio provoca destruição tecidual. É comum o acometimento do sistema nervoso (5-10%) e do sistema cardiovascular. Além disso, verifica-se a formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido. As lesões podem causar desfiguração, incapacidade e até morte.

1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A identificação do *T. pallidum* na secreção da lesão confirma o diagnóstico da sífilis primária, por meio da microscopia de campo escuro ou imunofluorescência, de maneira rápida e eficaz, embora pouco sensível. Após o desaparecimento da lesão inicial, o diagnóstico é basicamente sorológico, utilizando-se reações não treponêmicas ou cardiolipínicas e reações treponêmicas. Dentre as não-treponêmicas, destacam-se a reação de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*). O resultado é obtido em diluições, o que permite ser um método rotineiro de acompanhamento da resposta terapêutica, pois há uma redução progressiva dos títulos após tratamento bem-sucedido. Sua desvantagem é a baixa especificidade e possibilidade de resultados falso-positivos em outras patologias, como hanseníase, malária, doenças autoimunes, gestação e infecção por HIV. Dentre os testes treponêmicos, são utilizadas a imunofluorescência indireta chamada de FTA-abs (*Fluorescent Treponemal Antibodies Absorbed*) e ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), os quais apresentam alta sensibilidade e especificidade, embora persistam detectáveis por toda a vida, independentemente de tratamento ou atividade da doença¹⁰⁻¹².

Considerando a sensibilidade dos fluxos diagnósticos, recomenda-se, sempre que possível, iniciar a investigação por um teste treponêmico¹⁶, preferencialmente o teste rápido. A combinação de testes sequenciais tem por objetivo aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. Um teste treponêmico reagente, seguido de um não-treponêmico igualmente reagente, confirma o diagnóstico de sífilis, desde que afastada a suspeita de cicatriz sorológica – paciente com tratamento prévio para sífilis, com queda adequada dos títulos de VDRL/RPR e persistência de titulação baixa.

1.4 TRATAMENTO

A penicilina benzatina é o medicamento de escolha para o tratamento de sífilis, sendo a única droga com eficácia documentada durante a gestação. Não há evidências de resistência de *T. pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo¹⁶.

A penicilina benzatina de ação prolongada administrada por administração intramuscular pode ser usada na maioria dos estágios da doença; no entanto, a terapia

intravenosa de penicilina G cristalina deve ser usada para o tratamento de doenças oculares e do sistema nervoso central¹⁶. Além disso, pacientes com sífilis ocular devem ser avaliados e acompanhados por um oftalmologista.

A terapêutica estabelecida por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) IST de 2019¹⁶, assim como o monitoramento é sumarizado na **Figura 1**.

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA ^a (EXCETO PARA GESTANTES)	SEGUIMENTO (TESTE NÃO TREPONÊMICO)
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até dois anos de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: sífilis latente tardia (com mais de dois anos de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas ^b . Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Neurosífilis	Benzilpenicilina potássica/cristalina 18–24 milhões UI, 1x/dia, EV, administrada em doses de 3–4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2g IV, 1x/dia, por 10–14 dias	Exame de LCR de 6/6 meses até normalização
Notas: ^a A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para tratamento adequado das gestantes. ^b A regra é que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deve ser reiniciado (WHO, 2016).			

Fonte: DCCI/SVS/MS.

Figura 1: Tratamento e monitoramento da sífilis (PCDT IST, 2019).

Não há diferença no tratamento de PVHIV com infecção por sífilis²⁰⁻²³. Há especialistas que recomendam o tratamento da sífilis primária e secundária com doses adicionais de penicilina benzatina, como é recomendado no tratamento de sífilis latente tardia (2.400.000 UI, IM, uma vez por semana, por 3 semanas)²⁴.

Os regimes alternativos para o tratamento da sífilis incluem principalmente doxiciclina e ceftriaxona. Os pacientes tratados com um desses agentes alternativos devem ser monitorados de perto, pois há dados limitados sobre a sua

eficácia, principalmente em PVHIV²⁵⁻³¹. Os dados incluem um estudo retrospectivo de 116 pacientes com sífilis recente (80% de PVHIV), nos quais aqueles que receberam doxiciclina, ceftriaxona ou penicilina G benzatina apresentaram resposta sorológica semelhante³⁰. Outro estudo que avaliou 24 pessoas com HIV e sífilis (principalmente sífilis precoce) também descobriu que a ceftriaxona parecia ser uma alternativa adequada à penicilina³¹.

1.5 MONITORIZAÇÃO E CONTROLE DE CURA

De acordo com a guia do PCDT IST de 2019¹⁶, para o seguimento do paciente, os testes não treponêmicos (ex.: VDRL/ RPR) devem ser realizados mensalmente nas gestantes e, no restante da população (incluindo PVHIV), a cada três meses até o 12º mês do acompanhamento do paciente (3, 6, 9 e 12 meses). A pessoa tratada com sucesso pode ser liberada de novas coletas após um ano de seguimento pós-tratamento.

Atualmente, para definição de resposta imunológica adequada, utiliza-se o teste não treponêmico não reagente ou uma queda na titulação em duas diluições em até seis meses para sífilis recente e queda na titulação em duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia¹⁶.

A persistência de resultados reagentes em testes não treponêmicos após o tratamento adequado e com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições¹⁶, quando descartada nova exposição de risco durante o período analisado, é chamada de “cicatriz sorológica” (*serofast*) e não caracteriza falha terapêutica.

São critérios de retratamento e necessitam de conduta ativa do profissional de saúde: a) ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente, primária e secundária) ou 12 meses (sífilis tardia) após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para >1:8; ou de 1:128 para >1:32); ou b) aumento da titulação em duas diluições ou mais (ex.: de 1:16 para 1:64; ou de 1:4 para 1:16); ou c) persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos. O esquema de retratamento, se para sífilis recente ou tardia, irá depender de cada caso¹⁶.

1.6 NEUROSSÍFILIS

1.6.1 DEFINIÇÃO E FISIOPATGENIA

A neurosífilis se caracteriza literalmente por infecção sifilítica do SNC¹⁵.

A disseminação do *T. pallidum* para sistema nervoso central (SNC) ocorre precocemente (neuroinvasão) sendo inclusive detectado em líquido de pacientes com sífilis precoce. Experimento realizado por Lukehart et al., por meio de RIT (teste de inoculação em coelhos) evidenciou invasão do treponema em SNC em cerca de 30% dos pacientes com sífilis primária e secundária (12 de 40 pacientes). Sabe-se, entretanto, que ocorre clareamento do treponema em 65% dos casos sem tratamento. Nos 35% dos pacientes não tratados, ocorre o desenvolvimento da fase inicial da neurosífilis, cerca de 5 a 12 anos após a infecção inicial, designada sífilis meningovascular, devido às alterações patológicas limitadas à infiltração perivascular das meninges por infiltrado linfoplasmocitário. As complicações neurológicas nessa fase podem ocorrer por isquemia e infarto secundários à obstrução luminal dos vasos por trombose^{13,17}.

1.6.2 CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A neurosífilis pode ser classificada em precoce ou tardia¹⁸.

Na precoce são acometidas as meninges, líquido e vasos cerebrais e medula espinhal e são identificadas as seguintes formas: neuroinvasão, neurosífilis assintomática, meningite sifilítica e meningovascularite sifilítica.

Na neuroinvasão, há identificação do *T.pallidum* no líquido, podendo ser espontaneamente eliminado, ocasionar meningite transitória ou persistente¹⁸.

Na neurosífilis assintomática, ocorre meningite persistente, embora sem sintomas, caracterizada por alterações líquóricas, com ou sem a identificação do treponema no líquido. Se tratada, impede o desenvolvimento das formas sintomáticas da neurosífilis^{1,18}.

Na meningite sifilítica, o acometimento é precoce e as principais alterações neurológicas compreendem a lesão de pares cranianos, principalmente II, VI, VII e VIII e sinais de hipertensão-craniana devido ao quadro de hidrocefalia sifilítica aguda. Em 20% dos casos, ocorre surdez neurosensorial. Podem ocorrer sintomas focais decorrentes de endoarterites, oclusão arterial e infartos^{1,18}.

Na meningovascularite sífilítica, qualquer área do SNC pode ser acometida, mas há prevalência no território da artéria cerebral média. Os sintomas neurológicos são predominantemente focais, secundários aos infartos cerebrais por endoarterite e obstrução vascular. Em pacientes jovens, sem fatores de risco e diagnóstico de acidente vascular cerebral, esta deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais^{1,18}.

A neurosífilis tardia é dividida em paralisia geral e *tabes dorsalis*. A paralisia geral, também chamada de neurosífilis parética ou demência paralítica, corresponde a uma meningoencefalite crônica, progressiva, cujo quadro clínico simula uma doença psiquiátrica associada a alterações neurológicas. Pode incluir déficits cognitivos, alterações comportamentais, psicoses, tremores faciais e da língua, perturbações da fala, ópticas e pupilares. A progressão para demência ocorre se não houver tratamento adequado. A *tabes dorsalis* ocorre de 20 a 25 anos após a infecção primária não tratada e ocorre por acometimento das colunas posteriores da medula espinhal e das raízes posteriores. Os sintomas incluem parestesias, perda da sensibilidade proprioceptiva e vibratória e no exame, marcha alargada. Pode haver também atrofia óptica, alterações pupilares e disfunção esfinteriana¹.

É sabido que, contrariamente à evolução da neurosífilis sintomática, a taxa de neurosífilis assintomática decresce de acordo com a duração da infecção sífilítica inicial, representando evolução para doença clínica/neurológica manifesta³².

Na era pré-antibiótica, era estimado que, aproximadamente 13,5-20% dos pacientes, em qualquer estágio da sífilis, apresentavam neurosífilis assintomática e relatos recentes evidenciam incidência de 30%-96% de neurosífilis assintomática em pacientes com diagnóstico de neurosífilis^{19,33}. Tais evidências são de extrema valia, dado que desde aquele período, estipula-se que a presença e a extensão das anormalidades líquóricas, a despeito de apresentação clínica, têm impacto no desenvolvimento de neurosífilis tardia e sequelas neurológicas³⁴.

Em relação às pessoas que vivem com HIV, sabe-se que a maioria dos casos de neurosífilis pode se apresentar como manifestação inicial da infecção sífilítica, fato que aponta a infecção pelo HIV como fator de risco para o desenvolvimento de neurosífilis. Tal evidência é endossada por achados prévios que evidenciam correlação entre alterações líquóricas e doença avançada pelo HIV. Ainda, notam-se em série prévias

que a incidência de neurosífilis, de maneira geral, é maior entre as PVHIV do que não PVHIV com diagnóstico de sífilis precoce¹⁹.

Acredita-se que a desregulação imune esteja associada ao déficit no *clearance* treponêmico após a neuroinvasão, levando à maior ocorrência de neurosífilis, bem como à maior chance de falência terapêutica na população que vive com HIV³⁵. Postula-se que a maior ocorrência de neurosífilis precoce em PVHIV esteja mais associada à inabilidade do *clearance* treponêmico do SNC em detrimento de possível maior ocorrência de neuroinvasão³⁵. Recentemente Ghanem et al., demonstraram que células T CD4 < ou = 350 céls/μL e RPR > ou = 1/128 (quando comparado a títulos inferiores a 1/32) e sexo masculino, estavam associados ao desenvolvimento de neurosífilis em pessoas que vivem com HIV. Mais ainda, evidenciaram que, células T CD4 < ou = 350 céls/μL, estava associado à maior ocorrência de alterações líquóricas e neurosífilis sintomática³⁶.

Em estudo conduzido por Marra et al. (2004), pessoas que vivem com HIV, com células T CD4 < 200 céls/μL e diagnóstico de neurosífilis, apresentaram 3,4 vezes menos chance de clareamento de VDRL líquórico após tratamento adequado³⁷.

1.6.3 DIAGNÓSTICO

No que diz respeito ao diagnóstico laboratorial da neurosífilis, devem ser avaliadas reatividade dos testes sorológicos e/ou anormalidades quimiocitológicas líquóricas. Considera-se diagnóstico definitivo de neurosífilis a presença de VDRL reagente em amostra líquórica, independentemente de outras alterações líquóricas ou sintomas neurológicos¹⁵. No entanto, é sabido que a sensibilidade líquórica do VDRL varia de 30-70%, portanto, VDRL líquórico não reagente, não permite excluir o diagnóstico de neurosífilis³⁸.

Na neurosífilis assintomática, ocorrem alterações líquóricas como pleocitose linfocitária, definida como celularidade maior que 10 a 20 cel/mm³ no caso de PVHIV ou teste não treponêmico positivo no LCR, como o VDRL, sem manifestações neurológicas associadas. Entretanto, devido à baixa sensibilidade deste teste no LCR, em casos excepcionais, apenas as alterações líquóricas podem ser indicativos de neurosífilis^{1,18}. A maioria de especialistas recomenda a realização do teste FTA-ABS no LCR que, embora menos específico que o VDRL, tem maior sensibilidade e valor

preditivo negativo (VPN) elevado. Portanto, o resultado negativo deste teste exclui a presença de acometimento de SNC. Alternativamente, pode ser utilizada o teste treponêmico imunoenzimático ou a hemaglutinação passiva (TPHA).

Em artigo de revisão publicado em 2015, Marra sugeriu critérios diagnósticos baseados em presença ou não do vírus HIV e, na presença deste, diferentes valores de celularidade-LCR são determinados para o diagnóstico conforme o status de imunossupressão. De acordo com a autora, a pleocitose induzida pelo HIV está associada à não utilização de TARV, à contagem de células T CD4 > 200cél/μL e à detectabilidade da carga viral plasmática³⁹. Os critérios são mostrados na **Figura 2**.

TABLE 10-2 Suggested Neurosyphilis Diagnostic Criteria
► Asymptomatic Neurosyphilis Reactive serum treponemal test AND Reactive CSF-VDRL If CSF-VDRL is negative: Reactive CSF-treponemal test AND 1. In a patient not infected with HIV: CSF WBCs >5/μL or CSF protein >45 mg/dL 2. In a patient who is HIV infected with peripheral blood CD4+ T cells <200/μL and undetectable plasma HIV RNA and on antiretroviral therapy: CSF WBCs >5/μL 3. In a patient who is HIV infected with peripheral blood CD4+ T cells >200/μL or detectable plasma HIV RNA or not taking antiretroviral medications: reactive CSF-FTA-ABS and CSF WBCs >20/μL ► Symptomatic Neurosyphilis^a Reactive serum treponemal test AND Symptoms and signs of neurosyphilis AND Reactive CSF-VDRL OR CSF WBCs >5/μL or CSF protein >45 mg/dL CSF = cerebrospinal fluid; FTA-ABS = fluorescent treponemal antibody absorption; HIV = human immunodeficiency virus; RNA = ribonucleic acid; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; WBCs = white blood cells. ^a Please see text for additional information.

Figura 2- Critérios para o diagnóstico de neurosífilis sintomática e assintomática em pessoas que vivem com HIV e pessoas que não vivem com HIV (*Christina M Marra, MD, 2015.*)

Existe risco que os pacientes com neurosífilis assintomática possam evoluir para formas sintomáticas, com a consequente morbidade, já que os desfechos possíveis

incluem alterações auditivas, oculares, dentre outras. Por esse motivo, recomenda-se o tratamento da neurosífilis assintomática^{1,18}.

Nas pessoas que vivem com HIV, o diagnóstico de neurosífilis é de extrema relevância, uma vez que eles apresentam maiores taxas de persistência do *T. pallidum* em SNC mesmo nos estágios precoces da sífilis, levando a maiores taxas de acometimento de SNC e suas complicações^{12,40-42}.

1.6.3.1 RECOMENDAÇÕES DE PUNÇÃO LIQUÓRICA

Com intuito de identificar os pacientes com maior risco de desenvolvimento de neurosífilis, o CDC, guias europeus e, mais recentemente, o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (PCDT IST) do Ministério da Saúde”¹⁶ estabeleceram critérios de punção lombar diagnóstica, uma vez que a realização deste procedimento em todos as pessoas que vivem com HIV, como alguns autores preconizam, seria uma estratégia inadequada, do ponto de vista econômico e de difícil aceitação pelos pacientes¹².

Segundo o guia de tratamento de IST pelo CDC em 2006, a punção lombar seria recomendada para pacientes com sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos, evidência de sífilis terciária (aortite, gomas), em casos de falência terapêutica e pacientes HIV assintomáticos com sífilis latente tardia ou indeterminada. Portanto, pacientes HIV assintomáticos com sífilis precoce não teriam indicação de punção lombar pelo CDC¹².

Contrariamente a este guia, desde a década de 80 observou-se um número cada vez mais frequente de relatos e séries de casos de neurosífilis após tratamento adequado de sífilis precoce em pessoas que vivem com HIV. Isso significa que a resposta ao tratamento destes pacientes pode ser diferente de não PVHIV e sugere falha no clareamento de organismos do SNC em PVHIV⁴³.

O guia mais recente do CDC, publicado em 2015, mantém as mesmas recomendações de punção lombar, ressaltando não ser recomendável de rotina o exame de líquido nos casos de sífilis primária ou secundária, por não haver evidência de melhora de desfecho clínico na ausência de sintomas ou sinais neurológicos¹⁴.

O PCDT IST publicado em 2019¹⁶ recomenda punção liquórica nos seguintes casos: evidência de sífilis terciária ou ativa; presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos e, após falha ao tratamento clínico sem reexposição sexual. Para PVHIV, a punção lombar estaria indicada após falha ao tratamento, independentemente da história sexual.

Possivelmente, os melhores fatores preditivos de neurosífilis em pessoas que vivem com HIV, assintomáticos, seriam o título de teste não treponêmico sérico e contagem de células T CD4 no sangue, ao invés do estágio da sífilis (precoce ou tardia), segundo Marra *et al*⁴⁴.

Estudo realizado por Libois *et al.*, evidenciou que nenhuma pessoa que vive com HIV, assintomática, com título sérico de RPR menor que 1:32 preencheu os critérios de neurosífilis (VDRL no LCR reagente). Da mesma forma, estudo realizado por Marra *et al.*, com 286 pacientes HIV assintomáticos com sífilis evidenciou que 20 (77%) de 26 pacientes com VDRL no LCR reagente apresentavam RPR maior ou igual a 1:32 ($P=0,004$)^{33,44}.

Em outro estudo, constatou-se que pessoas que vivem com HIV com título sérico de RPR maior ou igual a 1:32 apresentavam seis vezes mais chance de desenvolvimento de neurosífilis, independentemente do estágio da sífilis. No mesmo estudo, aqueles com contagem de células T CD4 menor ou igual a 350 cel/mm³ apresentavam 3,1 vezes mais chance de desenvolvimento de neurosífilis do que aqueles com contagens superiores⁴⁵.

De modo semelhante, em estudo brasileiro realizado com 27 pessoas que vivem com HIV e com diagnóstico de neurosífilis (VDRL reagente no LCR), observou-se, em 93% dos casos, títulos de VDRL séricos iguais ou superiores a 1:16 e em 81%, contagens de células T CD4 inferiores a 350 cel/mm³. Além disso, 37% dos pacientes apresentavam sífilis precoce no momento do diagnóstico da neurosífilis. Este estudo vai de encontro aos dados encontrados na literatura em relação aos fatores preditivos de neurosífilis, independentemente do estágio da doença. Entretanto, utiliza o VDRL, outro teste não treponêmico, como fator preditor de neurosífilis em pessoas que vivem com HIV, cujo valor é pouco explorado na literatura norte-americana e européia³³.

1.6.4 TRATAMENTO

A terapêutica estabelecida para tratamento da neurosífilis é o uso de penicilina cristalina na dose de 18 a 24 milhões de unidades, divididos em 6 doses diárias ou em infusão contínua, por 10 a 14 dias, uma vez que a penicilina benzatina utilizada para tratamento das outras formas de sífilis não atravessa a barreira hematoencefálica. Entretanto, estudos questionam a eficácia do uso da penicilina cristalina já que mesmo em doses adequadas, a concentração sérica da droga se limitaria a 0,1 microgramas/ml, o que permitiria penetração da droga em quantidades ínfimas no SNC^{18,46-48}.

O uso de penicilina procaína é capaz de atingir concentrações treponemicidas em SNC e se mostrou eficaz no tratamento de neurosífilis em alguns estudos, porém o regime terapêutico é dificultado devido a múltiplas injeções intramusculares que podem ser dolorosas, além da necessidade de aderência ao uso de probenecida oral quatro vezes ao dia²⁴.

O tratamento de pacientes com alergia grave à penicilina é desafiador e a dessensibilização talvez seja a melhor opção como conduta terapêutica²⁴. Há dados limitados sobre a eficácia de ceftriaxona, tetraciclina ou doxiciclina como alternativas^{14,49}. Poucos estudos sugerem que ceftriaxona 2g/dia intramuscular ou intravenoso por 10 a 14 dias possa ser eficaz como regime terapêutico. De qualquer forma, o regime é incorporado como esquema alternativo pelo CDC e por diretrizes brasileiras^{16,43}. A reação-cruzada entre penicilina e ceftriaxona pode ocorrer, mas é algo negligenciável na prática médica²⁴.

É digno de nota que, recentemente, no período entre 2015 e 2017, houve falta de penicilina cristalina a nível nacional e a Secretaria de Estado da Saúde (SES) encontrou dificuldades na sua aquisição. Nesse sentido, a Nota Técnica Conjunta N° 001/2015/AB/ATSM/ATSC/CRT-PE-IST/AIDS/SES-SP (Centro De Referência e Treinamento IST/AIDS - Programa Estadual de IST/AIDS, CCD – SES-SP, Coordenação de Atenção Básica – CRS – SES-SP e Área Técnica de Saúde da Mulher e Saúde da Criança– CRS – SES-SP), publicada em 2 de setembro de 2015, orientou o uso de ceftriaxona 2g, intravenosa (IV), 1x/dia, durante 10 a 14 dias, para pacientes adultos com neurosífilis, com o intuito de priorizar o tratamento com penicilina cristalina para recém-nascidos com sífilis congênita⁵⁰.

Surgiu-se, dessa forma, a oportunidade de descrever as características epidemiológicas e clínico-laboratoriais de PVHIV com diagnóstico de neurosífilis assintomática que receberam ceftriaxona no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

II OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e analisar, retrospectivamente, os dados contidos em prontuário de pessoas que vivem com HIV e diagnosticadas com neurosífilis assintomática que receberam tratamento com ceftriaxona no Hospital Dia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas entre os períodos de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar as características epidemiológicas e laboratoriais de pessoas que vivem com HIV com diagnóstico confirmado de neurosífilis assintomática que obtiveram normalização dos parâmetros laboratoriais (respondedores) líquóricos e/ou séricos versus pacientes que não obtiveram a referida normalização (não respondedores), após tratamento com ceftriaxona.

III JUSTIFICATIVA

Considerando que: i) a infecção pelo HIV altera a história natural da sífilis e aumenta o risco de desenvolver neurosífilis; (ii) tem sido observado um aumento do número de casos de neurosífilis em pessoas que vivem com HIV; (iii) a ceftriaxona apresenta maior comodidade posológica que a penicilina G cristalina, além de permitir tratamento em regime de Hospital Dia; (iiii) já houve um período com falta de penicilina cristalina na rede pública, tendo sido recomendado o uso de ceftriaxona em pacientes com neurosífilis; e (iiiii) há falta de trabalhos na literatura que descrevam o comportamento clínico e epidemiológico de pessoas que vivem com HIV, tratadas com ceftriaxona para neurosífilis, foi decidido realizar o presente estudo.

IV PACIENTES E MÉTODOS

4.1 LOCAL DE ESTUDO

Hospital Dia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER), hospital público, terciário, referência para o tratamento de doenças infecciosas no Estado de São Paulo.

4.2 PERÍODO ESTUDADO

O período compreendido do estudo se deu entre 01/01/2015 a 31/12/2018.

4.3 DESENHO:

Tipo de estudo: observacional.

Desenho de estudo:

- Posição dos Indivíduos: individualizado.
- Dimensão temporal: longitudinal retrospectivo.
- Tipo de estudo pelo número de centros: monocêntrico.

4.4 MATERIAL:

Para análise e coleta de dados, prontuários físico e/ou informatizado dos pacientes foram acessados pelos pesquisadores do estudo.

Para checagem de resultado de exames, foi utilizado o sistema informatizado *SIGH* do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL).

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Pacientes com mais de 18 anos de idade;
- Diagnóstico confirmado de infecção por HIV, seguindo as orientações do Ministério da Saúde do Brasil²⁴;
- Diagnóstico confirmado de neurosífilis;
- Autorização escrita para participar do estudo.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico prévio de neurosífilis com ou sem tratamento;
- Pacientes grávidas ou lactantes;

- Pacientes com neurosífilis sintomática;
- Pacientes com diagnóstico concomitante de outra neuroinfecção;
- Pacientes com teste não-treponêmico não reagente em exame de líquido diagnóstico

4.7 DEFINIÇÕES:

4.7.1 Diagnóstico de infecção pelo HIV: pessoas que vivem com HIV, segundo as informações contidas nos prontuários e/ou no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL).

4.7.2 Diagnóstico de sífilis: paciente com testes séricos treponêmico e não-treponêmico reagentes, independentemente da titulação do teste não-treponêmico.

4.7.3 Classificação da sífilis: o estágio da sífilis foi determinado, por análise de prontuário, no momento do diagnóstico da neurosífilis, ou seja, foi considerado o momento da punção líquórica. A sífilis foi classificada em:

- Sífilis precoce: diagnosticada até um ano após a infecção inicial; inclui sífilis primária, secundária e latente precoce (VDRL reagente < 1 ano após diagnóstico clínico).
- Sífilis tardia: diagnosticada após um ano da infecção inicial. Inclui sífilis latente tardia (VDRL reagente > 1 ano após diagnóstico clínico); sífilis latente indeterminada (quando não foi possível estabelecer a relação temporal entre o diagnóstico clínico e laboratorial da infecção inicial); e sífilis terciária.

4.7.4 Diagnóstico de neurosífilis confirmada: pacientes com diagnóstico de sífilis e presença de VDRL e teste treponêmico reagentes no líquido.

4.7.5 Diagnóstico de neurosífilis assintomática: pacientes com diagnóstico de neurosífilis e ausência de sinais e/ou sintomas neurológicos (cefaleia, manifestações oculares ou otológicas, sintomas/sinais meníngeos ou meningovasculares, sintomas/sinais atribuíveis às formas tardias de neurosífilis sintomática).

4.7.6 Episódio prévio de sífilis: episódio anterior de sífilis ou neurosífilis foi determinada conforme informação inserida em prontuário pelo médico assistente.

4.7.7 Uso regular de terapia antirretroviral (TARV): foi considerado uso regular de TARV quando esta informação foi inserida em prontuário pelo médico assistente. Não houve avaliação quantitativa de adesão.

4.7.8 Respondedores sorológicos: os pacientes foram considerados “respondedores” sorológicos quando houve redução de, pelo menos, duas titulações (ou negatificação se a titulação de *baseline* era igual ou menor que 1:2) no resultado de VDRL sérico em exame de até 12 meses pós-tratamento (ou data posterior mais próxima caso não houvesse 12 meses);

4.7.9 Respondedores líquóricos: os pacientes foram considerados “respondedores” líquóricos quando houve redução de, pelo menos, duas titulações (ou negatificação se a titulação de *baseline* era igual ou menor que 1:2) no resultado de VDRL líquido em exame de até 12 meses pós-tratamento (ou data posterior mais próxima caso não houvesse 12 meses)

4.8 PROCEDIMENTOS E AVALIAÇÃO

Foram selecionados, nos livros de registro de estatística do Hospital Dia do IIER, todos os pacientes que receberam ceftriaxona para tratamento de neurosífilis no período compreendido entre 01/01/2015 a 31/12/2018. A partir dessa seleção, foram revisados os prontuários dos pacientes e, aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão e não se enquadravam nos critérios de exclusão, foram designados para o estudo.

O uso de ceftriaxona para o tratamento de pacientes com neurosífilis assintomática foi possível devido à falta de penicilina cristalina a nível nacional durante o período considerado no parágrafo acima.

As informações analisadas compreenderam idade, gênero, ocorrência de sífilis prévia e tratamento realizado, estágio da sífilis no momento do diagnóstico de neurosífilis, testes séricos treponêmico e não treponêmico – incluindo a titulação -, achados do líquido que levaram ao diagnóstico de neurosífilis – incluindo a titulação de VDRL líquido -, hemograma e glicemia – caso houvesse resultado no dia da punção líquórica que levou ao diagnóstico de neurosífilis -, achados na tomografia de crânio

e/ou ressonância magnética no momento do diagnóstico de neurosífilis – se houvesse –, contagem de células T CD4, carga viral do HIV – estes dois últimos com os resultados com data mais próxima do diagnóstico de neurosífilis – e uso regular de TARV.

Também foram revisados os títulos de VDRL sorológico e líquórico nos exames realizados após tratamento com ceftriaxona.

Foram incluídos no estudo apenas pacientes com teste não-treponêmico reagente no líquido, visto que a literatura não é uniforme em estabelecer critérios diagnósticos de neurosífilis assintomática em PVHIV se o resultado do exame é não-reagente.

Foi revisado o prontuário, visando identificar o aparecimento de manifestações neurológicas compatíveis com neurosífilis sintomática até à data do último exame de controle laboratorial da sífilis registrado no sistema informatizado de checagem de resultado de exames (*SIGH*).

Nos casos em que houve necessidade de comparação de exames não-treponêmicos diferentes (ex.: RPR sérico como exame de *baseline* e VDRL como exame de controle, ou vice-versa) foi determinado que o título de RPR teria um valor duas vezes mais elevado que o de VDRL.

Por fim, foi considerado tratamento adequado, uso de ceftriaxona 2g/dia intravenoso em dias consecutivos por um período mínimo de dez dias, conforme recomendação do PCDT IST 2019¹⁶.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os dados levantados nos prontuários foram tabulados em planilha do Excel, e exportados para o SPSS 21, tratados por meio de estatística descritiva, com cálculos de percentuais, medianas, frequências e apresentados em forma de tabelas e gráficos, seguidas de discussão dos dados obtidos.

Na comparação dos escores entre os grupos - pacientes com e sem normalização - foram utilizados os testes: Exato de Fisher para as variáveis categóricas e o não-paramétrico das medianas para as variáveis contínuas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IIER sob o número 19/2016.

V RESULTADOS

Foram identificados 149 pacientes com diagnóstico de neurosífilis que receberam tratamento com ceftriaxona. Cinco pacientes possuíam dois critérios concomitantes para os quais houve exclusão da análise final. Foram excluídos, no total, 88 pacientes: 37 possuíam neurosífilis prévia, 29 neurosífilis sintomática, 19 possuíam teste não-treponêmico não reagente no exame de líquido cefalorraquidiano diagnóstico, 4 eram não PVHIV e 3 pacientes não realizaram tratamento adequado, segundo os critérios definidos pelos autores. Foram incluídos nas análises finais 61 indivíduos (**Figura 3**).

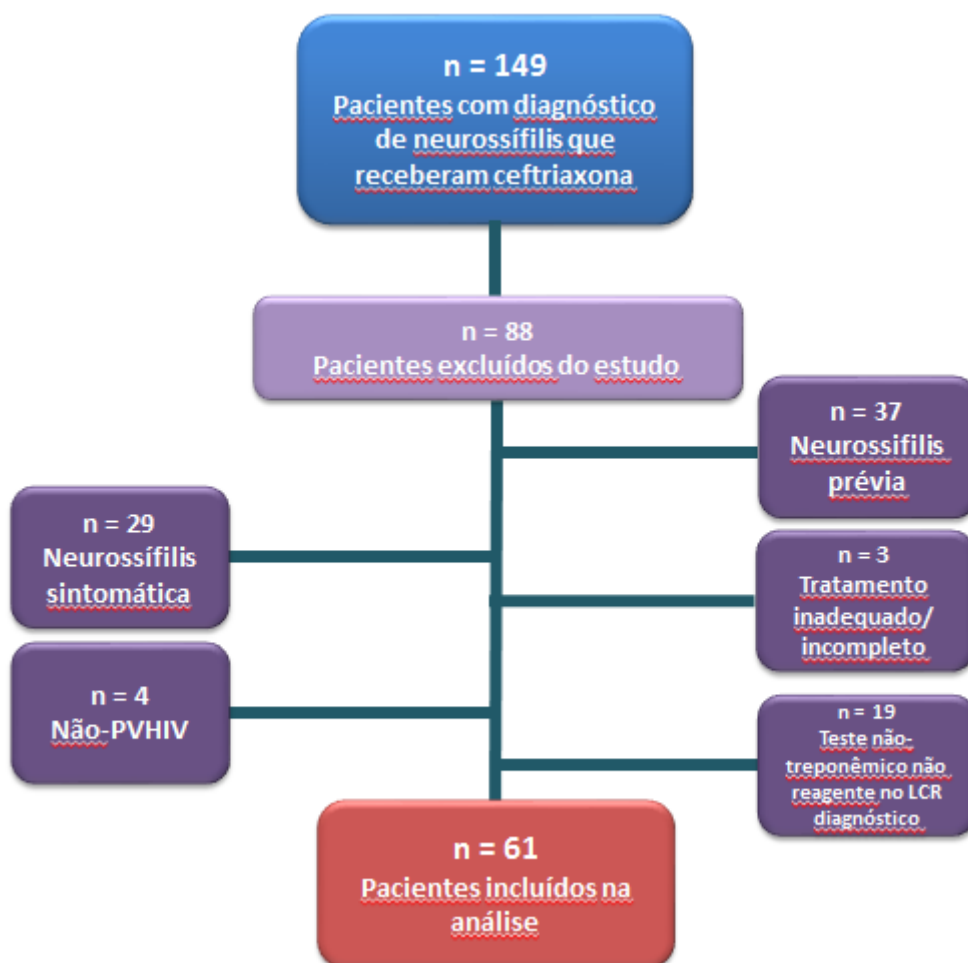


Figura 3 – Seleção de pacientes para o estudo.

As características basais dos 61 pacientes incluídos na análise estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas de pessoas que vivem com HIV com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Variável	Categoria	Todos os participantes (n=61)
Gênero	Masculino	59 (96,7%)
	Feminino	1 (1,6%)
	Feminino Trans	1 (1,6%)
Idade (anos)	Mediana (IIQ)	39 (33-49)
Uso regular de TARV	Sim	48 (80,0%)
	Não	9 (15,0%)
	Não, diagnóstico recente	3 (5,0%)
CD4	Mediana (IIQ)	629 (372-741)
CV	Indetectável	40 (67,8%)
Sífilis prévia	Sim	24 (39,3%)
	Não	37 (60,7%)
Tratamento para sífilis Prévia	Penicilina G Benzatina	7 (13,0%)
	Tratamento ignorado	10 (18,5%)
Estágio atual da Sífilis	Secundária	9 (17,3%)
	Latente- recente	21 (40,4%)
	Latente- tardia	22 (42,3%)
Celularidade (cél/mm³)	Mediana (IIQ)	3 (1,25-6,75)
Proteinorraquia (mg/dL)	Mediana (IIQ)	30 (19-41)
Glicorraquia (mg/dL)	Mediana (IIQ)	60 (56,25- 65,00)
VDRL (sérico)	Mediana (IIQ)	1/64 (1/32- 1/256)
VDRL (liquórico)	Mediana (IIQ)	1/4 (1/2- 1/8)
Teste treponêmico (liquórico)	TPHA (hemaglutinação)	59 (96,7%)
	FTA-abs	2 (3,2%)
Δt para 1º exame (meses)	Mediana (IIQ)	6 (4-10)

NOTA. IIQ, intervalo interquartil

No estudo, o gênero masculino representou a quase totalidade dos casos [n= 59 (96,7%)], sendo que as duas pacientes restantes eram uma mulher cisgênero e uma mulher transgênero. Havia dados de orientação sexual para 18 pacientes (29,5%), sendo que 12 (66,6%) se enquadravam, segundo informações de prontuário, como homens que fazem sexo com homens (HSH).

A mediana de idade dos pacientes foi de 39 anos, entre os quais 14 (22,9%) possuíam 50 anos ou mais. A distribuição de idade conforme faixa etária está representada **figura 4**.

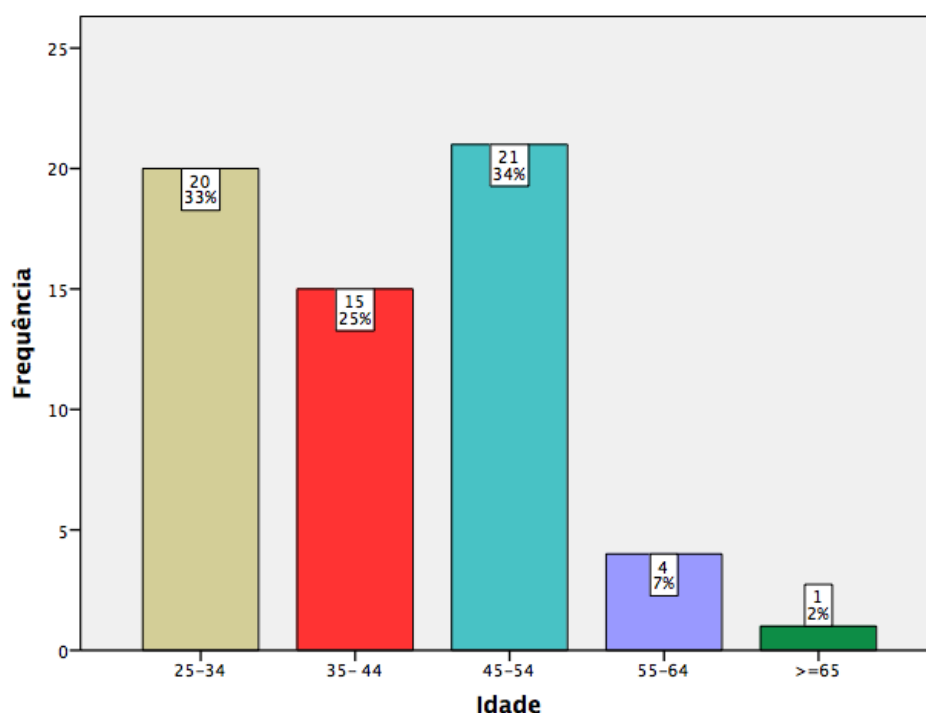


Figura 4: Distribuição etária de pessoas que vivem com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Vinte e quatro pacientes (39,3%) já apresentaram diagnóstico prévio de sífilis e, destes, 7 receberam tratamento com penicilina G benzatina. Para o restante, não há dados em prontuário sobre qual tratamento foi realizado. Em relação ao estágio clínico da sífilis no momento do diagnóstico, ligeira maioria [n= 30 (57,7%)] dos pacientes se enquadravam como sífilis precoce (n= 9 como sífilis secundária e n= 21 como sífilis latente recente); para 14,8 % dos pacientes, os dados em prontuário não permitiram definir o estágio clínico da doença.

Quarenta e oito pacientes (78,7%) estavam em uso regular de TARV e, destes, 40 pacientes (83,3%) possuíam carga viral indetectável. A mediana de contagem de células T CD4 foi de 629 células/mm³, com apenas dois pacientes sem dados disponíveis em prontuário ou no sistema *SISCEL*. Os valores de células T CD4 estão categorizados na **figura 5**.

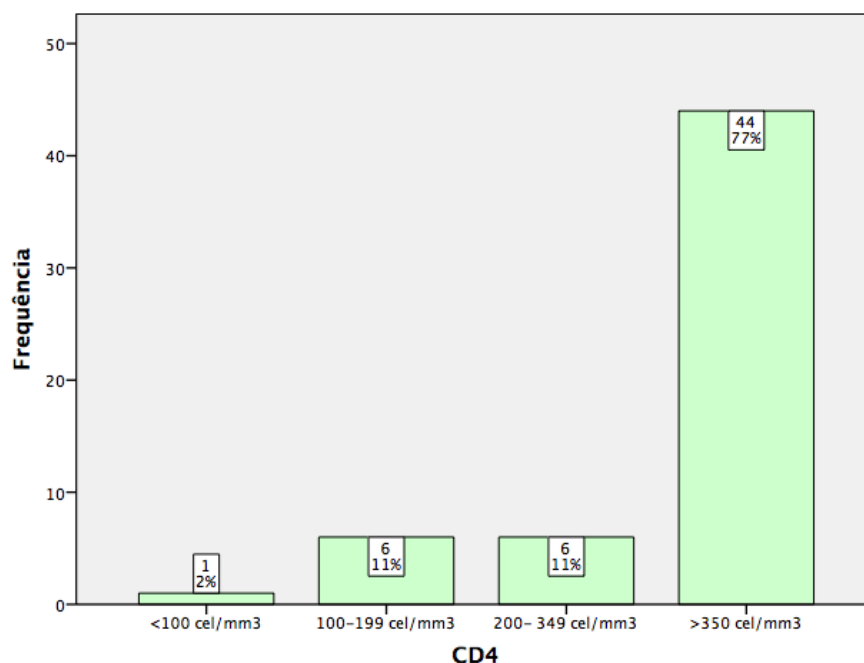


Figura 5: Distribuição dos valores da contagem de células T CD4 das pessoas vivendo com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

A mediana de titulação de VDRL sérico que levou à indicação de punção líquórica foi de 1:64 e 88,6% dos pacientes possuíam títulos maiores ou iguais a 1:16. No líquido cefalorraquidiano diagnóstico, a mediana de titulação de VDRL foi de 1:4 e as medianas de celularidade, glicorraquia e proteinorraquia são apresentadas na **Tabela 1**. Dezoito pacientes (29,5%) possuíam celularidade-LCR inicial maior do que 5 cél / mm³ e 10 pacientes (16,3%) apresentavam pleocitose maior ou igual a 10 células/mm³.

Seis meses foi a mediana de tempo entre o tratamento e primeiro exame de controle sérico e/ou líquórico, com as variações máxima e mínima, bem como o desvio-padrão representados em um gráfico de “box plot” na **Figura 6**. Três pacientes possuíam dados discrepantes (ilustrado como círculos pequenos na figura).

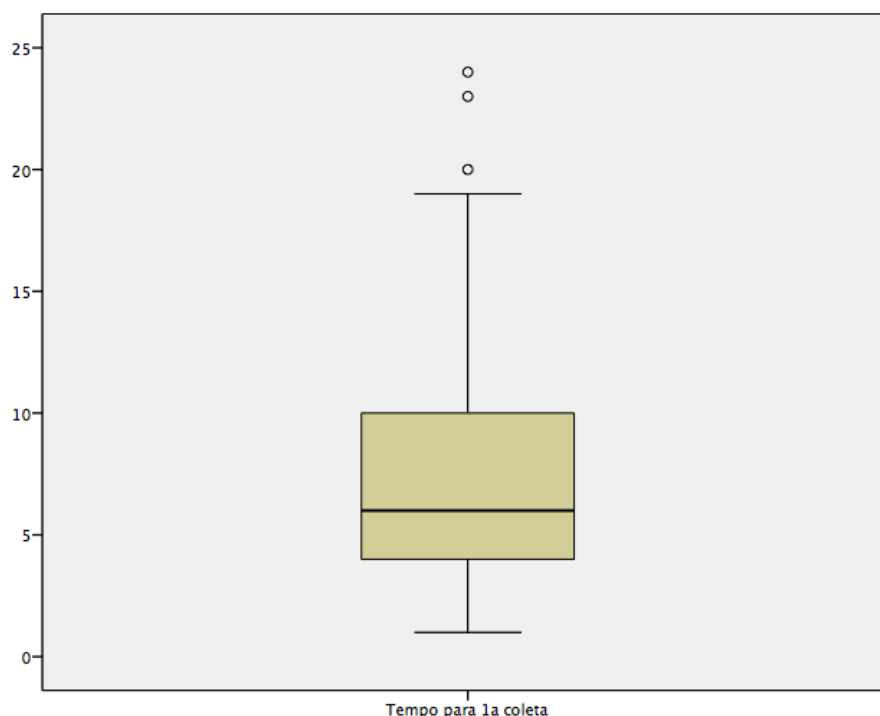


Figura 6: Distribuição dos valores de meses pós-tratamento para a primeira coleta de exame de controle sérico e/ou líquórico das pessoas vivendo com HIV e com diagnóstico de neurosífilis assintomática no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Em relação aos exames de controle, dos 61 pacientes incluídos no estudo, 3 (4,9%) não tinham nenhum exame registrado em prontuário ou no sistema informatizado *SIGH*. Dos 58 pacientes restantes, 50 (86,2%) preencheram o critério de “respondedores” sérico e/ou líquórico. Os 8 pacientes (13,7%) “não respondedores” (sem queda de títulos sérico ou líquórico) tiveram mediana de tempo entre tratamento e primeiro exame de controle de 7 meses com percentis 25% e 75% de 2 e 11, respectivamente.

A mediana de tempo, entre os pacientes “respondedores”, para redução dos títulos de VDRL sérico e líquórico são mostrados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Mediana de tempo para redução dos títulos de VDRL sérico e líquórico após tratamento com ceftriaxona.

Medida Laboratorial		N válido	Mediana de meses (percentis 25; 75)	
VDRL-LCR		27	8 (5; 13)	
VDRL-SÉRICO		38	6 (4; 8,5)	

NOTA.VDRL, Veneral Disease Research Laboratory; LCR, líquido

Nenhum paciente apresentou sinais/sintomas neurológicos descritos em prontuário até a data do último exame de controle laboratorial da sífilis (sérico e/ou líquórico) presente no sistema informatizado de checagem de resultados de exames (SIGH). A mediana de tempo do último exame de controle da sífilis foi de 10 meses, com percentis 25% e 75% de 4,5 e 17, respectivamente.

A análise comparativa entre os pacientes que tiveram redução adequada de VDRL/RPR sérico após tratamento e os que não tiveram está resumida na **Tabela 3**.

Tabela 3: Análise comparativa de dados clínico-epidemiológicos dos pacientes “respondedores” e “não respondedores” sorológicos após tratamento com ceftriaxona.

VDRL sérico	Categoria	Respondedores* (n=38)	Não Respondedores* (n=13)	p value
Gênero	Masculino	36 (94,8%)	13 (100%)	p=0,700
	Feminino	1 (2,6%)	----	
	Feminino Trans	1 (2,6%)	----	
Idade(anos)	Mediana	46	44	p=0,092
CD4	<200	6 (16,7%)	1 (7,7%)	p=0,658
	<350	7 (19,4%)	3 (23,2%)	p=0,781
CV	Indetectável	25 (65,8%)	11 (84,6%)	p=0,198
Sífilis prévia	Sim	17 (44,7%)	3 (23,1%)	p=0,204
Estágio atual da sífilis	Secundária	3 (9,1%)	4 (36,4%)	p=0,091
	Latente- recente	14 (42,4%)	4 (36,4%)	
	Latente- tardia	16 (48,5%)	3 (27,2%)	
Treponêmico	FAT-abs	15 (39,5%)	6 (46,2%)	p=0,789
	CMIA	22 (57,9%)	7 (53,8%)	
	TPHA	1 (2,6%)	-----	
VDRL basal (sérico)	Mediana	1/64	1/128	p=0,681
Δt para 1º exame (meses)	Mediana	8	10	p=0,374

Teste Exato de Fisher (variáveis categóricas), e teste para mediana (variáveis contínuas)

* Redução de, pelo menos, duas titulações (ou negatização se a titulação de *baseline* era igual ou menor que 1:2) no resultado de VDRL sérico em exame de até 12 meses pós-tratamento (ou data posterior mais próxima caso não houvesse 12 meses)

Quarenta e nove pacientes possuíam registro de VDRL sérico de controle e, destes, 38 (77,5%) tiveram redução adequada da titulação em até 12 meses (ou exame com data posterior mais próxima). Um paciente teve recidiva sorológica, apresentando aumento de titulação de 1:1 (controle de 6 meses) para 1:4 (controle de 10 meses). Dos pacientes com resposta sorológica, 19 (50%) possuíam exame de controle liquórico e, destes, 16 pacientes (84,2%) apresentaram queda adequada de títulos liquóricos. Dos pacientes que não tiveram resposta sérica adequada [n= 13 (26,5%)], 10 pacientes não possuíam exame de controle com 12 meses ou mais pós-tratamento.

Pela análise comparativa, o gênero masculino foi predominante em ambos os grupos e não houve diferença, praticamente, na mediana de idades.

Em relação aos valores de carga viral do HIV e contagem de células T CD4, também não se observou diferença relevante.

Embora sem significância estatística, maior porcentagem de pacientes sem normalização do exame sérico apresentava-se no estágio precoce da doença [n= 8 (72,8%) vs. 17 (51,5%)].

O exame de VDRL sérico basal mostrou-se com titulações próximas entre os grupos pela análise da mediana e, o intervalo de tempo entre o tratamento e a solicitação do primeiro exame de controle, não se mostrou divergente entre os grupos analisados.

Quatro pacientes possuíam RPR sérico como teste não-treponêmico basal e VDRL sérico como exame de controle, visto que no ano de 2017 houve falta de insumos para a realização do exame de VDRL no Instituto em que foi realizado o presente estudo.

Em relação à análise comparativa entre os pacientes “respondedores” e “não respondedores” liquóricos, os resultados se encontram resumidos na **Tabela 4**.

Tabela 4: Análise comparativa de dados clínico-epidemiológicos dos pacientes “respondedores” e “não respondedores” liquóricos após tratamento com ceftriaxona.

VDRL liquórico	Categoria	Respondedores * (n=27)	Não respondedores * (n=7)	p value
Gênero	Masculino	26 (96,3%)	7 (100%)	p=0,79 4
	Feminino	1 (3,7%)	----	
Idade(anos)	Mediana	48	35	p=0,67 1

CD4	<200	2 (8,0%)	2 (28,6%)	p=0,20 1
	<350	6 (24,0%)	2 (28,6%)	p=0,80 5
CV	Indetectável	19 (73,1%)	2 (28,6%)	p=0,07 1
Sífilis prévia	Sim	11 (40,7%)	3 (42,9%)	p=0,91 9
Estágio atual da sífilis	Secundária	3 (13,6%)	-----	
	Latente-recente	8 (36,4%)	4 (66,7%)	
	Latente- tardia	11 (50,0%)	2 (33,3%)	p=0,34 8
Treponêmico	FAT-abs	8 (29,6%)	4 (57,1%)	
	CMIA	19 (70,4%)	3 (42,9%)	p=0,21 1
VDRL basal (sérico)	Mediana	1/16	1/32	p=0,61 1
VDRL basal (líquórico)	Mediana	1/4	1/4	p=0,59 5
Celularidade (cél/mm³ basal)	Mediana	2,5	2	p=0,86 1
	>5 cel	7 (25,9%)	2 (28,6%)	p=0,98 9
Celularidade (cél/mm³) Final	Mediana	2	1	p=0,72 5
Celularidade (cél/mm³) final	>5 cel	2 (7,4%)	-----	p=0,99 8
Proteinorraquia (mg/dL) Basal	Mediana	23,5	43	p=0,67 1
	>40 mg/dl	5 (18,5%)	4 (57,1%)	p=0,06 1
Proteinorraquia (mg/dL) Final	Mediana	38	37	p=0,86 1
	>40 mg/dl	6 (22,2%)	4 (57,1%)	p=0,09 3
Glicorraquia (mg/dL)	Mediana	62	64	p=0,67 1
VDRL final (sérico)^a (n=26)	sem redução	4 (20,0%)	1 (16,7%)	
	com redução	16 (80,0%)	5 (83,3%)	p=0,85 6
Δt para 1º exame (meses)	Mediana	8	15	p=0,39 6

Teste Exato de Fisher (variáveis categóricas), e teste para mediana (variáveis contínuas)

*Redução de, pelo menos, duas titulações (ou negatificação se a titulação de *baseline* era igual ou menor que 1:2) no resultado de VDRL líquórico em exame de até 12 meses pós-tratamento (ou data posterior mais próxima caso não houvesse 12 meses)

□ Redução de, pelo menos, duas titulações (ou negatificação se a titulação de *baseline* era igual ou menor que 1:2) no resultado de VDRL sérico em exame de até 12 meses pós-tratamento (ou data posterior mais próxima caso não houvesse 12 meses)

Trinta e quatro pacientes possuíam registro de VDRL líquórico de controle, sendo 27 (79,4%) com resposta adequada em até 12 meses (ou exame com data posterior mais próxima). Dos pacientes que não tiveram resposta adequada de VDRL líquórico [n= 7 (20,5%)], 1 não possuía exame de controle com 12 meses ou mais pós-tratamento.

Novamente, houve predominância do gênero masculino em ambos os grupos, visto que a amostra total de pacientes era quase 100% composta por homens.

Carga viral do HIV indetectável foi maior (embora sem significância estatística) no grupo que teve resposta líquórica [n= 19 (73,1%) vs. n= 2 (28,6%); $P= 0,071$].

A presença de sífilis prévia e o estágio clínico da sífilis atual foram semelhantes entre os grupos, assim como os valores basais de parâmetros líquóricos (VDRL, celularidade, proteinorraquia e glicorraquia).

Vinte pacientes (74,0%), dos 27 com redução adequada da titulação líquórica, possuíam exame sérico de controle. Entre os 20, foi observada redução adequada do VDRL sérico em 16 pacientes (80%) e, entre os indivíduos sem resposta líquórica [n=7 (20,5%)], valor percentual semelhante (83,3%) foi encontrado para resposta sérica adequada.

Dos que tinham coleta subsequente, nenhum paciente apresentou aumento de títulos de VDRL no líquido cefalorraquídeo após tratamento.

VI DISCUSSÃO

Em nosso estudo, houve predomínio de população masculina, com bom *status* imunológico do HIV e maioritariamente com títulos iniciais de VDRL $\geq 1:16$. Após tratamento ambulatorial com ceftriaxona, os pacientes com exames disponíveis foram classificados como “respondedores” sorológicos em 77,5% dos casos e como “respondedores líquidos” em 79,4% dos casos. Houve proporção acentuadamente maior de pacientes “respondedores líquidos” que apresentavam carga viral do HIV abaixo do limite da detecção. Esses achados se mostram relevantes devido ao número de casos incluídos, considerando os estudos já publicados a respeito, na era pós-penicilina.

Embora não houvesse, para a maioria dos pacientes, informação em prontuário sobre orientação sexual e identidade de gênero, no presente trabalho houve uma prevalência praticamente absoluta de pessoas do gênero masculino, com 66,6% dos indivíduos (de 18 com informação registrada pelo médico assistente) se identificando como HSH (homens que fazem sexo com homens) e um indivíduo se identificando como mulher transsexual.

A prevalência gritante do gênero masculino vai de encontro com estudos semelhantes e com a nova epidemiologia da doença, que afeta sobremaneira HSH e mulheres transexuais⁷⁻¹³. Estudo brasileiro multicêntrico publicado em 2015 com amostra apenas de HSH procurou determinar critérios de vulnerabilidade individual para ISTs e encontrou como resultados: início precoce da vida sexual (51%), média de oito parceiros sexuais no último ano, sexo anal receptivo desprotegido com parceiro casual (32%) e fixo (45%). No momento do estudo, 6,5% dos pacientes apresentaram teste rápido reagente para HIV e 9% para sífilis⁵¹. Outro estudo realizado em Campo Grande, com recorte entre os anos de 2009 e 2011 encontrou uma prevalência geral de sífilis ao longo da vida de 26,3% entre HSHs e 50% entre mulheres transgênero, sendo que idade mais jovem, práticas sexuais de risco e número de parceiras sexuais foram fatores associados à presença de infecção⁵².

Em nossa amostra, 58% dos indivíduos possuía faixa etária entre 25 e 44 anos e quase um quarto dos indivíduos possuía 50 anos ou mais de idade. Tal informação deve servir de alerta para os profissionais de saúde de diversas especialidades, particularmente, para os infectologistas, no sentido de se manter elevado índice de atenção na população sexualmente ativa, independentemente da faixa etária.

Os resultados até agora representados são alarmantes do ponto de vista epidemiológico, pois o gênero masculino – sobretudo HSH –, negros, mulheres transexuais, presença de infecção por HIV e idade mais jovem, refletem o predomínio da sífilis em uma população-chave e sexualmente ativa^{12,13,17,33}, o que demanda maior atenção a esses grupos, tanto na instituição de medidas preventivas não discriminatórias como no acesso ao diagnóstico e tratamento oportuno.

É necessário destacar a porcentagem considerável de pacientes com episódio prévio de sífilis: 39,3% da amostra total.

Estudo realizado nos Estados Unidos de América e publicado em 2008, abrangendo uma coorte prospectiva de PVHIV com diagnóstico de neurosífilis³⁶, acompanhou pacientes de 1990 a 2006 e encontrou uma prevalência de sífilis prévia em 51% da amostra, porcentagem ainda maior que a encontrada em nosso estudo.

Essa mesma coorte norte-americana revelou que 63% dos pacientes com neurosífilis se encontravam no estágio de sífilis precoce. Os nossos resultados determinaram que pouco mais da metade (57,7%) dos pacientes se encontravam na fase precoce de doença, sendo que determinamos 1 ano como limite para diferenciar entre precoce e tardia – o novo PCDT IST 2019 já modificou este período para 2 anos¹⁶. Caso usássemos 2 anos como referência, uma porcentagem ainda maior de pacientes se encontraria numa fase inicial de doença e esses dados só reforçam achados da era pré-penicilina em que a invasão líquórica do *Treponema*, suspeitada por análises laboratoriais, ocorria, também, em estágios iniciais da infecção³⁸, ao redor de 30% dos casos, sendo denominada de “neuroinvasão”⁵³. Isto é corroborado por estudos modernos, os quais evidenciam que 25% a 40% dos pacientes com sífilis primária, secundária e latente recente, sem sintomas neurológicos, apresentam pleocitose em exame de líquido^{20,53} e 20 a 40% destes mesmos pacientes possuem VDRL líquido reagente. Em PVHIV isso é particularmente relevante, visto que estes indivíduos podem evoluir para neurosífilis mesmo que recebam o tratamento adequado para sífilis, fenômeno que não é descrito para pessoas sem infecção para o HIV⁵⁴.

Ainda em relação aos dados epidemiológicos e status do HIV dos pacientes incluídos no nosso estudo, observamos que quase 80% dos casos estavam em uso regular de TARV; 83,3% com carga viral indetectável e com uma mediana de células T CD4 muito superior a 350 células/mm³. Este achado é de extrema relevância, já que a neurosífilis, ao não ser considerada uma doença oportunista², pode ser observada em qualquer cenário imunológico das PVHIV, inclusive naqueles com boa resposta

laboratorial ao tratamento antirretroviral. Por outro lado, esse achado levanta a controversa questão de quando indicar punção liquórica em PVHIV com diagnóstico atual de sífilis.

Estudos anteriores envolvendo PVHIV, descobriram um risco aumentado de neurosífilis em pacientes com contagem de células T CD4 ≤ 350 células/mL e títulos de *rapid plasma reagin* (RPR) $\geq 1:32$, porém esses estudos incluíram pacientes com e sem sintomas neurológicos^{35,43}.

Um estudo de Khalil et. Al publicado em 2009 procurou definir quais pessoas que vivem com HIV se beneficiariam de punção lombar para o diagnóstico de neurosífilis⁵⁵. Até então, as recomendações do CDC de 2006 se limitavam a indicar a punção liquórica para pacientes assintomáticos com sífilis tardia ou indeterminada e para todos os pacientes com evidência de falha sorológica após tratamento de sífilis. Nesse estudo⁵⁵, se o critério utilizado fosse a realização do procedimento apenas em pacientes com estágio tardio ou indeterminado de doença, haveria perda de diagnóstico de neurosífilis em 14% dos pacientes com estágio precoce de sífilis. Por outro lado, ao se usar células T CD4 ≤ 350 células/mL e/ou títulos de RPR $\geq 1:32$, não haveria perda de nenhum caso de neurosífilis assintomática. Adicionalmente, dentre 13 casos que não tiveram resposta sorológica à terapia para sífilis, a realização da punção lombar resultou em 4 (31%) casos de neurosífilis assintomática.

Considerar apenas o valor de células T CD4 para indicação de punção liquórica, resultaria numa perda diagnóstica importante, levando em consideração os valores encontrados para os pacientes do nosso estudo – 77% dos pacientes apresentavam células T CD4 maior que 350 células/ml. Por outro lado, embora não se recomende correlacionar valores das diluições de RPR e VDRL, todos os 61 pacientes poderiam se encaixar no segundo critério de indicação de punção do trabalho de Khalil (valor de CD4 e/ou valor de RPR) se considerarmos o valor de VDRL um a dois títulos inferiores ao de RPR.

As diretrizes europeias recomendam punção liquórica se VDRL $\geq 1:32$ e CD4 ≤ 350 células/ml⁵⁶, mas 9 pacientes do nosso estudo (14,7%) teriam perdido o diagnóstico se esses critérios fossem aplicados.

Considerando que um valor de células T CD4 ≥ 350 células/ml não exclui a possibilidade de neurosífilis, talvez o fator que mais se correlacione com a presença de infecção em sistema nervoso central seja a alta titulação de VDRL/RPR sérico, podendo representar atividade de doença e alta carga treponêmica³⁸. O nosso trabalho encontrou

uma prevalência de 88,6% de pacientes com títulos de VDRL sérico basal maior que 1:16, sendo que 57,3% da amostra total possuía títulos de, pelo menos, 1:64.

Até o momento, nenhum marcador laboratorial mostrou-se ser 100% sensível⁵⁷ e, de fato, a melhor estratégia para não perder diagnósticos de neurosífilis em PVHIV com sífilis, seria realizar punção liquórica em todos os pacientes. Tal abordagem é questionada devido ao elevado número de indivíduos que apresentarão resultados negativos e as dificuldades logísticas para realizar grande número de punções líquóricas nas diversas complexidades dos serviços de saúde.

Existem dados de literatura que correlacionam o uso regular de TARV com redução em 65% na chance de desenvolvimento de neurosífilis³⁶. Embora nosso trabalho não tenha tido um grupo controle, é de se notar que a grande maioria (78,7%) dos pacientes fazia uso regular dos medicamentos e apresentava carga viral indetectável (83,3%), achado que nos permite questionar a associação de neurosífilis com status imunológico do HIV².

Devemos salientar que, mesmo mantendo tratamento adequado para o HIV, uma parcela considerável dos pacientes apresentou histórico de reinfecções por sífilis, com apenas 3 pacientes (4,91%) descobrindo o diagnóstico de HIV no momento do diagnóstico de sífilis. Por um lado, isso mostra a boa aderência medicamentosa e preocupação com um vírus que, se não controlado, causa elevada morbimortalidade. Por outro, pode refletir a complexidade do comportamento sexual individual e as barreiras aos métodos seguros e eficazes de combate à disseminação de ISTs.

Até os dias atuais, nenhum estudo acompanhou prospectivamente PVHIV com neurosífilis assintomática não tratada, para verificar se isso prediz progressão para a neurosífilis sintomática. Esse estudo seria logística e eticamente problemático⁵⁸.

Estudos observacionais, em geral, não mostraram um aumento nos casos de neurosífilis entre pessoas que vivem com HIV com sífilis precoce tratadas com uma dose única de 2,4 MU de penicilina G benzatina (PGB), mas os dados de acompanhamento para a maioria desses estudos foram limitados^{21,58}. Um estudo recente em que um exame do LCR foi realizado em média 8 meses após o tratamento em 64 pessoas vivendo com HIV com alto risco de neurosífilis (RPR > 1: 32 e / ou CD4 <350) tratados com uma dose única de 2,4 MU de PGB, encontrou apenas um caso com neurosífilis assintomática. Nenhum paciente desenvolveu neurosífilis sintomática^{57,59}.

Esses achados têm questionado o valor clínico do diagnóstico de neurosífilis assintomática, já que se desconhece o risco real de progressão para neurosífilis

sintomática. Contudo, considerando que a apresentação clínica da neurosífilis pode incluir desfechos clinicamente relevantes, como por exemplo, alterações visuais e auditivas, concordamos com alguns autores que salientam o diagnóstico e tratamento da neurosífilis assintomática⁴³.

Em relação aos exames pré-tratamento, encontramos uma mediana de titulação de VDRL de 1:64. Estudo realizado em PVHIV e não PVHIV com neurosífilis, evidenciou que a mediana do VDRL sérico entre essas populações foi de 1:128¹⁹, valor bastante próximo aos nossos achados. Estudo posterior evidenciou que, independentemente da fase da sífilis e do status de HIV, a neurosífilis foi significativamente mais comum quando o título do RPR sérico foi $\geq 1:32$ ³⁵, resultado que foi consistente com estudos mais recentes^{36,60}. Estudo brasileiro realizado em PVHIV, sugeriu que os valores séricos de VDRL $\geq 1:16$ podem ser equivalentes ao valor de corte de RPR $\geq 1:32$, identificado nos estudos prévios, podendo estar associados a maior risco de neurosífilis³³. Em nosso trabalho, apesar de aproximadamente 90% dos pacientes possuírem títulos maiores ou igual a 1:16, os 10% restantes, mesmo com titulações mais baixas, tiveram o diagnóstico de neurosífilis estabelecido. Este achado confirma as limitações diagnósticas dos marcadores séricos laboratoriais, como comentado anteriormente.

Quanto aos resultados de exame do LCR diagnóstico, encontramos medianas de celularidade, proteinorraquia e glicorraquia de 3, 30 e 60, respectivamente, com uma mediana de VDRL líquórico de 1:4. Uma coorte prospectiva com 46 PVHIV e com diagnóstico de neurosífilis encontrou uma mediana de celularidade de 32, proteinorraquia de 55 e titulação de VDRL no líquido de 1:1³⁷, valores bem mais elevados se compararmos com nosso trabalho – com exceção do teste não-treponêmico. Nessa coorte, entretanto, não havia informação sobre dados de carga viral, células T CD4 e uso regular de TARV, sem contar que a amostra compreendia elevada porcentagem de pacientes com neurosífilis sintomática (79,6%), fatores que poderiam influenciar nas alterações líquóricas apresentadas no estudo³³.

Em artigo de revisão publicado em 2018, foi descrito que 18% dos pacientes com meningite sífilítica apresentavam pleocitose entre 11-50 leucócitos/ml; na sífilis meningovascular cerebral, a contagem de células era inferior a 10 leucócitos/ml em 37% dos casos e 63% dos pacientes apresentavam valores iguais ou superiores a 10 leucócitos/ml⁵⁸.

Outro estudo publicado em 2014 encontrou, para pacientes com neurosífilis assintomática uma mediana de proteinorraquia de 39,6; de celularidade de 4,2 e 40% de positividade de VDRL no LCR^{61,62}, valores bem mais semelhantes aos nossos.

Marra descreve que a celularidade em grande parte dos pacientes com diagnóstico de neurosífilis, geralmente é maior que 10 células/ml, com predomínio linfocítico e que contagens mais elevadas de celularidade são vistas no estágio precoce da doença³⁸, embora, séries de casos tenham descrito uma ampla variação de celularidade e proteinorraquia, evidenciando valores dentro da normalidade, inclusive⁶³.

Em nosso estudo, apenas 10 pacientes (16,3%) apresentavam pleocitose maior ou igual a 10 células/mL e destes, 4 (40%) possuíam carga viral do HIV detectável, o que pode traduzir maiores valores de celularidade para pacientes com carga viral do HIV detectável.

A interpretação dos leucócitos no LCR é particularmente problemática em PVHIV, pois um número significativo pode ter pleocitose, independentemente da neurosífilis, principalmente se não estiverem em TARV³⁹.

Assim como a pleocitose no LCR, a proteína elevada é inespecífica e pode ser encontrada em uma variedade de condições infecciosas e não infecciosas⁶⁴. Portanto, um diagnóstico de neurosífilis baseado apenas na elevação de proteínas no LCR é altamente inespecífico e não viável em PVHIV. Quanto à sua sensibilidade, Merritt et al, em estudo na era pré-antibiótica, descobriu que 12% dos pacientes com meningite sífilítica aguda, 25% dos pacientes com paresia geral, 34% dos pacientes com sífilis cerebrovascular e 47% com *tabes dorsalis* tinham uma proteína no LCR <45 mg / dL (normal)⁶³. No estudo de Hooshmand, 61% tinham uma proteína normal no LCR, enquanto no estudo de Marra et al, 3 de 8 pacientes com neurosífilis definida tinham uma proteína dentro da normalidade^{65,66}.

Em nosso estudo, uma porcentagem majoritária de pacientes (83,7%) não apresentou elevação de proteína líquórica. A ampla faixa de normalidade nos exames do quimiocitológico do LCR, encontrada no presente estudo, sugere a necessidade de novas e maiores pesquisas clínicas, visando determinar melhores parâmetros, principalmente de pleocitose no diagnóstico da neurosífilis assintomática em PVHIV, quando o VDLR no LCR é não reagente. Este cenário se torna mais complexo, se considerarmos que tanto o uso regular de TARV como a manutenção de carga viral indetectável podem influenciar as variações da pleocitose em PVHIV.

É válido ressaltar que, como decidimos por incluir apenas pacientes com VDRL reagente no LCR, não foi possível estabelecer comparações clínico-laboratoriais entre pacientes com VDRL reagente e não reagente. Entretanto, essa decisão foi baseada na falta de definições bem estabelecidas sobre diagnóstico de neurosífilis assintomática quando o exame de VDRL é não reagente. Além disso, incluir apenas pacientes com o exame positivo permitiu avaliar de maneira mais fidedigna a melhora laboratorial após tratamento do que analisar apenas a variação da celularidade.

Embora os dados sejam limitados, sugeriu-se, inicialmente, que um ponto de corte de 10 células / ml para pessoas que vivem com HIV em TARV e 20 células / ml naqueles que não estejam em TARV pode melhorar a especificidade para o diagnóstico de neurosífilis quando o exame de VDRL no LCR é não reagente³⁷. Estudo de revisão mais recente estabelece critérios diagnósticos mais detalhados baseados em contagem de células T CD4, carga viral do HIV, uso regular de TARV e presença de teste treponêmico reagente no LCR³⁸.

Quando analisamos os exames de controle após tratamento com ceftriaxona, observamos uma porcentagem considerável de pacientes com resposta adequada nos períodos estipulados neste estudo. Mais de 85% da amostra analisada teve queda satisfatória dos títulos de VDRL sérico e/ou do LCR. Nenhum paciente apresentou sinais/sintomas neurológicos descritos em prontuário até a data do último exame de controle da sífilis e a mediana de tempo do último exame de controle foi de 10 meses (25%= 4,5; 75%= 17).

Quarenta e nove pacientes possuíam registro de VDRL sérico de controle e, destes, 38 (77,5%) tiveram redução adequada da titulação em até 12 meses (ou exame com data posterior mais próxima). Um paciente teve recidiva sorológica, apresentando aumento de titulação de 1:1 (controle de 6 meses) para 1:4 (controle de 10 meses).

Em estudo retrospectivo que procurou avaliar a resposta de PVHIV com sífilis latente e neurosífilis assintomática à ceftriaxona, 65% dos casos teve resposta sorológica (queda de quatro vezes ou mais nos títulos de RPR no período de acompanhamento); 12% foram classificados como *serofast* e 21% tiveram aumento de títulos após tratamento⁶⁷. Da amostra total, sete pacientes (58%) tinham neurosífilis documentada por exames de LCR e, destes, 5 (71,4%) tiveram resposta líquórica (queda de pleocitose em 4 a 6 semanas) associada a queda dos títulos de RPR⁶⁷.

Trinta e quatro pacientes do nosso estudo possuíam registro de VDRL líquido de controle, sendo 27 (79,4%) com resposta adequada em até 12 meses (ou exame com data posterior mais próxima).

O sucesso do tratamento da neurosífilis requer a presença de concentrações prolongadas de um antimicrobiano treponemicida no LCR e a ceftriaxona, assim como a penicilina G cristalina, é capaz de atingir essas concentrações⁶⁸. Tanto o último PCDT brasileiro publicado em 2019 quanto o CDC recomendam altas doses de penicilina G cristalina como tratamento de primeira escolha para neurosífilis, com a opção (pelo CDC) de penicilina G procaína associada a probenecida. Como alternativa, o tratamento pode ser feito com ceftriaxona intravenosa ou intramuscular. Todavia, em análises retrospectivas, tanto a ceftriaxona quanto a penicilina G estão associadas a altas taxas de falha no tratamento entre pessoas que vivem com HIV-1. Um estudo que envolveu 13 pacientes com neurosífilis e diagnóstico prévio de HIV encontrou uma taxa de falha de 8% após tratamento com penicilina G benzatina ou procaína, sendo que 3 pacientes mantiveram pleocitose persistente por mais de 6 meses⁶⁹. Outro estudo de coorte retrospectivo evidenciou 65% de resposta à terapia com ceftriaxona, sendo a falha definida como progressão para neurosífilis sintomática, ocorrendo em 2% dos pacientes; neste mesmo estudo, a taxa de falha com penicilina G benzatina foi de 15% nos pacientes com sífilis latente e que vivem com HIV⁷⁰.

É necessário ressaltar que entre os pacientes do nosso estudo que possuíam exame sérico de controle, 10 não tinham resultado com 12 meses ou mais, o que pode ter superestimado a porcentagem de falha ao tratamento com a cefalosporina. De qualquer maneira, uma taxa de resposta de 85% se mostra concordante aos poucos e pequenos estudos disponíveis e, inclusive, é um resultado bem próximo ao encontrado em um estudo observacional que avaliou resposta sorológica de 61 pacientes com sífilis (em todos os seus estágios clínicos) e neurosífilis assintomática. Neste estudo, recidiva sorológica ou clínica ocorreu em 10 de 56 pacientes tratados (17,9%), sendo que 7 pacientes dos 10 haviam recebido tratamento com penicilina G cristalina ou procaína⁷¹.

Um outro estudo observacional³⁷ encontrou uma porcentagem de queda de titulação sérica, após tratamento, de 94%, porém 22% dos pacientes eram soronegativos para o HIV, o que pode ter contribuído para uma maior taxa de resposta terapêutica, visto que PVHIV costumam ter menores chances de normalização de VDRL líquido após tratamento adequado, sobretudo no contexto de imunossupressão grave³⁷.

Um único ensaio clínico comparou a eficácia de tratamento com ceftriaxone e penicilina G cristalina em pacientes com neurosífilis. Em relação ao resultado, proporções semelhantes de receptores de ceftriaxona e penicilina apresentaram queda de titulação de VDRL-LCR (3 [43%] de 7 vs. 2 [29%] de 7), contagens melhoradas de leucócitos (5 [100%] de 5 vs. 4 [80 %] de 5) ou concentrações melhoradas de proteinorraquia (7 [58%] de 12 vs. 5 [56%] de 9). As proporções de indivíduos nos dois grupos cujos valores de pleocitose normalizaram (2 [40%] de 5 vs. 4 [80%] de 5) ou com normalização de proteinorraquia (1 [8%] de 12 vs. 1 [11%] de 9) também foram semelhantes. É notável que a melhora nos títulos séricos de RPR foi significativamente mais comum entre os receptores de ceftriaxona do que entre os receptores de penicilina (8 de 10 [80%] vs. 2 de 15 [13%]; $P = 0,003$), com significância estatística²⁷. No presente estudo, no contexto desse ensaio clínico, uma proporção muito semelhante de pacientes teve resposta sorológica (77,5%) em relação aos níveis do teste não-treponêmico e apenas um apresentou recidiva sorológica. Infelizmente, não pudemos estabelecer por informações em prontuário se essa recidiva possa ter ocorrido por nova exposição sexual de risco e reinfecção.

A normalização de testes não treponêmicos em amostras de sangue (queda da titulação em pelo menos duas diluições ou sororreversão para não reagente) pode ser um parâmetro a ser considerado como resposta ao tratamento da neurosífilis, principalmente em um cenário de indisponibilidade de realização da punção lombar¹⁶. Marra orienta o controle com exames não treponêmicos séricos com 3, 6 e 12 meses pós-tratamento e, se até este último controle não houver a redução de títulos, o retratamento estaria indicado³⁸. O último guia do CDC não recomenda formalmente o seguimento com controle sérico, visto que dados limitados mostraram concordância entre queda de RPR sérico e melhora dos parâmetros líquóricos em imunocompetentes ou PVHIV em uso de TARV¹⁴.

Embora os achados do nosso estudo sejam, *a priori*, favoráveis à ceftriaxona e possam, teoricamente, diminuir a possibilidade de que os pacientes possam evoluir para formas sintomáticas, as implicações evolutivas são desconhecidas.

Nesse momento, é bom reforçar que o tratamento com ceftriaxona em 149 pacientes (amostra total de pacientes incluídos e excluídos do estudo) no período estudado (janeiro de 2015 a dezembro de 2018) ocorreu num contexto de falta de penicilina cristalina a nível nacional, tornado a cefalosporina, uma droga inicialmente recomendada pelos principais guias como tratamento alternativo^{14,16}, como droga

preconizada para todos os pacientes no país, com exceção de recém-nascidos com sífilis congênita⁵⁰.

Em relação ao tempo de resposta após tratamento com ceftriaxona, encontramos uma mediana de tempo de 6 e 8 meses para redução de VDRL sérico e líquórico, respectivamente. Marra considera que em 6 meses deva ocorrer a normalização de celularidade-LCR e estipula 2 anos como período para normalização de todos os parâmetros laboratoriais³⁸. Em seu estudo prospectivo, ela encontrou uma mediana aproximada de 4 meses para redução de títulos de RPR sérico, VDRL líquórico e celularidade-LCR, o que poderia indicar a necessidade de um primeiro exame de controle líquórico com 3 meses pós-tratamento³⁷.

A discrepância com nossos resultados pode ser explicada, porque no estudo acima mais de um quinto dos pacientes eram não PVHIV e sabe-se que, nessa população, alguns estudos demonstraram maiores taxas de “falência sorológica”, o que, na realidade, traduziu-se em trabalhos mais recentes, por um período mais prolongado para normalização dos parâmetros séricos e líquóricos²⁴.

Além do mais, é importante destacar que mais de um terço dos nossos pacientes (32,7%) teve seu primeiro exame de controle (sérico e/ou líquórico) realizado com 8 meses ou mais após o tratamento, sendo que o recomendado por diretrizes brasileiras¹⁶ é de 3 meses para exame sérico e 6 meses para controle líquórico. Este achado pode justificar os valores de mediana mais elevados que os encontrados no estudo de Marra e reflete, indiretamente, problemas com os serviços de saúde para agendamento de exames e retornos em consultas ambulatoriais, sobretudo, pela quantidade extremamente alta de pacientes assistidos nos serviços públicos, como o nosso.

Na primeira análise comparativa de nosso trabalho, proporção semelhante de pacientes com e sem normalização de títulos treponêmicos séricos possuíam carga viral do HIV indetectável [n= 25 (65,8%) vs. n= 11 (84,6%); P = 0,198] e proporção igualmente semelhante de contagem de células T CD4 [n= 31 (80,6%) vs. n= 10 (76,8%); P = 0,781]. Esta comparação inicial é de extrema relevância para podermos estipular a associação entre resposta ao tratamento com melhora dos títulos séricos de exames não treponêmicos com o grau de imunossupressão apresentada pelo paciente.

Uma coorte prospectiva publicada em 2004³⁷ com 59 indivíduos procurou determinar se o *status* do HIV tinha relevância para normalização de parâmetros laboratoriais após tratamento de neurosífilis. Como resultado, não houve associação significativa entre valores de carga viral do HIV e células T CD4 e normalização dos

títulos de RPR sérico. Neste estudo, dois fatores estiveram associados à maior queda de RPR: títulos basais mais elevados e pacientes que não foram tratados para sífilis atual antes da punção lombar. Essas informações só reforçam que a sífilis e neurosífilis não assumem um comportamento, necessariamente, oportunista², ocorrendo melhora sorológica independentemente de recuperação imunológica.

Ainda sobre os resultados de nossa primeira análise, embora sem significância estatística, uma porcentagem relativamente superior de pacientes sem resposta sorológica se encontrava em estágio precoce de doença [n= 8 (72,8%) vs. n= 17 (51,5%); P = 0.091] o que se mostra divergente de estudos mais antigos que encontraram maior falência terapêutica com ceftriaxona em fases tardias da sífilis^{67,72}. O possível argumento fisiopatológico talvez se dê pela multiplicação mais lenta do *Treponema* em estágios tardios de doença, o que poderia, inclusive, exigir cursos mais prolongados de tratamento, segundo alguns estudos¹⁴.

A diferença percentual entre os grupos de nosso estudo pode ser modesta, mas levanta questionamentos sobre a mudança de esquemas terapêuticos conforme os diferentes estágios da sífilis e, evidentemente, implica na necessidade de novos estudos para avaliar o comportamento do *Treponema* em estágios iniciais e tardios da infecção.

Embora em nosso trabalho tenha sido incluído apenas um universo de pacientes assintomáticos, os resultados de resposta líquórica após tratamento com ceftiaxona sugerem uma resposta satisfatória e que, aparentemente, não difere de maneira significativa do tratamento com penicilina G cristalina, com a ressalva, evidentemente, de estarmos analisando estudos retrospectivos observacionais, em sua maioria.

No que diz respeito às variáveis da segunda análise comparativa, assim como na análise comparativa sérica, não houve diferença estatística entre os grupos, possivelmente, pelo tamanho da amostra presente em cada análise. É digno de nota, entretanto, que o grupo com resposta líquórica apresentou prevalência substancialmente mais elevada de pacientes com carga viral indetectável [n= 19 (73,1%) vs. n= 2 (28,6%); P= 0,071].

O mesmo trabalho que analisou pacientes com neurosífilis e, PVHIV ou não PVHIV, definiu a presença da infecção viral como fator preditivo para não resposta líquórica ao tratamento de neurosífilis (P= 0.03). Infelizmente não há informações no estudo sobre porcentagem de pacientes com carga viral detectável. Além disso, pacientes com contagem de células T CD4 inferior a 200/ μ L estiveram associados a 3,7 vezes menos chance de normalização dos títulos de VDRL no líquido³⁷.

Um segundo estudo demonstrou, por meio dos resultados encontrados, maior tempo para normalização dos parâmetros líquóricos, inclusive os títulos de VDRL, em pessoas que vivem com HIV em relação a pessoas soronegativas, com significância estatística⁶⁹. Os achados acima descritos podem reforçar os achados de trabalhos anteriores sobre a depuração mais lenta e prejudicada do treponema em sistema nervoso central em pessoas que vivem com HIV, sobretudo com contagens mais baixas de células T CD4¹⁴.

As recomendações atuais indicam o uso preferencial de penicilina cristalina para todas as apresentações de neurosífilis, inclusive nos casos assintomáticos^{16,54}. Os achados deste estudo assim com as controvérsias sobre o significado clínico e evolutivo da neurosífilis assintomática e os dados de estudos terapêuticos contendo ceftriaxona, sugerem a necessidade de maiores estudos que possam avaliar de forma randomizada o melhor tratamento dessa forma de neurosífilis. A comodidade posológica e a possibilidade de tratamento ambulatorial, evitando custos e intercorrências hospitalares, são variáveis que tornam atrativo o uso de ceftriaxona, mas não deveriam inclinar a balança em relação às recomendações formais. Evidentemente, num contexto de falta ou impossibilidade de uso de penicilina, sejam por razões técnicas, institucionais ou comerciais, a ceftriaxona tem se mostrado opção terapêutica bastante razoável.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, em relação à sua natureza observacional e retrospectiva e, resultados de eficácia, somente podem ser inferidos de ensaios clínicos comparativos. A falta de informação em alguns prontuários, a perda de seguimento de pacientes e a ampla variação de tempo para a solicitação dos exames de controle foram outros fatores limitantes para avaliação de resposta terapêutica e comparação de dados clínico-epidemiológicos entre os grupos analisados. Ao considerarmos exame de controle com 12 meses ou data posterior mais próxima, observamos que quatro pacientes possuíam o primeiro exame de controle em período superior a 18 meses pós-tratamento, não havendo a exclusão desses pacientes para análise de resposta sérica e/ou líquórica. O número reduzido de pacientes incluídos no estudo pode ter contribuído para falta de associação com significância estatística na análise comparativa. Por fim, o estudo se deu em centro único, em hospital terciário de referência para pacientes com doenças infectocontagiosas, não se podendo extrapolar os resultados para todos os centros de atendimento médico.

VII CONCLUSÃO

No presente estudo, a maioria dos pacientes era do gênero masculino, em idade economicamente ativa e com controle virológico e imunológico. Pouco mais da metade se encontrava na fase precoce da doença no momento do diagnóstico de neurosífilis. A maior parte apresentava VDRL sérico $\geq 1/16$ no momento em que se indicou punção líquórica diagnóstica.

Porcentagem considerável de pacientes teve resposta sérica e/ou líquórica após tratamento com ceftriaxona e, ao se analisar os grupos quanto à resposta líquórica, o grupo com normalização de VDRL-LCR apresentava porcentagem notadamente maior de pacientes com carga viral indetectável em relação ao grupo sem resposta, embora sem associação significativa.

A ceftriaxona é um antimicrobiano que permite tratamento em regime de Hospital Dia e pode ser considerada como alternativa terapêutica para o tratamento de neurosífilis assintomática em PVHIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TRAMONT, E. **Treponema pallidum (Syphilis)**. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, v. 2, n. 235, p. 2768-2784, 2005.
2. AVELLEIRA, J. C.; BOTTINO, G. **Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 81, n.2, p. 111-126, 2006.
3. ROWLEY, J. et al. **Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016**. Bulletin of the World Health Organization, v. 97, n.8, p. 548-562, 2019.
4. World Health Organization. **Report on globally sexually transmitted infection surveillance, 2015**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249553/9789241565301-eng.pdf;jsessionid=25DA348EE7CDFC387C271F7767AFD756?sequence=1>. Acesso em: 16 de maio de 2018.
5. BRASIL. Secretaria De Estado Da Saúde De São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac”, Centro de Referência e Treinamento em DST/ AIDS – CRT-DST/AIDS-SP. **Boletim epidemiológico, C.R.T.-DST/AIDS**. C.V.E., 2013. Disponível em: www.crt.saude.sp.gov.br. Acesso em: 01 de Fevereiro de 2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. **Boletim Epidemiológico**. Setembro 2019; 50 (n.especial):1-154. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 01 de Fevereiro de 2020.
7. TAYLOR, M. M. et al. **Methamphetamine use and sexual risk behaviours among men who have sex with men diagnosed with early syphilis in Los Angeles County**. International Journal of STD & AIDS, v. 18, n. 2, p. 93-97, 2007.

8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Methamphetamine use and HIV risk behaviors among heterosexual men--preliminary results from five northern California counties**. MMWR Morbidity and mortality weekly report, v. 55, n. 10, p. 273-277, 2006.
9. SPINDLER, H. H. et al. **Viagra, methamphetamine, and HIV risk: results from a probability sample of MSM, San Francisco**. Sexually Transmitted Diseases, v. 34, n.8, p. 586-591, 2007.
10. WONG, W. et al. **Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003**. Sexually Transmitted Diseases, v. 32, n. 7, p. 458-463, 2005.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex-Chicago, Illinois, 1998-2002**. MMWR Morbidity and Mortality weekly report, v. 53, n. 41, p. 966-968, 2004.
12. THURNHEER, M. C. et al. **Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study**. AIDS, v. 24, n. 12, p. 1907-1916, 2010.
13. PAGE-SHAFER, K. et al. **Risk of HIV infection attributable to oral sex among men who have sex with men and in the population of men who have sex with men**. AIDS, v. 16, n. 17, p. 2350-2352, 2002.
14. WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A.; Centers for Disease Control and Prevention.. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015**. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, v. 64, RR-03, p. 1-137, 2015.
15. MARRA, C. M. **Update on neurosyphilis**. Current infectious disease reports, v. 11, n. 2, p. 127-134, 2009.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas**

com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

17. GANESAN, A. et al. **Results of a 25-year longitudinal analysis of the serologic incidence of syphilis in a cohort of HIV-infected patients with unrestricted access to care.** Sexually Transmitted Diseases, v. 39, n. 6, p. 440-448, 2012.
18. WASSERHEIT, J. N. **Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases.** Sexually Transmitted Diseases, v. 19, n.2, p. 61-77, 1992.
19. FLOOD, M. J. et al. **Neurosyphilis during the AIDS Epidemic, San Francisco, 1985–1992.** The Journal of Infectious Diseases, v. 177, n. 4, p. 931-940, 1998.
20. ROLFS, R. T. et al. **A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group.** The New England Journal of medicine, v. 337, n. 5, p. 307-314, 1997.
21. GANESAN, A. et al. **A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis.** Clinical infectious diseases, v. 60, n. 4, p. 653-660, 2015.
22. TITTES, J. et al. **Enhanced therapy for primary and secondary syphilis: a longitudinal retrospective analysis of cure rates and associated factors.** International journal of STD & AIDS, v. 24, n. 9, p. 703-711, 2013.
23. ANDRADE, R. et al. **Single Dose Versus 3 Doses of Intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial.** Clinical infectious diseases, v. 64, n. 6, p. 759-764, 2017.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

25. GHANEM, K. G. et al. **Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis.** Clinical infectious diseases, v. 42, n. 6, p. 45-49, 2006
26. LONG, C. M. et al. **Syphilis treatment and HIV infection in a population-based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru.** Sexually transmitted diseases, v. 33, n. 3, p. 151-155, 2006.
27. MARRA, C. M. et al. **A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals.** Clinical infectious diseases, v. 30, n.3, p. 540-544, 2000.
28. WONG, T.; SINGH, A. E.; DE, P. **Primary syphilis: risk for sexually transmitted disease/HIV infection to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin.** The American journal of medicine, v. 121, n. 10, p. 903-908, 2008.
29. GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. et al. **Clinical characteristics and evolution of syphilis in 24 HIV+ individuals in Rio de Janeiro, Brazil.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 47, n. 3, p. 153, 2005.
30. PSOMAS, K. C. et al. **Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis.** Medecine et maladies infectieuses, v. 42, n. 1, p. 15-19, 2012.
31. SPORNRAFT-RAGALLER, P. et al. **Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone.** European Journal of Medical Research, v. 16, n. 2, p. 47-51, 2011.
32. GHANEM, K. G. **Review: Neurosyphilis: A historical perspective and review.** CNS neuroscience & therapeutics, v. 16, n. 5, p. 157-168, 2010.
33. POLISELI, R. et al. **Neurosyphilis in HIV-infected patients: Clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis.** Sexually transmitted diseases, v. 35, n. 5, p. 425-429, 2008.

34. MOORE, J. E.; HOPKINS, H. H. **Asymptomatic neurosyphilis VI: The prognosis of early and late asymptomatic neurosyphilis.** Journal of the American Medical Association, v. 95, n. 22, p.1637-1641, 1930.
35. MARRA, C. M. et al. **Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features.** The Journal of Infectious Diseases, v.189, n. 3, p. 369-376, 2004.
36. GHANEM, K. G. et al. **Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients.** AIDS (London, England), v. 22, n. 10, p. 1145-1151, 2008.
37. MARRA C. M. et al. **Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter?.** Clinical infectious diseases, v. 38, n. 7, p. 1001-1006, 2004.
38. MARRA, C. M. **Neurosyphilis.** Neuroinfectious Disease, v. 21, n. 6, p. 1714-1728, 2015.
39. MARRA, C. M. et al. **Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy.** BMC infectious diseases, v. 7, p. 37, 2007.
40. BORDON, J. et al. **Neurosyphilis in HIV-infected patients.** European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 14, n. 10, p. 864-869, 1995.
41. WALTER, T. et al. **Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients.** Clinical infectious diseases, v. 43, n. 6, p. 787-790, 2006.
42. MARRA, C. M. **Deja vu all over again: when to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis.** Sexually transmitted diseases, v.34, n. 3, p. 145-146, 2007.
43. LIBOIS, A. et al. **HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture.** Sexually transmitted diseases, v. 34, n. 3, p. 141-144, 2007.
44. STONER, B. P. **Current controversies in the management of adult syphilis.** Clinical infectious diseases, v. 44, sup. 3, p. S130-146, 2007.

45. GAYET-AGERON, A. et al. **Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis.** Sexually transmitted diseases, v. 89, n. 3, p. 251-256, 2013.
46. MUSHER, D. M. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. Clinical infectious diseases, v. 47, n. 7, p. 900-902, 2008.
47. SHANN, S.; WILSON, J. **Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone.** Sexually transmitted infections, v. 79, n. 5, p. 415-416, 2003.
48. HOLTOM, P. D. et al. **Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients with latent syphilis.** The American journal of medicine, v. 93, n. 1, p. 9-12, 1992.
49. ROPPER, A. H. **Neurosyphilis.** New England Journal of Medicine, v. 381, n.14, p. 1358-1363, 2019.
50. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – Sífilis 2015.** Brasília, 2015. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota informativa: Abastecimento da penicilina benzatina 1.200.000 UI e espiramicina 1.500.000 UI no país. Brasília, 2015.
51. BRIGNOL, S. et al. **Vulnerabilidade no contexto da infecção por HIV e sífilis numa população de homens que fazem sexo com homens (HSH) no Município de Salvador, Bahia, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 31, n. 5, p. 1035-1048, 2015.
52. FERNANDES, F. R. P. et al. **Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-sectional study.** Sexually transmitted infections, vol. 91, n. 2, p. 142-149, 2015.
53. LUKEHART, S. A. et al. **Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment.** Annals of internal medicine, v. 109, n. 11, p. 855-862, 1988.

54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men-four cities, United States, January 2002-June 2004.** MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report, v. 56, n. 25, p. 625-628, 2007.
55. GHANEM, K. G. et al. **Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms.** Clinical Infectious Diseases, v. 48, n.6, p. 816-821, 2009.
56. FRENCH, P. et al. **IUSTI: 2008 European Guidelines on the Managements of Syphilis.** International Journal of STD & AIDS, v. 20, n. 5, p. 300-309, 2009.
57. TUDDENHAM, S.; GHANEM, K. G. **Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies.** Sexually transmitted diseases, v. 45, n. 3, p. 147-151, 2018.
58. YANG, C. J. et al. **One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study.** PloS One, v. 9, n. 10, 2014.
59. TOMKINS, A. et al. **Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: an observational study.** Sexually transmitted infections, v. 94, n. 5, p. 337-339, 2018.
60. EL, H., MARRA C. M. **Central nervous system diseases sue to opportunistic and coinfections.** Seminars in Neurology, v. 34, n. 1, p. 61-69, 2014.
61. WANG, C. et al. **Increased interleukin-17 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 8, n. 7, e3004, 2014.
62. ROOS, K. L. **Neurosyphilis.** Seminars in neurology, v. 12, n. 03, 1992.
63. MERRITT, H. H.; ADAMS, R. D.; SOLOMON, H. C. **Neurosyphilis.** Oxford University Press, 1946.
64. JURADO, R., WALKER H. K. **Cerebrospinal Fluid.** In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 3^a ed., 1990

65. HOOSHMAND, H.; ESCOBAR, M. R.; KOPF, S. W. **Neurossífilis. Um estudo com 241 pacientes.** Jama, v. 219, n. 6, p. 726-729, 1972.
66. MARRA, C. M. et al. **Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis.** Archives of neurology, v. 52, n. 1, p. 68-72, 1995.
67. DOWELL, M. E. et al. **Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus.** The American Journal of Medicine, v. 93, n. 5, p. 481-488, 1992.
68. MOHR, J. A. et al. **Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid.** JAMA, v. 236, n. 19, p. 2208-2209, 1976.
69. MARRA, C. M. et al. **Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis: influence of concomitant human immunodeficiency virus infection.** Sexually transmitted diseases, v. 23, n. 3, p. 184-189, 1996.
70. GORDON, S. M. et al. **The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection.** The New England Journal of Medicine, 1994, v. 331, n. 22, p.1469 – 1473, 1994.
71. MALONE, J. L. et al. **Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy.** The American journal of medicine, v. 99, n. 1, p. 55-63, 1995.
72. SMITH, N. H. et al. **Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin.** International Journal of STD & AIDS, v. 15, n. 5, p. 328-332, 2004.

APÊNDICE A – DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE E UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES

Declaração de Confidencialidade e Utilização de Informações

1. Identificação dos membros do grupo de pesquisa:

Nome completo (sem abreviação)	CPF
EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO	02536752194
JOSÉ VIDAL BERMUDEZ	22452474851
TÂMARA NEWMAN LOBATO SOUZA	44229550553
ANA LUIZA DE CASTRO CONDE TOSCANO	6810595902

2. Identificação da pesquisa:

- a. Título do Projeto: **Ensaio Clínico Aberto, Não Randomizado e Não Controlado, para Avaliar a Eficácia e Segurança do uso de Ceftriaxona em pacientes com Neurosífilis Assintomática e Infecção pelo HIV – Estudo Neurosífilis / Componente Retrospectivo**

- b. Instituição: **INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS (IIER)**

- c. Pesquisador Responsável: **EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO (MÉDICO RESIDENTE)**

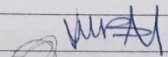
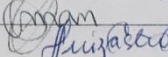
3. Declaração:

Nós, membros do grupo de pesquisa identificado acima, baseados nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Res CNS 466/12) e na Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/93), declaramos que:

- O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP do IIER;
- O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- Asseguraremos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante bem como a sua não estigmatização;
- Asseguraremos a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- O pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para a confidencialidade dos dados de pesquisa. Os participantes envolvidos serão informados dos limites da habilidade do pesquisador em salvaguardar a confidencialidade e das possíveis consequências da quebra de confidencialidade, caso seja necessário;
- Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo;
- Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será objeto de novo projeto de pesquisa, que será submetido à apreciação do CEP do IIER;
- Devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participante, assinaremos esse Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, para a salvaguarda de seus direitos.

São Paulo, 16 de Julho de 2019

Nome completo (por extenso)	Data	Assinatura
EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO	16 de Julho de 2019	

JOSÉ VIDAL BERMUDEZ	16 de Julho de 2019	
TÂMARA NEWMAN LOBATO SOUZA	16 de Julho de 2019	
ANA LUIZA DE CASTRO CONDE TOSCANO	16 de Julho de 2019	

ANEXO 1 - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Exmo Sr. Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Referente ao projeto de pesquisa intitulado "Ensaio Clínico Aberto, Não Randomizado e Não Controlado, para Avaliar a Eficácia e Segurança do uso de Ceftriaxona em pacientes com Neurosífilis Assintomática e Infecção pelo HIV – Estudo Neurosífilis – Emenda 1", que tem por finalidade a confecção de um trabalho para conclusão de curso.

Pesquisadores(as): Eduardo Prevelato Athayde Filho
José Vidal Bermudez
Ana Luiza de Castro Conde Toscano
Tâmara Newman Lobato Souza

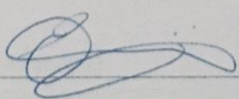
Esclarecemos que a coleta dos dados da pesquisa citada ocorrerá de forma retrospectiva e não intervencionista, realizada com utilização do sistema de gestão hospitalar SIGH-S4 para levantamento de resultados e prontuário físico.

Para os casos em que houver inviabilidade de se contatar o paciente para esclarecimento do projeto e solicitação de autorização para coleta de dados, solicitamos, por meio do presente documento, a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Asseguramos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados a serem utilizados, preservando integralmente o anonimato do paciente participante do projeto.

Solicitamos concordância expressa do Coordenador deste Comitê para a não utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os casos previamente referidos.

São Paulo, 30 de julho de 2019.

Pesquisador principal: Eduardo Prevelato Athayde Filho, médico residente do Instituto de Infectologia Emílio Ribas


Eduardo Prevelato Athayde Filho

ANEXO 2 – ACEITE DO ESTUDO PELO CEP



PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 19/2016

TÍTULO: "ENSAIO CLÍNICO ABERTO, NÃO RANDOMIZADO E NÃO CONTROLADO, PARA AVALIAR A EFICÁCIA DO USO DE CEFTRIAXONA EM PACIENTES COM NEUROSSÍFILIS ASSINTOMÁTICA E INFECÇÃO PELO HIV – ESTUDO NEUROSSÍFILIS"

PESQUISADORA RESPONSÁVEL NO IIER: TÂMARA NEWMAN L. SOUZA

PESQUISADOR PRINCIPAL: JOSÉ ERNESTO VIDAL BERMUDEZ

COLABORADORES: EDUARDO PREVELATO ATHAYDE FILHO, AUGUSTO CÉSAR PENALVA, ANA LUIZA C. CONDE TOSCANO, RALCYON RANCIS A TEIXEIRA, LUCIANA MARQUES S. BORGES, MARIA JOSÉ DE O. KASSAB, MARIANA MORAES MACEDO DA SILVA, MICHEL ELIAS JUNG HAZIOT, HELIO RODRIGUES GOMES,

Parecer G. A. G. nº 68/19

GRUPO DE ACESSORIA CIENTÍFICA

Consideramos respondidas as perguntas feitas no parecer anterior do Grupo de Assessoria Científica, Números 65/19, após análise da Emenda ao protocolo de Pesquisa de (fls. 70 à 120) aos quesitos do relator; conforme resposta final apresentada às fls. 108/120.

Dessa forma, o Grupo de Assessoria Científica, em conformidade com o relator, considera a Emenda ao projeto de pesquisa **APROVADA**. Devendo a mesma ser encaminhada para análise do Comitê de Ética em Pesquisa para análise, com posterior cópia de sua aprovação à Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos para ser anexada ao referido projeto.

São Paulo, 15 de outubro de 2019.

Profa. Dra. Maria Aparecida Telles Guerra
Presidente do Grupo de Assessoria Científica