

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Luiza Cançado Guerra D'Assumpção

**EPIDEMIOLOGIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS
PACIENTES COM NEUROSSÍFILIS E ALTERAÇÕES LIQUÓRICAS NO HC-
UFMG ENTRE 2011 E 2021**

Belo Horizonte
2023

Luiza Cançado Guerra D'Assumpção

**EPIDEMIOLOGIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS
PACIENTES COM NEUROSSÍFILIS E ALTERAÇÕES LIQUÓRICAS NO HC-
UFMG ENTRE 2011 E 2021**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Infectologia e Medicina
Tropical da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial à obtenção do
título de mestra em medicina,

Orientador: Prof. Daniel Vítor Vasconcelos
Santos

Coorientador: Prof. Camilo Brandão de
Resende

Belo Horizonte
2023

D999e D'Assumpção, Luiza Cançado Guerra.
Epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e manejo dos pacientes com Neurosífilis e alterações líquóricas no HC-UFMG entre 2011 E 2021 [manuscrito]. / Luiza Cançado Guerra D'Assumpção. - - Belo Horizonte: 2023.
72f.: il.
Orientador (a): Daniel Vítor Vasconcelos Santos.
Coorientador (a): Camilo Brandão de Resende.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Neurosífilis. 2. Sífilis. 3. Uveíte. 4. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 5. Infecções Oculares. 6. Dissertação Acadêmica. I. Santos, Daniel Vítor Vasconcelos. II. Resende, Camilo Brandão de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 165



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **14:00** horas do dia 28 de agosto de 2023, no Canal do CETES - Plataforma LIFESIZE, realizou-se a sessão pública para a 434ª defesa de dissertação de **LUIZA CANÇADO GUERRA D'ASSUMPÇÃO**, número de registro 2021652445, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube ao professor **DANIEL VITOR DE VASCONCELOS SANTOS**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. JOÃO MARCELLO FORTES FURTADO (USP - RIBEIRÃO PRETO)**, **PROF. MATEUS RODRIGUES WESTIN (UFMG)**, **PROF. CAMILO BRANDÃO DE RESENDE – COORIENTADOR (DEM DX LIMITED - LONDON, UK)**, **PROF. DANIEL VITOR DE VASCONCELOS SANTOS - ORIENTADOR (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"EPIDEMIOLOGIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS PACIENTES COM NEUROSSÍFILIS E ALTERAÇÕES LIQUÓRICAS NO HC-UFMG ENTRE 2011 E 2021"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA a DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Vitor de Vasconcelos Santos, Chefe de departamento**, em 28/08/2023, às 17:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Rodrigues Westin, Professor do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camilo Brandão de Resende, Usuário Externo**, em 28/08/2023, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Marcello Fortes Furtado, Usuário Externo**, em 30/08/2023, às 16:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2567984** e o código CRC **97DC29D7**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR

Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Fernando Marcos dos Reis

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof.^a Isabela Almeida Pordeus

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

VICE-DIRETORA DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim

COORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva

SUBCOORDENADORA GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof.^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Vice-Coordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos (Titular)

Prof.^a Denise Utsch Gonçalves (Titular)

Prof.^a Maria Auxiliadora Parreiras Martins (Titular)

Prof.^a Mariana Costa Duarte (Titular)

Prof. Walderez Ornelas Dutra (Titular)

Raquel Soares Bandeira Câmara – Representante Discente

*Ao Bernardo, por todo companheirismo,
ajuda e compreensão.*

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Daniel Vítor e Camilo pela oportunidade e ensinamentos que contribuíram para meu crescimento acadêmico e edificaram meu desejo pela pesquisa.

Aos funcionários do Laboratório Central do HC-UFMG e do Setor de Tecnologia e Processamento da Informação pela ajuda na coleta dos dados.

Aos meus pais e à minha madrinha pelo apoio durante o percurso. Ao Loki pela companhia durante a escrita.

Ao Bernardo por toda paciência, ajuda e carinhos envolvidos.

RESUMO

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, crônica, exclusiva do ser humano, causada pelo *Treponema pallidum*, com transmissão majoritariamente sexual. A evolução da doença não tratada é dividida em estágios, com fases iniciais paucissintomáticas e fases tardias com lesões teciduais graves que implicam alta morbimortalidade. Neurosífilis constitui a invasão do sistema nervoso central pelo treponema e pode ocorrer em qualquer estágio da doença, enquanto uveíte sífilítica caracteriza-se por inflamação primária da úvea pelo treponema. O diagnóstico de sífilis baseia-se na interpretação de testes treponêmicos e não treponêmicos, mandatórios para o diagnóstico de neurosífilis. Este fundamenta-se em conjunto de alterações em parâmetros do líquido cefalorraquidiano (LCR). A literatura advoga que quadros com acometimento uveal posterior devem ser considerados neurosífilis, mesmo na ausência de alterações no LCR. A sífilis é agravo de notificação compulsória no Brasil, contudo, não há discriminação de neurosífilis nesta, o que leva à carência de dados clínico-epidemiológicos. O objetivo desse trabalho foi traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com neurosífilis e com alterações no LCR atendidos no HC-UFG durante um período de 11 anos e confeccionar banco de dados para estudos futuros. A partir de dados da matriz do laboratório central do HC-UFG foram selecionados 575 prontuários de pacientes com alterações sugestiva no LCR e exames diagnósticos séricos de sífilis positivos no mesmo período, 397 destes foram analisados durante o período de coleta de dados com confecção de amostragem de 162 pacientes com neurosífilis e alterações no LCR. Na análise laboratorial, evidenciamos aumento da positividade dos testes *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) ao longo dos anos, compatível com a reemergência da doença. Na análise da amostra final de 162 pacientes, tivemos predomínio do sexo masculino, com 127 pacientes (78,4%); mediana de idade de 51 anos [40,25 - 60]; primodiagnóstico de sífilis em 102 (80,3%); apresentação com uveíte sífilítica em 132 (81,4%); co-infecção com HIV em 53 (32,7%). A proporção estimada de neurosífilis dentre os pacientes com exames sorológico positivos para sífilis no HC-UFG durante o período foi de 1,12% a 1,56%; o VDRL-LCR alcançou sensibilidade 67,9% e especificidade 86,4%, encontrando-se correlação moderada entre os títulos de VDRL sérico e no LCR ($r=0,4716$; $p<0,001$; intervalo de confiança [IC] de 95% de 0,331 - 0,592]). Analisando as pessoas vivendo com HIV, houve associação estatisticamente significativa ($p<0,05$) com: 1) sexo masculino; 2) menor idade; 3) maior VDRL sérico; 4) co-

infecção com HBV e HCV mais prevalente; 5) menor cura no LCR, esses compatíveis com a epidemiologia do HIV e sua correlação com ocorrência de neurosífilis. Contudo, não houve diferença na apresentação clínica. Analisando as variáveis do exame oftalmológico nos pacientes com uveíte, evidenciou-se associação estatisticamente significativa entre a celularidade no vítreo anterior com: 1) VDRL-LCR positivo; 2) pleocitose. A retina é parte do sistema nervoso central e a uveíte sífilítica comumente se associa à infiltração inflamatória na cavidade vítrea, assim sendo, é possível que essa associação se dê por contiguidade, porém, a ausência de grupo controle de uveíte e sem alteração líquórica não nos permitiu comprovar essa associação. O estudo evidenciou: 1) reemergência de sífilis; 2) neurosífilis como complicação rara; 3) uveíte sífilítica como apresentação mais prevalente de neurosífilis; 4) associação entre neurosífilis e HIV; 5) associação entre VDRL-LCR e pleocitose com acometimento do vítreo anterior; 6) racional para tratamento de quadros de uveíte posterior como neurosífilis a despeito do LCR. Além disso, corroborou dados presentes na literatura e serviu de precursor para novos estudos.

Palavras-chave: Neurosífilis; Sífilis; Uveíte

ABSTRACT

Syphilis is a mostly sexually acquired, systemic, chronic and human exclusive bacterial disease caused by *Treponema pallidum*. Untreated disease evolution occurs into stages with paucisymptomatic initial phases and late phases with severe tissue damage that implicate high morbimortality. Neurosyphilis is the central nervous system invasion by *T. pallidum* and can occur at any disease's stage, while syphilitic uveitis is characterized by *T. pallidum* primary uveal inflammation. Syphilis diagnose is based on treponemal and non-treponemal tests interpretation and is mandatory for neurosyphilis diagnosis, which is based on a set of cerebrospinal fluid (CSF) alterations. The literature advocates that posterior uveal involvement conditions should be considered neurosyphilis, despite the absence of CSF changes. Syphilis is a mandatory notification harm in Brazil, however, there is no neurosyphilis discrimination in its forms, which leads to clinical and epidemiological data lack. The aim of this study was to outline the clinical-epidemiological profile of neurosyphilis patients with CSF changes treated at HC-UFG over a period of 11 years along with creation of future studies database. Based on HC-UFG laboratory data, 575 patient's charts with altered CSF and positivity for serum syphilis exams were selected; 397 were analyzed during the data acquirement timeline with a final 162 neurosyphilis with CSF alterations patients sample. We've evidenced Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) tests positivity increase over the years, in agreement with syphilis reemergence. Total sample analysis showed more males with 127 patients (78.4%); median age of 51 [40.25 - 60] years; 102 (80.3%) syphilis first diagnostics; 132 (81.4%) syphilitic uveitis; 53 (32.7%) HIV co-infection. The estimated neurosyphilis proportion among syphilis serum positivity exams patients in HC-UFG during the period of the study ranged from 1.12% to 1.56%; CSF-VDRL reached 67.9% sensitivity; 86.4% specificity and found moderate correlation between itself and serum VDRL titers ($r=0.4716$; $p< 0.001$; 95% confidence interval [CI] [0.331 - 0.592]). In HIV positive versus negative correlation there was statistically significant association in HIV positive group ($p<0.05$) with: 1) male gender; 2) younger age; 3) higher serum VDRL titer; 4) B and C hepatitis co-infection; 5) lower CSF cure rate, which are compatible HIV epidemiology and its known neurosyphilis correlation. However, there was no clinical presentation differences. In the uveitis group ophthalmological examination statistically significant association was evidenced between anterior vitreous cellularity and:

1) CSF-VDRL positivity; 2) CSF pleocytosis. The retina is a central nervous system part and syphilitic uveitis usually associates with vitreous inflammatory infiltration, therefore, this association can be mainly due contiguity. Although owing to the lack of control group with no CSF changes we could not prove this association. The study showed: 1) syphilis reemergence; 2) neurosyphilis as a common complication; 3) syphilitic uveitis as neurosyphilis most prevalent presentation; 4) neurosyphilis and HIV association; 5) CSF-VDRL and pleocytosis associations with anterior vitreous involvement; 6) rational for posterior uveitis treatment as neurosyphilis regardless the CSF. In addition, it corroborated literature data and turns into new studies precursor.

Key-words: Neurosyphilis; Syphilis; Uveitis;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Curso Clínico da Sífilis	22
Figura 02 - Curso Clínico da Neurosífilis	24
Figura 03 - Interpretação dos resultado sorológicos de acordo com a fase da doença	27
Figura 04 - Fluxograma do diagnostico de neurosífilis	29
Figura 05 - Fluxograma da seleção de exames para análise	37
Figura 06 - Fluxograma de definição da amostra	39
Figura 07 - Comparação entre o valor do VDRL-LCR e a celularidade no vítreo anterior	59
Figura 08 - Comparação entre a celularidade líquórica e a celularidade no vítreo anterior	59
Figura 09 - Comparação entre a proteinorraquia e a celularidade no vítreo anterior	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Interpretação dos resultados sorológicos	28
Tabela 02 - Sensibilidade e especificidade dos exames laboratoriais	28
Tabela 03 - Protocolo de tratamento de sífilis e neurosífilis	31
Tabela 04 - Distribuição de exames de interesse por ano	36
Tabela 05 - Total de exames de interesse por ano e total de pacientes	37
Tabela 06 - Análise geral da amostra	45
Tabela 07 - Distribuição dos exames de VDRL sérico por ano	47
Tabela 08 - Proporção estimada de neurosífilis entre os pacientes com sífilis	47
Tabela 09 - Proporção estimada de neurosífilis entre os pacientes com sífilis ajustada por falsos positivos do VDRL sérico	48
Tabela 10 - Proporção estimada de neurosífilis entre os pacientes com sífilis ajustada pelos prontuários faltosos	48
Tabela 11 - Sensibilidade e especificidade do VDRL-LCR	49
Tabela 12 - Correlação VDRL-sérico e VDRL-LCR	50
Tabela 13 - Associação entre os pacientes com e sem o diagnóstico de HIV	50
Tabela 14 - Associação de variáveis de pacientes com uveíte, com $AV \geq 20/40$ versus $AV < 20/40$	52
Tabela 15 - Esquema de graduação das células na câmara anterior	55
Tabela 16 - Esquema de graduação das células no vítreo anterior	56

Tabela 17 - Associação de variáveis de pacientes com uveíte, com celularidade em vítreo anterior $> 1+$ de células *versus* celularidade em vítreo anterior $\leq 1+$ de células 56

LISTA DE ANEXOS

Anexo 01 - Ficha de notificação da sífilis adquirida	70
Anexo 02 - Classificação anatômica das uveítes	71
Anexo 03 - Esquematização do bulbo ocular	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV - acuidade visual

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CELNUC - celularidade liquórica

dL - decilitros

FTA-ABS - *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*

HBV - vírus da hepatite B

HCV - vírus da hepatite C

HIV - vírus da imunodeficiência humana

HTLV - vírus linfotrópico de células T humanas

IC - intervalo de confiança

IST - infecção sexualmente transmissível

LCR - líquido cefalorraquidiano

mg - miligramas

mm³ - milímetros cúbicos

PIO - pressão intra ocular

PTOT - proteinorraquia

RCA - reação de câmara anterior

RPR - *Rapid Plasma Reagin*

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNC - sistema nervoso central

SUN - *Standardization of uveitis nomenclature*

VA - celularidade vítrea

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

VPN - valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

PrEP - Profilaxia pré-exposição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 JUSTIFICATIVA	32
2 OBJETIVOS	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1 Desenho do estudo	34
3.2 Participantes	34
3.3 Dados laboratoriais e período do estudo	35
3.4 Seleção da Amostra	35
3.5 Análise de prontuário	37
3.6 Estatística	37
4 RESULTADOS	40
5 DISCUSSÃO	61
6 CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	70

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, crônica e exclusiva do ser humano, causada pelo *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, bactéria da ordem das espiroquetas e um dos treponemas associados a infecções em humanos, descoberto inicialmente em 1905 [1-3]. Sua transmissão é majoritariamente por contato sexual com a penetração das espiroquetas diretamente nas membranas mucosas ou em abrasões na pele, levando à sífilis adquirida [2]. Ela também pode ser transmitida por transfusões de sangue e verticalmente ao feto, quando a sífilis na gestante é inadequadamente tratada ou não tratada, sendo esta chamada de sífilis congênita, condição de alta morbimortalidade ao feto [2-3]. Estudos do século XX [4; 5] elucidaram a evolução da doença não tratada, dividida em estágios de gravidade variada. Os estágios iniciais da sífilis podem ser assintomáticos ou paucissintomáticos, levando à transmissão inadvertida da doença [2-3], porém, quando não tratada, pode evoluir com quadros graves acometendo principalmente sistema nervoso e cardiovascular [2-5].

Apesar de ter esclarecido a fisiopatologia e história natural da doença, o estudo Tuskegee foi uma mácula indelével na história da pesquisa sobre a sífilis. Entre as décadas de 20 e 30, uma alta incidência de sífilis foi observada entre a população rural negra do sul dos Estados Unidos. Nesta ocasião, a fisiopatologia da sífilis não era totalmente elucidada e um tratamento eficaz não era estabelecido; logo, um estudo observacional de longo prazo era desejável. Em 1932, o Serviço Público de Saúde dos Estados Unidos iniciou no Instituto Tuskegee, no estado do Alabama, o “Estudo Tuskegee de sífilis não tratada em homens negros”. Este contou com homens negros com e sem sífilis confirmada por exames laboratoriais durante um período observacional de 40 anos. Não foi aplicado termo de consentimento aos pacientes do estudo, tampouco foram explicados os reais interesses do estudo. Foi apenas informado aos participantes que seriam tratados de “sangue ruim” (termo genérico da época para designar várias doenças), e que ganhariam exames, refeições e ajuda funerária gratuita pela participação. Pouco depois, na década de 40, a penicilina estabeleceu-se como tratamento eficaz para sífilis; contudo, não foi disponibilizada aos participantes do estudo. Em 1972, o estudo foi encerrado com menos da metade dos pacientes ainda vivos,

após sua divulgação em meios jornalísticos. E, somente em 1997, o governo dos Estados Unidos fizeram pedido formal de desculpas aos participantes e seus familiares [3; 5].

No Brasil, sífilis congênita, adquirida e em gestante são agravos de notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entretanto, não há variação na notificação de acordo com a clínica em cada estágio na doença adquirida [6]. Entre os anos de 2011 a 2021, houve um aumento do número de notificações para sífilis adquirida em Minas Gerais, totalizando 79.162 casos no período estudado [7]. Destes, 26.131 foram notificados no município de Belo Horizonte - cerca de 33% do total - sendo 60% em pacientes com idade entre 20-39 anos. Dos mais de 26 mil pacientes com sífilis notificada, 73,5% eram declarados do sexo masculino; 26,2% do sexo feminino e os demais sem gênero informado [7].

A sífilis pode ser dividida em dois estágios principais com suas subdivisões, que ditam tratamento e monitoramento: sífilis recente (com até 1 ano de evolução) englobando sífilis primária, sífilis secundária e sífilis latente recente; e sífilis tardia (com mais de 1 ano de evolução) englobando sífilis terciária e sífilis latente tardia. A infecção do sistema nervoso central - neurossífilis, diferentemente da concepção inicial de se tratar de forma de sífilis terciária, pode ocorrer em qualquer estágio da infecção [2-5;8]. A relação de co-infecção entre *T. pallidum* e vírus da imunodeficiência humana (HIV) é bem estabelecida e a evolução da sífilis pode alterar de acordo com o status imune do paciente HIV positivo [11]. A transmissão sexual da doença comumente ocorre na sífilis recente, em que coexistem lesões ricas em treponema [2-4].

A sífilis primária tem um período de incubação de 10 a 90 dias com média de três semanas. Manifesta-se como uma úlcera no local de entrada da bactéria. A lesão, denominada “cancro duro”, é, comumente, única, indolor e rica em treponemas; possui borda regular bem definida com base endurecida e fundo limpo; tipicamente, acompanha-se de linfadenopatia regional. O cancro desaparece espontaneamente entre três a oito semanas, a despeito do tratamento [2-3].

A sífilis secundária ocorre em média entre seis semanas e seis meses após a cicatrização do cancro; cerca de 25% dos pacientes não tratados podem evoluir com doença

sistêmica, que caracteriza a sífilis secundária [2-4]. Esta, por sua vez, tem sintomatologia variada de acordo com cronologia e resposta imune do hospedeiro. Sintomas inespecíficos como febre, adinamia e mal-estar podem estar presentes. Linfadenopatia difusa, sobretudo com acometimento epitroclear é sugestivo do diagnóstico. Lesões cutâneo-mucosas são achados comuns. O *rash* sífilítico de tronco e extremidades, acometendo palmas das mãos e solas dos pés com um colarinho descamativo é uma pista importante para o diagnóstico. Placas mucosas e condiloma lata podem se desenvolver em dobras mucosas, principalmente na região anogenital ou oral próximo ao sítio do cancro primário, podendo refletir disseminação por contiguidade do treponema [2-4; 9]. Alopecia em clareira e madarose podem estar presentes [2-4]. Infecção ocular, otossífilis e neurosífilis podem ocorrer em qualquer estágio da infecção, sendo comumente associados à sífilis secundária [2-8; 10; 11-13; 41]. A infecção ocular - sífilis ocular manifesta-se predominantemente por uveíte, ocorrendo em pacientes com ou sem co-infecção por HIV [10].

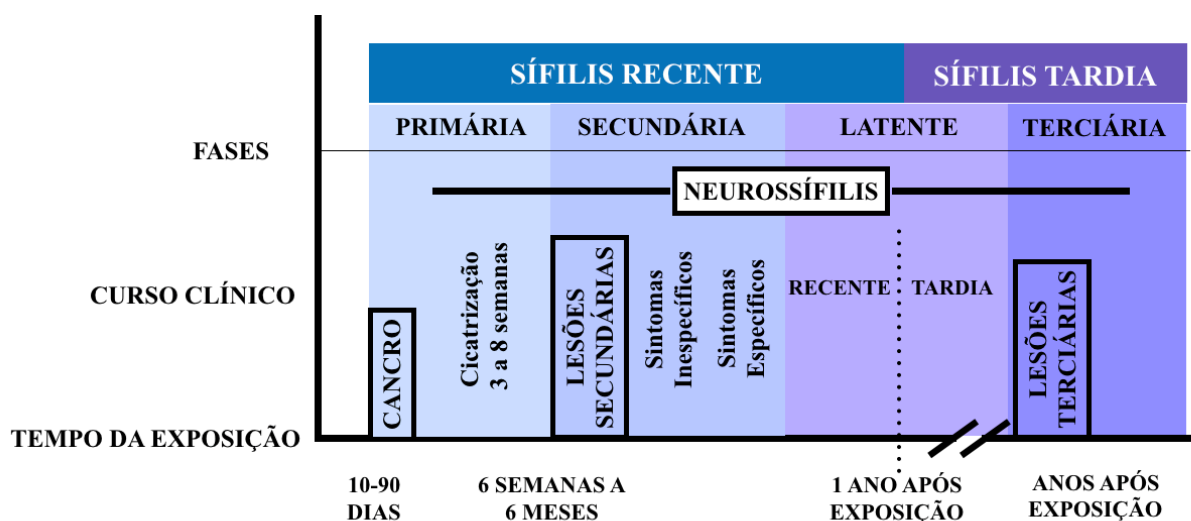
A sífilis latente consiste no período em que o indivíduo está infectado pelo treponema, mas não se observa nenhum sinal ou sintoma. O diagnóstico é exclusivamente pela reatividade dos testes laboratoriais. A sífilis latente é considerada recente quando a infecção se deu nos últimos 12 meses e tardia quando o contato com o treponema ocorreu há mais de 12 meses ou não se é possível determinar essa cronologia [2-4].

A sífilis terciária ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes não tratados em um período variável de latência de 1 a 40 anos após infecção primária [2-4], cursando com lesão tecidual. São características lesões do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central - neurosífilis, mas também podem se formar gomas sífilíticas, com reação granulomatosa, em vários outros tecidos corporais [2-4] (FIGURA 01).

A infecção do SNC (neurosífilis) pode ocorrer em qualquer estágio da doença, sendo mais frequentemente vista em indivíduos com sífilis secundária [2-5; 8; 11-13]. A neurosífilis pode ser dividida em assintomática e sintomática, sendo esta subdividida em precoce e tardia [3; 4; 8] (FIGURA 02). Neurosífilis nos estágios tardios da doença era característica da era pré-antibiótica, afetando cerca de 5 a 10% de todas as pessoas não tratadas [2-4; 8]. Dados epidemiológicos da incidência de neurosífilis no Brasil são inconsistentes, tendo em vista

que o formulário de notificação de sífilis adquirida disponível no SINAN não especifica essa complicação da doença (ANEXO 01).

Figura 01 - Curso Clínico da Sífilis (Adaptado do Ministério da Saúde [2])

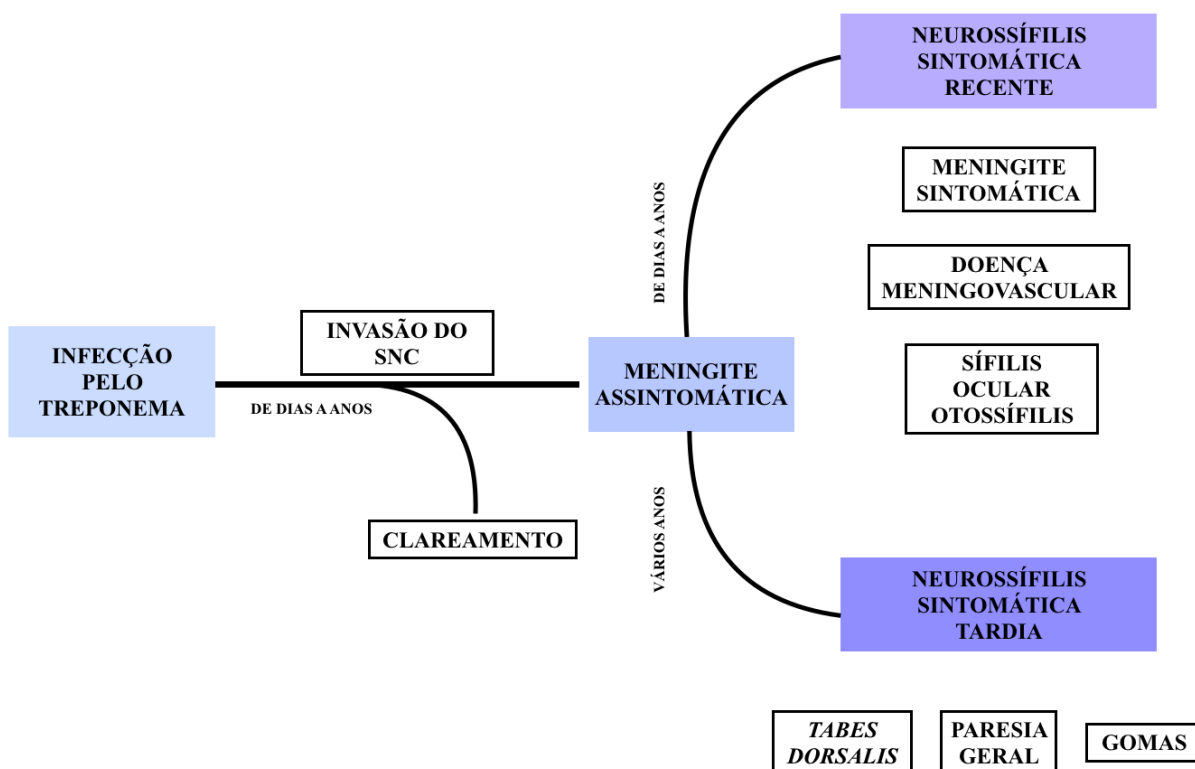


Na neurosífilis sintomática precoce, que ocorre de dias a anos após infecção, temos o acometimento do LCR, das meninges e dos vasos cerebrais, levando à meningite sífilítica e doença meningovascular. A meningite sífilítica se apresenta com cefaléia, rigidez de nuca, fotofobia e alteração de pares cranianos [2;3;8]. A doença meningovascular pode apresentar sintomas associados a infartos lacunares, sendo mais comum em vasos do território de artéria cerebral média [2;3;8]. Sífilis ocular e otossífilis podem estar associados à neurosífilis ou aparecer isoladamente no contexto de sífilis secundária [2;3;4;8;10].

De acordo com o CDC, a sífilis ocular é definida como conjunto de sinais ou sintomas consistentes com doença ocular - tais como uveíte; redução da acuidade visual; cegueira; neurite óptica - associados ao diagnóstico de sífilis em qualquer estágio, podendo ser o primeiro achado clínico da infecção pelo treponema [3; 10; 39; 41]. Pode acometer qualquer estrutura ocular e apresentar sintomatologia variada de acordo com a porção acometida, assim sendo, é recomendado incluir o rastreio de sífilis na investigação dos quadros inflamatórios oculares [3; 10; 39-40]. A maioria dos casos de sífilis ocular se manifesta com uveíte, definida como inflamação primária da úvea. A úvea ou trato uveal é a túnica vascular do olho, sendo subdivida em 3 partes, de localização anterior para posterior: íris, corpo ciliar e coróide. A uveíte pode ser classificada como anterior, intermediária, posterior ou panuveíte, de acordo

com a camada primariamente acometida [10; 36; 39-41]. Nas uveítes de afetam o segmento posterior do olho (intermediária, posterior e panuveíte), é frequente o acometimento da coroide, retina e/ou nervo óptico. A retina e o nervo óptico são consideradas parte do sistema nervoso central, sendo provenientes da vesícula óptica diencefálica na embriogênese [36]. Desta forma, quadros de uveíte intermediária, posterior ou panuveíte são reconhecidos como neurosífilis em grande parte da literatura, mesmo na ausência de alterações liquóricas, sendo manejados como neurosífilis [3; 10; 41] (ANEXO 02 E 03).

Figura 02 - Curso Clínico da Neurosífilis (Adaptado do Ministério da Saúde [2])



Na neurosífilis sintomática tardia, que ocorre anos após infecção, ocorre dano ao parênquima cerebral e medular, com as clássicas síndromes clínicas de *tabes dorsalis* e paresia geral, bem como sintomas variados por gomas sífilíticas mimetizando clínica de tumores no SNC [3;4;8]. *Tabes dorsalis* manifesta-se primariamente por lesão da coluna posterior,

implicando ataxia sensitiva com alteração proprioceptiva, com redução de reflexos e disfunção esfíncteriana [2;3;4;8]. Paresia geral também chamada demência sífilítica consiste em uma encefalite crônica com sintomas neuropsiquiátricos associados. Pupilas de Argyll Robertson podem ocorrer em ambas as manifestações de neurosífilis [3;4;8].

A fisiopatologia da neurosífilis se dá pela disseminação do treponema pelos tecidos corporais, inclusive SNC, desde as fases precoces da doença [14]. Subtipos específicos de treponema estão mais associados à neurosífilis [16]. Foi demonstrado que cerca de 20 a 40% dos indivíduos não tratados com sífilis recente têm a bactéria isolada no líquido cefalorraquidiano (LCR) [14-15]. Além disso, alterações na celularidade líquórica (CELNUC) e proteinorraquia (PTOT) podem estar presentes, mas sem anormalidade específica ou combinação de anormalidades com maior associação com isolamento do treponema. Todavia, o isolamento é mais comum em pacientes com testes não-treponêmicos revelando títulos séricos mais elevados, estes comumente associados à sífilis secundária [14].

Os pacientes com evidência de invasão precoce do SNC podem apresentar sintomas inespecíficos, tais como cefaleia, porém, a maioria são assintomáticos - neurosífilis assintomática [14]. Não há associação confirmada entre alterações líquóricas com a evolução clínica ou prognóstico em pacientes assintomáticos [14].

A invasão do SNC pode se resolver espontaneamente; quando isto não ocorre, os pacientes podem desenvolver um quadro inflamatório persistente. Ainda não se conhecem os determinantes para tal persistência [19]. Embora a co-infecção por HIV não tenha impacto no isolamento do treponema nas amostras de LCR, uma vez presente, isso pode implicar déficit depuração do treponema do SNC, tornando os indivíduos com HIV provavelmente mais susceptíveis à neurosífilis sintomática por mecanismo imunomediado [8; 14; 15; 17; 18].

Com relação ao diagnóstico de neurosífilis, não existe exame padrão ouro. O diagnóstico é feito através da associação da suspeição clínica com os exames laboratoriais séricos e do LCR [2; 3; 8; 19]. Vale ressaltar que otossífilis e uveíte sífilítica podem ocorrer mesmo na ausência de alterações líquóricas e serem considerados neurosífilis por vários autores, tendo em vista que o manejo é o mesmo [2; 3; 8; 10; 41].

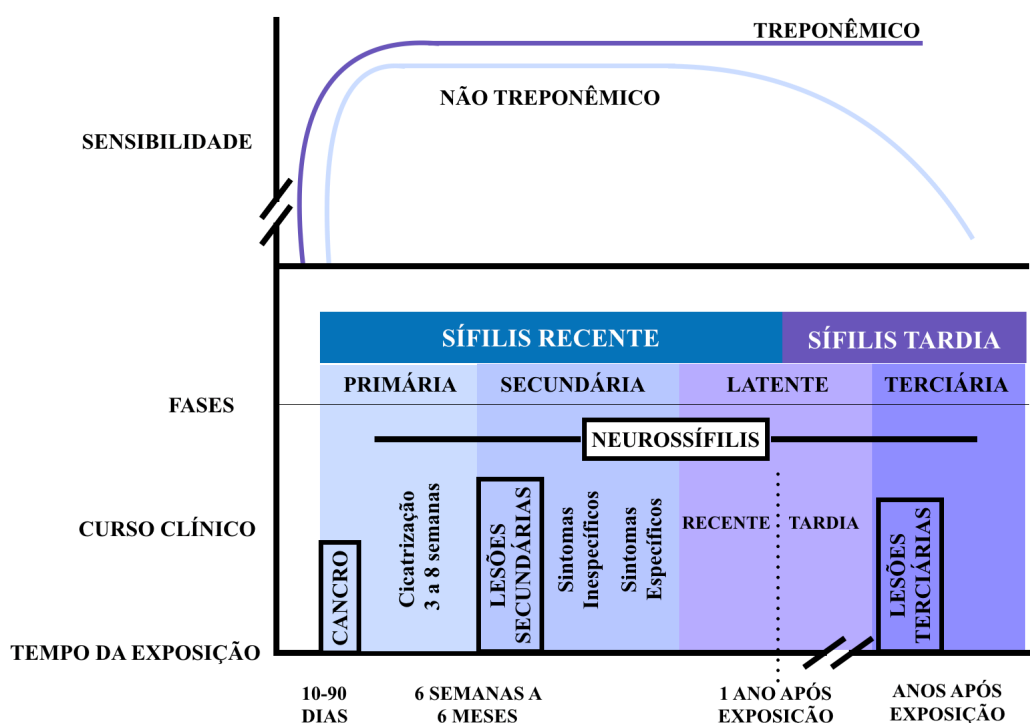
O diagnóstico de sífilis é mandatório para consideração de neurosífilis e a maioria dos pacientes terá positividade tanto em testes treponêmicos quanto em não treponêmicos. Os testes de isolamento direto do treponema são menos utilizados na prática. A realização de testes sequenciais é recomendada para aumento do valor preditivo positivo (VPP). Os testes não treponêmicos dosam anticorpos não específicos de resposta a antígenos de cardiolipina, colesterol e lecitina, sendo os mais comuns o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e o *Rapid Plasma Reagin* (RPR). A sensibilidade dos testes varia de acordo com o estágio da doença, com maiores taxas de falso-negativo em sífilis primária e sífilis tardia, bem como associados ao efeito prozona, este mais comuns em pacientes com HIV, gestantes e com neurosífilis associada [8; 20-23]. O efeito prozona ocorre em menos de 2% das amostras de pacientes com sífilis e ocorre pela relação desproporcional entre as quantidades de antígenos e anticorpos presentes na reação não treponêmica. Há uma superabundância de anticorpos na amostra dificultando a formação de complexos antígeno-anticorpo o que implica inabilidade de visualizar a aglutinação. A diluição prévia do soro resolve esse problema e leva o teste à positividade [8; 37]. Falsos-positivos também são descritos associados a doenças autoimunes, HIV, infecções recentes e gestação [24].

Os testes treponêmicos mais comuns no Brasil são os testes rápidos, *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA- ABS), quimioluminescência e imunofluorescência indireta [2;3;8;19]. São testes mais sensíveis, porém, com baixa especificidade para diferenciação entre doença ativa e pregressa, por se manterem positivos por toda a vida [2;3;8;19-23; 25;26]. Alguns pacientes tratados precocemente bem como com formas tardias podem raramente evoluir com soro-reversão [25,26].

O Ministério da Saúde advoga iniciar o *screening* preferencialmente com um teste treponêmico seguido da confirmação com um não-treponêmico [2]. A interpretação dos resultados será de acordo com a história clínica do paciente bem como tratamento prévio ou não de sífilis [2] (FIGURA 03; TABELA 01). Com relação à neurosífilis, sabe-se que é pouco provável que pacientes com VDRL/RPR sérico negativo apresentem a doença [2;3;8; 27].

Com a confirmação laboratorial de sífilis e com a suspeita clínica de neurosífilis procede-se à punção líquórica seguida da análise do LCR. O Ministério da Saúde indica punção líquórica para os todos os pacientes com sintomas neurológicos e oftalmológicos; na suspeita de sífilis terciária ativa; e após falha de tratamento sem evidência de reexposição sexual [2]. A interpretação do resultado do líquido é feito de acordo com 3 parâmetros: citologia, proteinorraquia e VDRL realizado no LCR (VDRL-LCR) [2; 8; 19; 28].

FIGURA 03 - Interpretação dos resultados sorológicos de acordo com a fase da doença (Adaptado do Ministério da Saúde [2])



O VDRL-LCR é altamente específico e considerado diagnóstico para neurosífilis. O VDRL-LCR possui alta especificidade para neurosífilis, podendo apresentar falsos positivos na presença de alguns tumores do SNC e na contaminação da amostra de LCR com sangue de pacientes com títulos altos de VDRL sérico. Sua sensibilidade, entretanto, pode chegar a valores inferiores a 30%, com revisão de 2020 demonstrando variações de 49 a 88 %. Assim sendo, um exame negativo de VDRL-LCR não descarta o diagnóstico de neurosífilis [2; 3; 20; 28]. Testes treponêmicos podem ser realizados no LCR, quando a suspeição clínica é alta e o VDRL-LCR é normal; contudo, não são recomendados rotineiramente [2; 3; 8] (TABELA 02).

TABELA 01 - Interpretação dos resultados sorológicos [2-4;8]

		TESTE NÃO TREPONÊMICO	
		POSITIVO	NEGATIVO
TESTE TREPONÊMICO	POSITIVO	VERDADEIRO POSITIVO SÍFILIS NÃO TRATADA SÍFILIS COM FALHA DE TRATAMENTO CICATRIZ SOROLÓGICA	SÍFILIS TRATADA SÍFILIS TARDIA FASO POSITIVO OUTRAS DOENÇAS POR TREPONEMAS FASO NEGATIVO EXAME PRECOCE; PROZONA; HIV
	NEGATIVO	FASO POSITIVO GESTÇÃO; DOENÇAS AUTOIMUNES; HIV	SÍFILIS PRIMÁRIA VERDADEIRO NEGATIVO

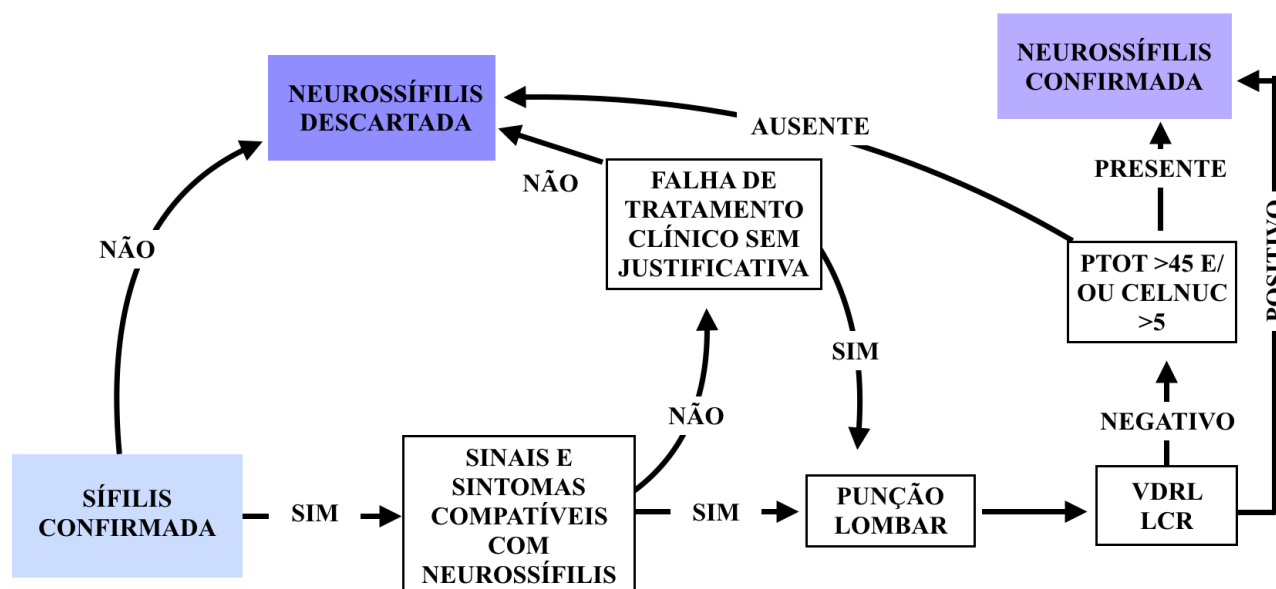
TABELA 02 - Sensibilidade e Especificidade dos Exames Laboratoriais
(Adaptado de *Chow et al* [8])

		TESTE NÃO TREPONÊMICO		TESTE TREPONÊMICO	
		SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
RPR OU VDRL				FTA-ABS	
Primária	62 - 78%			Primária	78 - 100%
Secundária	97 - 100%			Secundária	93 - 100%
Latente Recente	82 - 100%	Dados precários. Falsos positivos podem ocorrer em 1-2% da população, comumente com títulos baixos.		Latente Recente	94 - 100%
Latente Tardia ou incerta	61 - 64%			Latente Tardia ou incerta	85 - 100%
Terciária	47 - 64%			Todos os estágios combinados em imunoensaios	85 - 100%

VDRL-LCR			FTA-ABS - LCR		
Neurossífilis	30-88%	74-100%; Falsos positivos podem ocorrer com tumores do SNC e contaminação por sangue.	Neurossífilis	76 - 100%	55-100%. Falsos positivos podem ocorrer com contaminação sanguínea.
Sífilis Ocular	<50%				

O LCR do paciente com neurosífilis costuma apresentar proteinorraquia (PTOT) acima de 45 miligramas por decilitro (mg/dL) e/ou pleocitose acima de 5 células por milímetro cúbico (mm^3) [2;8;14]. Vale ressaltar que paciente com HIV podem apresentar pleocitose no LCR pela própria doença de base, sobretudo quando carga viral não controlada, o que torna o diagnóstico de neurosífilis mais difícil nestes pacientes [29]. Em alta suspeição de neurosífilis em paciente com VDRL-LCR negativo, alterações como pleocitose e/ou aumento proteinorraquia definem o diagnóstico [2; 3] (FIGURA 04).

FIGURA 04 - Fluxograma do Diagnóstico de Neurosífilis [2;3;8]



O tratamento preconizado da sífilis em suas apresentações variadas é com penicilina, sendo doxiciclina segunda escolha para pacientes não gestantes. Para quadros de sífilis recente na ausência de neurosífilis, sífilis ocular ou otossífilis, penicilina G benzatina/benzilpenicilina benzatina em dose única de 2,4 milhões de unidades por via intramuscular

mantém níveis séricos adequados para erradicação do treponema por 3 semanas, assim como doxicilina 100mg por via oral de 12/12 horas por 15 dias [2; 3; 8; 30-31]. Para sífilis tardia na ausência de neurosífilis, sífilis ocular ou otossífilis, penicilina G benzatina/benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões de unidades, por via intramuscular, em 3 doses semanais, totalizando 7.2 milhões de unidades é a escolha, tendo em vista a necessidade de manutenção de níveis séricos adequados do antibiótico por tempo mais prolongado [2; 3; 8; 30-31]; doxiciclina 100mg via oral de 12/12 horas por 30 dias é a segunda escolha. Na presença de neurosífilis, sífilis ocular ou otossífilis, a primeira escolha é a benzilpenicilina potássica/ cristalina endovenosa, na dose de 18 a 24 milhões de unidades diárias por um período de 10 a 14 dias. Isto se deve ao fato de a benzilpenicilina benzatina não alcançar níveis bactericidas adequados no LCR para erradicação do treponema [18]. Outra opção no protocolo do Ministério da Saúde é a ceftriaxona 2 gramas por dia, por via endovenosa, por 10 a 14 dias [2]. O manual do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) coloca como alternativa a penicilina G procaína em dose única diária de 2.4 milhões de unidades por via intramuscular, associada a probenecida 2 gramas por dia, por 10 a 14 dias. O CDC também ressalta que os regimes de tratamento de neurosífilis são de duração inferior aos de sífilis tardia, sendo plausível associar penicilina G benzatina/benzilpenicilina benzatina 2.4 milhões de unidades via intramuscular por até 3 semanas seguidas após término do tratamento [3]. A reação de Jarisch-Herxheimer é uma reação inflamatória do hospedeiro à morte dos treponemas, caracterizando-se por lesões cutâneas, mal-estar geral, febre, cefaleia e artralgia. É um evento que pode ocorrer durante as primeiras 24 horas após a primeira dose de penicilina, em especial nas fases primária ou secundária. Comumente é autolimitada e regride espontaneamente após 12 a 24 horas [2;3] (TABELA 03).

O monitoramento após tratamento baseia-se em melhora clínica e laboratorial. Na ausência de sintomas novos ou re-exposição ao agente infeccioso, a cura de sífilis é definida como uma redução de 4 vezes dos títulos (ou 2 diluições) do teste não treponêmico após tratamento adequado [2; 3]. Para sífilis recente, esta redução pode ocorrer em até 6 a 12 meses do tratamento, enquanto para sífilis tardia pode demorar até 24 meses para redução [2; 3]. Até um terço dos pacientes podem apresentar redução, porém, sem soro-reversão. Este quadro, na ausência nova exposição de risco durante o período analisado é chamada cicatriz sorológica (*serofast*) [2; 3; 8].

A confirmação de cura de sífilis é uma boa preditora da normalização concomitante do VDRL-LCR e da pleocitose líquórica na neurosífilis. Contudo, na possibilidade de realização de punção lombar, recomendam-se punções semestrais até redução do VDRL-LCR em 4 vezes no títulos (ou 2 diluições) ou soro-reversão (em caso de VDRL-LCR inicial 1:2 ou inferior), podendo esta ocorrer em até 12 meses após tratamento de quadros associados a sífilis recente e 24 meses quando associados a sífilis tardia. A redução da celularidade é esperada com 6 meses do tratamento, com a normalização até 1 ano. A proteinorraquia não é utilizada para controle, visto que pode manter-se aumentada e não significar falha do tratamento [2; 3; 8].

TABELA 03 - Esquemas de tratamento de sífilis e neurosífilis

TRATAMENTO PRECONIZADO				
	MEDICAMENTO	DOSE	ADMINISTRAÇÃO	DURAÇÃO
SÍFILIS PRECOCE				
Primária Secundária Latente Recente	Benzilpenicilina benzatina	2.400.000 UI	INTRAMUSCULAR	DOSE ÚNICA
	Doxiciclina	100mg 12/12 horas	VIA ORAL	15 DIAS
SÍFILIS TARDIA				
Latente Tardia ou incerta Terciária	Benzilpenicilina benzatina	2.400.000 UI	INTRAMUSCULAR	3 DOSES SEMANAIS O intervalo entre as doses não pode ultrapassar 7 dias em gestantes e 14 dias na população normal
	Doxiciclina	100mg 12/12 horas	VIA ORAL	30 DIAS
NEUROSSÍFILIS SÍFILIS OCULAR				
	Benzilpenicilina potássica	18 a 24.000.000 UI/DIA	ENDOVENOSA	10 A 14 DIAS
	Ceftriaxona	2g	ENDOVENOSA	10 A 14 DIAS

2 JUSTIFICATIVA

Apesar do tratamento curativo, a sífilis permanece como importante problema global de saúde pública, e tem reemergido em todo o mundo, incluindo Brasil conforme os dados do SINAN. As sequelas associadas ao não tratamento ou tratamento inadequado implicam alta morbidade e aumento dos custos em saúde. Pelas características de sua lesão inicial, muitos pacientes não alcançam diagnóstico na fase primária e os sintomas da fase secundária dependem da resposta imune do hospedeiro. Dados mostram que muitos pacientes acabam tendo o diagnóstico já com quadros de sífilis ocular e/ou neurosífilis [10; 41]. No entanto, dados epidemiológicos, de apresentação clínica, de diagnóstico e manejo de neurosífilis são ainda escassos em estudos brasileiros. Soma-se a isso, o contexto atual de profilaxia pré-exposição (PrEP) do HIV, com aumento no números das outras ISTs como compensação de risco [42].

Neste estudo, pretendemos analisar a ocorrência desta doença e seu seguimento em pacientes atendidos em um hospital escola durante um intervalo de 11 anos, a fim de entender melhor a doença e suas manifestações no nosso país.

3 OBJETIVOS

O objetivo geral desse estudo é investigar epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e manejo dos pacientes com neurosífilis confirmada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2021.

Os objetivos específicos são: (1) estimar a proporção de neurosífilis dentre os pacientes com sífilis na instituição no período estudado; (2) caracterizar aspectos demográficos, quadro clínico, resultados de exames laboratoriais, discutindo-os à luz da literatura disponível; (3) avaliar o manejo dos pacientes e a resposta laboratorial ao tratamento; (4) estabelecer banco de dados para estudos futuros.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Esse estudo é parte de projeto de pesquisa maior, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, sob o número **CAAE - 97794818.4.0000.5149**, e seguiu os princípios da declaração de Helsinki.

O estudo é retrospectivo, baseado na coleta de dados clínicos e laboratoriais dos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2021. Os dados laboratoriais foram obtidos por meio da extração dos resultados de teste treponêmico (FTA-ABS ou SIFI), VDRL-LCR, VDRL sérico, PTOT e CELNUC da base de dados do Laboratório de Patologia Clínica do HC-UFMG.

Uma vez definidos os pacientes com alterações no LCR de interesse para o estudo (vide abaixo), dados demográficos, clínicos e de manejo foram obtidos por meio de análise de prontuário com a formação da amostra final do estudo.

3.2 Participantes

Foram adotados os seguintes critérios para diagnóstico de neurosífilis no LCR: VDRL-LCR positivo ou VDRL-LCR negativo e CELNUC maior ou igual a 5 células / mm³ e/ou PTOT maior ou igual a 45 mg/dL, conforme literatura [2; 3].

A partir destes parâmetros, os critérios de inclusão foram: pacientes com sífilis adquirida com VDRL-LCR positivo cujo diagnóstico de neurosífilis e manejo foi realizado no HC-UFMG e pacientes com sífilis adquirida com VDRL-LCR negativo e CELNUC maior ou igual a 5 células /mm³ e/ou PTOT maior ou igual a 45 mg/dL, com diagnóstico clínico de neurosífilis em uma de suas formas de apresentação documentado em prontuário e cujo diagnóstico e manejo foi realizado no HC-UFMG.

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes com suspeita de sífilis congênita; pacientes com sífilis adquirida e VDRL-LCR positivo em que prontuário justificou o

resultado como falso positivo - por exemplo, líquido de controle do tratamento, contaminação com sangue da amostra, entre outros; pacientes com sífilis adquirida com VDRL-LCR negativo e CELNUC maior ou igual a 5 células /mm³ e/ou PTOT maior ou igual a 45 mg/dL que tiveram outros diagnósticos que não neurosífilis confirmados; pacientes cujo diagnóstico e/ou manejo foi realizado fora do HC-UFMG .

3.3 Dados laboratoriais e período do estudo

Os dados laboratoriais foram extraídos diretamente da matriz do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas no setor de Tecnologia de Processamento da Informação, localizado no Anexo Borges da Costa. A definição do período de estudo foi pela data da informatização de dados do sistema do laboratório que ocorreu a partir da segunda metade de 2010, sendo os dados a partir de janeiro de 2011 completos. A codificação do laboratório utilizada na extração da matriz foi:

- VDRLC - VDRL sérico;
- VDRLLC - VDRL no líquido;
- PTOT - Proteinorraquia;
- CITLC - Citologia no líquido;
- CTMLC - Citometria no líquido;
- FTAABS/SIFI - teste treponêmico sérico;

3.4 Seleção da Amostra

A matriz não realiza interseção entre os resultados das variáveis, apenas a união. Assim sendo, foram extraídos da matriz todos os exames de LCR com os parâmetros supracitados realizados de janeiro de 2011 a dezembro de 2021 totalizando 9651 exames.

O primeiro filtro foi a seleção dos exames em que VDRL-LCR foi solicitado, tendo em vista que o VDRL-LCR é o exame base para investigação de neurosífilis [2; 3; 8], totalizando 5006 exames.

Destes, foram filtrados os exames dos pacientes que também apresentavam VDRL sérico e/ou teste treponêmico (FTA-ABS/SIFI) positivos no mesmo período, tendo em vista a necessidade de diagnóstico de sífilis para ocorrência de neurosífilis, totalizando 983 exames. A positividade destes exames foi considerado diagnóstico de sífilis para fins deste estudo, sendo definidos os possíveis pacientes com sífilis, foram selecionados os exames de pacientes com VDRL-LCR positivo OU VDRL-LCR negativo e CELNUC maior ou igual a 5 células/mm³ e/ou PTOT maior ou igual a 45 mg/dL, totalizando 592 exames de interesse entre 575 registros com nomes diferentes, isto é, 592 exames de 575 nomes de registro diferentes, sendo considerado o primeiro exame de cada paciente. (TABELAS 04 E 05).

TABELA 04 - Distribuição dos exames de interesse por ano

DISTRIBUIÇÃO DOS EXAMES DE INTERESSE POR ANO						
ANO	TOTAL DE EXAMES DE LÍQUOR	EXAMES COM VDRL-LCR SOLICITADOS (%TOTAL)	VDRL-LCR E SÍFILIS CONFIRMADA (%TOTAL)	SÍFILIS CONFIRMADA		TOTAL DE EXAMES DE INTERESSE POR ANO (%TOTAL)
				VDRL-LCR POSITIVO (%TOTAL)	VDRL-LCR NEGATIVO CELNUC >5 E/ OU PTOT >45 (%TOTAL)	
2011	1209	485 (40,1%)	36 (3,0%)	12 (1,0%)	10 (0,8%)	22 (1,8%)
2012	873	416 (47,6%)	38 (4,4%)	3 (0,3%)	13 (1,5%)	16 (1,8%)
2013	872	385 (44,1%)	38 (4,4%)	9 (1,0%)	17 (1,9%)	26 (2,9%)
2014	832	384 (46,1%)	51 (6,1%)	10 (1,2%)	23 (2,8%)	33 (4,0%)
2015	819	452 (55,2%)	75 (9,2%)	9 (1,1%)	39 (4,8%)	48 (5,9%)
2016	914	519 (56,8%)	119 (13,0%)	22 (2,4%)	64 (7,0%)	86 (9,4%)
2017	878	483 (55%)	98 (11,2%)	27 (3,1%)	34 (3,8%)	61 (6,9%)
2018	959	577 (60,2%)	119 (12,4%)	27 (2,8%)	54 (5,6%)	81 (8,4%)
2019	952	569 (59,3%)	219 (23,0%)	21 (2,2%)	96 (10,0%)	117 (12,2%)
2020	672	369 (54,9%)	73 (10,9%)	10 (1,5%)	36 (5,4%)	46 (6,8%)
2021	671	367 (54,7%)	117 (17,4%)	18 (2,7%)	38 (5,7%)	56 (8,4%)
TOTAL	9651	5006 (51,9%)	983 (10,2%)	168 (1,7%)	424 (4,4%)	592 (6,1%)

TABELA 05 - Total de exames de interesse por ano e total de pacientes

DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS POR ANO												
ANO	TOTAL DE EXAMES DE INTERESSE	TOTAL DE NOMES DIFERENTES/ ANO	PRONTUÁRIOS ANALISADOS					PRONTUÁRIOS FALTOSOS				
			NEUROSSÍFILIS CONFIRMADA		SÍFILIS CONGÊNITA	NEUROSSÍFILIS DESCARTADA		VDRL-LCR POSITIVO	VDRL-LCR NEGATIVO			
			VDRL -LCR POSITIVO	VDRL-LCR NEGATIVO		VDRL -LCR POSITIVO	VDRL-LCR NEGATIVO					
2011	22	22	8	0	1	3	5	1	4			
2012	16	16	2	6	1	1	4	0	1			
2013	26	21	6	1	3	0	7	2	2			
2014	33	33	6	3	2	2	8	2	10			
2015	48	48	6	7	2	0	8	3	22			
2016	86	75	17	9	13	1	13	3	19			
2017	61	61	19	8	10	2	10	2	10			
2018	81	81	18	1	6	4	9	5	38			
2019	117	117	14	7	17	3	39	3	34			
2020	46	46	7	8	8	2	5	1	15			
2021	56	55	14	5	15	2	19	0	1			
			117	55	78	20	127	22	156			
TOTAL			592		575	172		78	147		178	
			397						178			

3.5 Análise de prontuário

Foram coletados dos prontuários dados epidemiológicos, clínicos, exame oftalmológico, co-existência de outras infecções sexualmente transmissíveis, dados referentes ao tratamento e ao seguimento dos pacientes.

3.6 Estatística

Para fins estatísticos foram considerados os dados do exame oftalmológico apenas do pior olho. Este, definido como olho com pior acuidade visual (AV). Nos casos em que não houve diferença na acuidade visual, foi considerado o pior olho aquele com maior celularidade no vítreo anterior (VA).

Todos os cálculos foram realizados utilizando o software R versão 3.6.3 [32] com testes não paramétricos. Foi utilizado um nível de significância $\alpha = 5\%$ e intervalos de confiança de 95%. Os dados foram apresentados como mediana [primeiro quartil - terceiro

quartil] para variáveis contínuas e como N (%) para variáveis discretas, exceto se especificado de outra forma em tabela ou texto. A análise estatística teve o seguinte fluxo:

1. Análise da amostra geral.
 - a. Descrição da amostra
 - b. Cálculo das variáveis de ocorrência.
 - c. Cálculo da sensibilidade e especificidades dos testes.
 - d. Correlação existente entre variáveis: método de Spearman com intervalo de confiança propostos por Bonett & Wright [33; 38].
2. Comparação entre pacientes com diagnóstico de HIV e pacientes sem diagnóstico de HIV.
 - a. Descrição dos grupos.
 - b. Comparação das variáveis entre grupos: variáveis binárias comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher com método mid-p [34] e demais variáveis utilizando-se o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon [35].
3. Comparação, dentre indivíduos com uveíte, entre aqueles com e sem alteração da acuidade visual - AV ($AV \geq 20/40$ *versus* $AV < 20/40$).
 - a. Descrição dos grupos.
 - b. Comparação das variáveis entre grupos: variáveis binárias comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher com método mid-p [34] e demais variáveis utilizando-se o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon [35].
4. Comparação, dentre indivíduos com uveíte, entre aqueles com e sem alteração da celularidade no vítreo anterior - VA ($VA > 1+$ de células inflamatórias *versus* $VA \leq$

1+ células inflamatórias ao exame biomicroscópico do vítreo anterior na lâmpada de fenda) [39,40].

a. Descrição dos grupos.

b. Comparação das variáveis entre grupos: variáveis binárias comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher com método mid-p [34] e demais variáveis utilizando-se o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon [35].

-

4 RESULTADOS

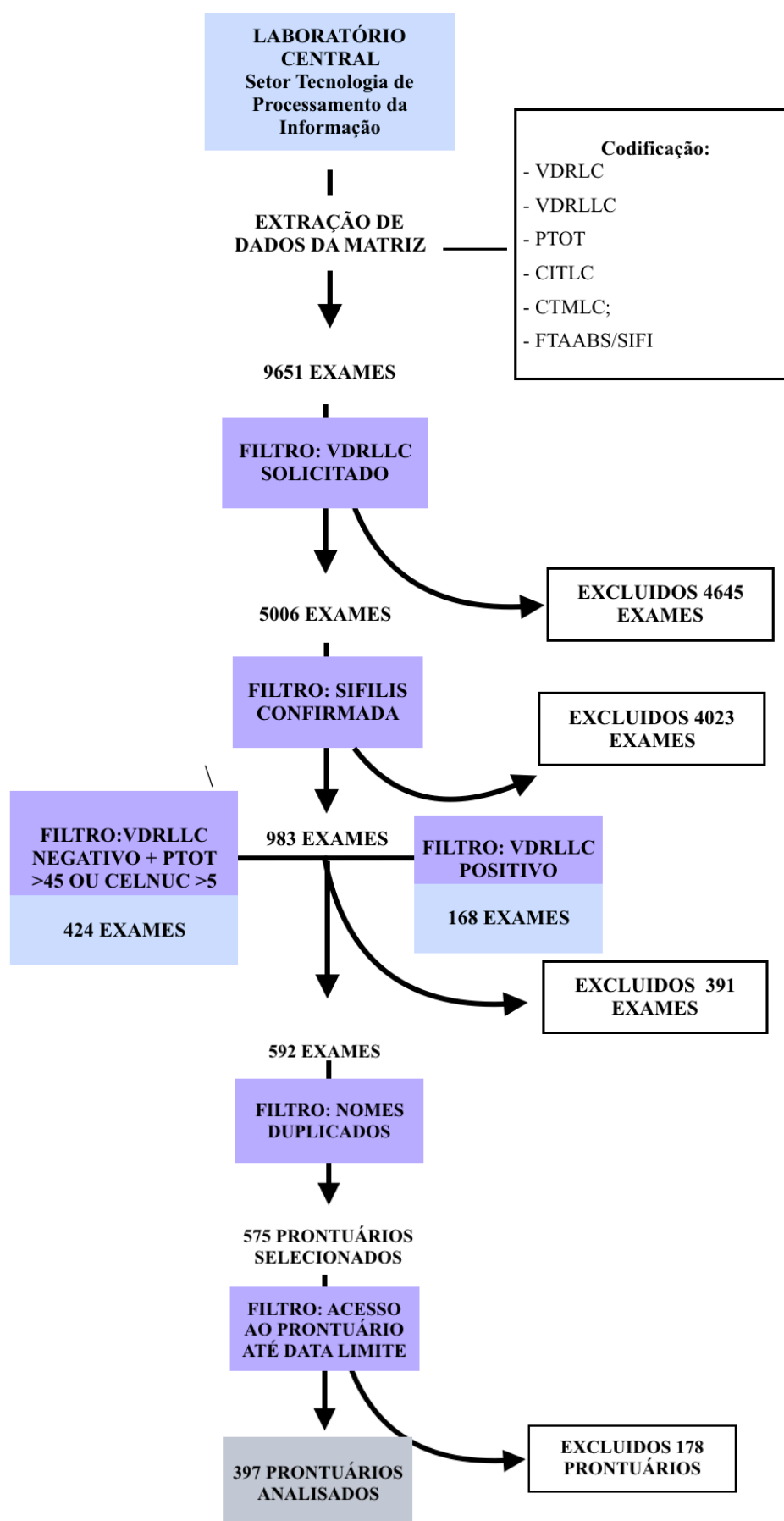
Dos 575 registros solicitados tivemos acesso até o mês de dezembro de 2022, data limite definida para coleta de dados, a 397 prontuários. Assim sendo, 178 registros foram excluídos do estudo. Causas para tamanha perda incluem: perda dos prontuários de papel; dificuldade de localização de prontuários mais antigos no setor; número de prontuários liberados por vez e tempo para disponibilização dos mesmos.

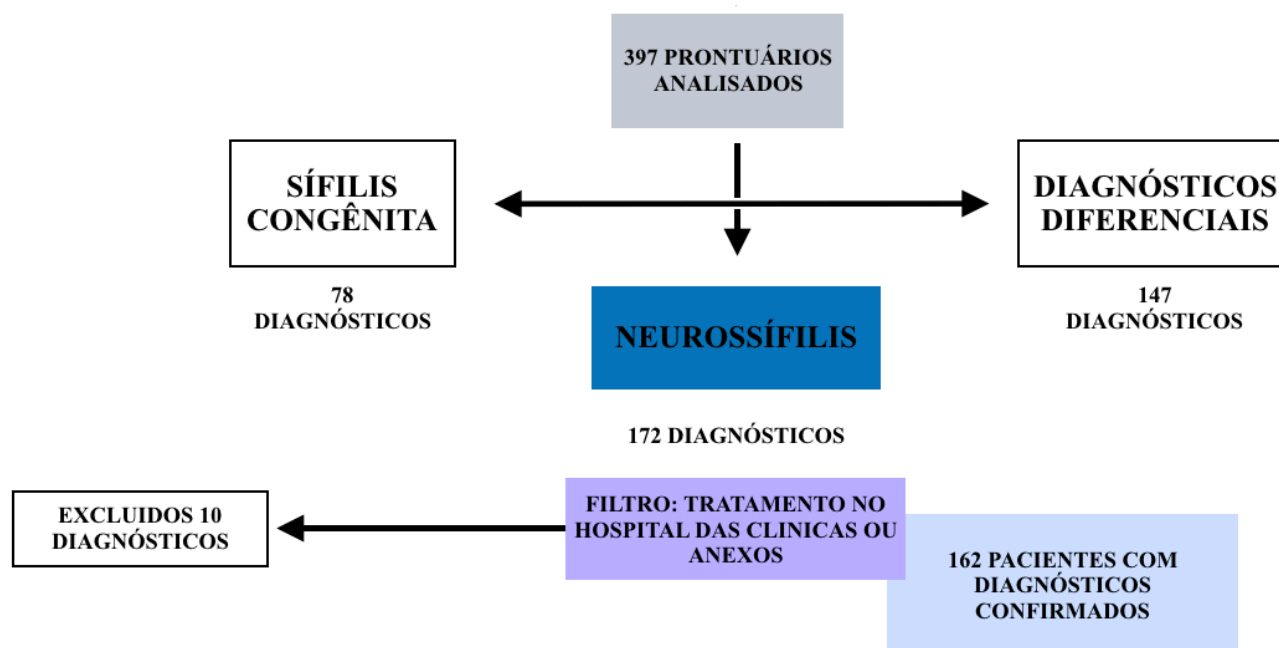
Utilizando os critérios de inclusão e exclusão definidos para o estudo, foram excluídos dos 397 prontuários analisados: 78 (19,6%) pacientes por se tratar de sífilis congênita e não adquirida; 20 (5,0%) pacientes com VDRL-LCR considerado falso positivo (por exemplo - líquido de controle de infecção prévia e contaminação por sangue da amostra, sendo feito outro exame negativo, entre outros); 127 (32,0%) com VDRL-LCR negativo e CELNUC maior ou igual a 5 células /mm³ e/ou PTOT maior ou igual a 45 mg/dL em que outros diagnósticos foram definidos (meningoencefalites bacterianas e virais, neurotoxoplasmose, entre outros); 10 (1,5%) com neurosífilis confirmada cujo diagnóstico e/ou manejo foi realizado fora do HC-UFG - totalizando 235 (59,2%) pacientes excluídos do estudo.

Assim sendo, o estudo foi realizado com amostragem final de 162 pacientes diagnosticados com neurosífilis, que preencheram todos os critérios de inclusão. (FIGURAS 05 E 06).

Neste estudo foi analisada a ocorrência dos dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com sífilis adquirida implicando neurosífilis com alterações líquóricas, não havendo grupo controle. Uma vez que os dados demográficos - como identificação, idade e sexo - bem como os resultados dos exames laboratoriais já eram conhecidos, foram extraídas as seguintes informações dos prontuários: motivo da coleta do líquido; confirmação de neurosífilis; sífilis prévia; co-infecção com HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (IST); propedêutica de imagem; exame neurológico e oftalmológico da admissão; tratamento e controle laboratorial de cura.

FIGURAS 05 E 06 - Fluxogramas da seleção de exames para análise e de definição de amostra





Dos 397 prontuários analisados, 78 foram descartados por se tratarem de suspeita de sífilis congênita. Destes, 12 (15,4%) tiveram confirmação de neurosífilis com tratamento com benzilpenicilina cristalina, os demais foram tratados conforme protocolo institucional de sífilis congênita sem neurosífilis associada, com penicilina procaína. Todos foram encaminhados para seguimento ambulatorial com a infectologia pediátrica.

Entre os 319 remanescentes, 147 foram descartados por não confirmar neurosífilis. Os motivos de coleta de líquido encontrados nestes pacientes em ordem decrescente foram: investigação de falha terapêutica, isto é, VDRL sérico persistentemente aumentado a despeito de tratamento adequado e ausência de sinais de reexposição em 43 (29%); exame de controle de neurosífilis em 29 (20%); alterações neurológicas em paciente HIV positivo em 21 (14%); investigação de quadros demenciais em 13 (9%); investigação de quadros motores em 13 (9%); suspeita de uveíte sífilítica em 11 (7%); não consta em 9 (6%); investigação de vasculites em 4 (3%); outros em 4 (3%).

Entre os 172 prontuários com confirmação de neurosífilis, 10 pacientes foram excluídos da análise por não terem sido tratados dentro do HC-UFMG não sendo possível coletar todos os dados para o estudo.

Dos 162 pacientes definidos como amostra do estudo, temos a seguinte distribuição demográfica: 35 (21,6%) do sexo feminino; 127 (78,4 %) do sexo masculino; mediana de idade de 51 anos [40,25 - 60]. Diferentemente dos pacientes com diagnóstico de neurosífilis excluído, a maior parte dos pacientes da amostra final - 130 (80,2 %) - teve a coleta de líquido indicada por suspeita de uveíte sífilítica. As demais causas em ordem decrescente foram: investigação de quadros demenciais em 11 (6,8%); alterações neurológicas em paciente HIV positivo em 9 (5,6%) ; investigação de quadros motores em 5 (3,2%); investigação de vasculites 2 (1,2%); investigação de falha terapêutica em 2 (1,2%); não consta em 2 (1,2%); outros em 1 (0,6%). Diagnóstico prévio de sífilis foi presente em 29 (18,1%) pacientes, 131 (80,8 %) pacientes tiveram o primodiagnóstico concomitantemente à neurosífilis. Informações referentes à sífilis prévia não constavam em 2 prontuários (TABELA 06).

O diagnóstico de sífilis foi feito pelo teste treponêmico (FTA-ABS / SIFI) e/ou VDRL sérico positivos. Para fins estatísticos, foi considerado apenas o valor do denominador nos testes não treponêmicos. Todos os pacientes apresentavam teste treponêmico positivo; 153 (94,4%) possuíam VDRL sérico disponível no laboratório do HC-UFG, todos com resultado positivo e, destes, a titulação mediana dos resultados de VDRL foi 1:128 [32 - 256].

Todos os pacientes realizaram VDRL-LCR, sendo 110 resultados positivos (67,9%) e 52 (32,1 %) negativos. O valor da titulação mediana do VDRL-LCR foi de 1:2 [0 - 4], considerando-se zero os resultados negativos. A mediana de PTOT foi 60,5 [46 - 80] e de CELNUC foi 6 [2 - 21.25]. Dois pacientes não apresentavam valores de CELNUC pela CTMLC não ter sido solicitada.

Co-infecção com HIV ocorreu em 53 (32,7%) pacientes, sendo que 26 (49,1%) destes tinham diagnóstico prévio da infecção. Assim sendo, mais da metade dos pacientes com co-infecção pelo HIV teve o diagnóstico em conjunto com o quadro de neurosífilis. As demais ISTs se distribuíram da seguinte forma: 1 (0,6%) HTLV (vírus linfotrópico de células T humanas); 7 (4,3%) HBV (vírus da hepatite B) e 7 (4,3%) HCV (vírus da hepatite C). Propedêutica de imagem (Tomografia Computadorizada e/ou Ressonância Magnética) foi

realizada em 65 (40%) pacientes, sendo 47 normais e 18 com alterações diversas entre alterações associadas à idade; tumores; processos inflamatórios e eventos cerebrovasculares.

O exame neurológico foi realizado e registrado em prontuário em 140 (86,4%) pacientes, sendo 32 (22,9%) destes alterados - 18 (56,2%) com alterações motoras; 9 (28,1%) com quadros demenciais e 5 (15,7%) com alterações no exame oftalmológico realizado pela neurologia.

O exame oftalmológico foi realizado em 146 (90,1%) pacientes, sendo que 132 (90,4%) destes apresentaram uveíte sífilítica em alguma de suas formas. Para este estudo, não foi realizada a diferenciação entre uveíte anterior, intermediária, posterior ou pan-uveíte. Foram utilizadas as dados do exame oftalmológico do pior olho, sendo este definido por olho com menor acuidade visual.

Proporção estimada 2011-2021 ajustada pelo VDRL sérico

Neurosífilis confirmada	162
VDRL séricos positivos/ Sífilis estimada	14052
Incidência estimada 2011-2021	1,15%

do pior olho (PIO); VA no pior olho e RCA no pior olho. A lateralidade foi descrita em 110 (67,9%) pacientes, sendo 68 (61,8 %) destes bilateral; AV foi descrita em 109 (67,2%) pacientes, sendo 79 (72,5%) com AV < 20/40; PIO foi descrita em 103 (63,6%) pacientes, sendo a mediana 12 mmHg [10 - 14]; VA foi descrita em 111 (68,5%) pacientes, sendo a mediana 1+ [0 - 2+]; RCA foi descrita em 113 (69,8%) pacientes, sendo a mediana 0 [0 - 1].

Proporção estimada 2011-2021 ajustada pelos prontuários faltosos

Neurosífilis confirmada	224
VDRL séricos positivos/ Sífilis estimada	14339
Incidência estimada 2011-2021	1,56%

O tratamento foi realizado com penicilina G benzatina e/ou ceftriaxona endovenosa. A escolha da droga foi baseada na disponibilidade da penicilina na instituição bem como reação adversa à administração ou alergias à esta, levando ao uso da ceftriaxona. A duração mediana do tratamento foi de 14 [14 - 14] dias. A reação de Jarisch-Herxheimer foi relatada no prontuário em 3 (1,8%) pacientes. Benzilpenicilina benzatina foi feita após termino do tratamento endovenoso em 135 (90%) pacientes.

Com relação ao seguimento laboratorial, apenas 84 (52%) pacientes realizaram VDRL sérico de controle no HC UFMG, tendo 54 (64,3%) destes alcançado cura sorológica,

isto é, redução em duas diluições ou quatro vezes o VDRL sérico. A mediana de tempo em dias para realização do exame de controle no grupo com cura sérica foi 133 [111 - 237] dias. Nos 30 pacientes que não configuraram cura, a mediana de tempo em dias para realização do exame de controle foi 185 [101 - 240] dias. O valor do VDRL sérico de controle foi 16 [8 - 40]. No estudo, 7 pacientes foram considerados com cicatriz sorológica.

TABELA 06 - Análise geral da amostra

	N	Estatística
Sexo feminino (%)	162	35 (21.6)
Sexo masculino (%)	162	127 (78.4)
Idade (mediana em anos)	162	51 [40.25 - 60]
Motivo do LCR: uveíte (%)	162	130 (80.2)
Sífilis prévia	160	29 (18.1)
VDRL sérico diagnóstico	153	128 [32 - 256]
Teste treponêmico	162	162 (100)
VDRL LCR diagnóstico	162	2 [0 - 4]
Proteinorraquia diagnóstico	162	60.5 [46 - 80]
Celularidade no LCR diagnóstico	160	6 [2 - 21.25]
HIV conhecido	53	26 (49.1)
HTLV	162	1 (0.6)
HBV	162	7 (4.3)
HCV	162	7 (4.3)
Penicilina cristalina	162	107 (66)
Ceftriaxona	162	60 (37)
Duração do tratamento	162	14 [14 - 14]
Penicilina Benzatina	150	135 (90)
VDRL sérico controle tit. mediana	84	16 [8 - 40]
Cura sérica	84	54 (64.3)

Cicatriz sorológica	32	7 (21.9)
VDRL LCR controle	58	0 [0 - 2]
Proteinorraquia Controle	58	48 [35.5 - 74.75]
Celularidade LCR controle	58	1 [0 - 3]
Cura LCR	58	49 (84.5)
Déficit neurológico	140	32 (22.9)
Uveíte	146	132 (90.4)
Bilateralidade da uveíte	110	68 (61.8)
AV no pior olho	109	79 (72.5)
PIO no pior olho	103	12 [10 - 14]
VA no pior olho	111	1 [0 - 2]
RCA pior olho	113	0 [0 - 1]

HBV - vírus da hepatite B; HCV - vírus da hepatite C; HIV - vírus da imunodeficiência humana; HTLV - vírus linfotrópico de células T humanas; LCR - Líquido cefalorraquidiano; PIO - pressão intra ocular; PTOT - proteinorraquia; RCA - reação de câmara anterior; VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

Neste estudo, foi considerado apenas o primeiro episódio de neurosífilis de cada paciente. Houve 3 pacientes dentre os estudados com 2 ou mais episódios de neurosífilis durante o período.

Com relação às variáveis de ocorrência, calculamos proporção estimada de neurosífilis dentre os pacientes com sífilis ao longo dos 11 anos de análise, com resultado de 1,12% (TABELA 07 E 08). Vale ressaltar também que ao analisarmos os resultados de VDRL sérico ao longo dos anos vemos uma tendência ao aumento da positividade, de 5,3% em 2011 a 21,4% em 2021, compatível com aumento das notificações vistas no SINAN que corroboram a reemergência da doença [7].

Considerando-se a proporção calculada neste estudo como a prevalência de neurosífilis dentre os pacientes com sífilis, temos valor compatível com a literatura vigente [2-3;8], porém, pode-se questionar subestimação do resultado por termos considerado todos os VDRL séricos positivos como quadros de sífilis, bem como pelos prontuários faltosos.

A taxa de falsos positivos para testes treponêmicos variam entre 1-2% da população (TABELA 02), assim sendo, embora tenhamos considerado sífilis todos os VDRL positivos, considerando-se 2% de falsos positivos, não há grande variação na incidência calculada (TABELA 09).

Analisando-se os 178 prontuários faltosos, temos 22 (12,4%) destes apresentando VDRL-LCR positivo *versus* 156 (87,6%) com resultado negativos (TABELA 03). Considerando-se os prontuários analisados, excluindo-se os de sífilis congênita e os de manejo externo ao HC-UFGM (TABELA 03 E 06), calculamos 86,4% de VPP e 70,9% de VPN (TABELA 11). Considerando-se estes valores, para os prontuários faltosos teríamos: 17 pacientes com VDRL-LCR positivo e neurosífilis confirmada e 45 pacientes com VDRL-LCR negativo e neurosífilis confirmada dentro do grupo faltoso, chegando a uma incidência de 1,56% (TABELA 10).

TABELA 07 - Distribuição dos exames de VDRL sérico por ano

DISTRIBUIÇÃO DOS EXAMES DE VDRL SÉRICO POR ANO			
ANO	TOTAL DE EXAMES SOLICITADOS	EXAMES POSITIVOS (%TOTAL)	TOTAL DE EXAMES POSITIVOS EM QUE TAMBÉM FOI SOLICITADO VDRL-LCR (% TOTAL)
2011	7892	421 (5,3%)	36 (0,46%)
2012	9580	668 (7,2%)	38 (0,40%)
2013	9705	715 (7,4%)	38 (0,39%)
2014	10358	1011 (9,76%)	51 (0,49%)
2015	9913	1260 (12,71%)	75 (0,76%)
2016	11040	1615 (14,62%)	119 (1,08%)
2017	11319	1491 (13,18%)	98 (0,87%)
2018	10844	1754 (16,2%)	119 (1,10%)
2019	10945	2159 (19,7%)	219 (2%)
2020	7347	1262 (17,2%)	73 (1%)
2021	9260	1983 (21,4%)	117 (1,3%)
TOTAL	108203	14339 (13,3%)	983 (0,9%)

TABELA 08 - Proporção estimada de neurosífilis entre os pacientes com sífilis no período estudado

Proporção estimada 2011-2021	
Neurossífilis confirmada	162
VDRL séricos positivos/ Sífilis estimada	14339
Incidência estimada 2011-2021	1,12%

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

TABELA 09 - Proporção estimada de neurossífilis entre os pacientes com sífilis ajustada por falsos positivos de VDRL sérico

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

TABELA 10 - Proporção estimada de neurossífilis entre os pacientes com sífilis ajustada pelos prontuários faltosos

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

Além disso, para este estudo foi definido como neurossífilis apenas pacientes com alterações líquóricas, contudo, conforme citado anteriormente, uveíte sífilítica com acometimento do segmento posterior do olho é considerada neurossífilis em algumas

literaturas a despeito das alterações no LCR e é manejada como tal [3; 10; 36]. A principal indicação para exame do LCR no nosso estudo foi a uveíte sífilítica, mas os pacientes com diagnóstico de uveíte sífilítica e liquor normal não foram abordados neste estudo. Com relação ao poder do teste do VDRL-LCR, considerando-se o padrão ouro a confirmação clínica da doença - isto é, presença de uveíte ou outra sintomatologia suspeita de neurosífilis, tivemos uma sensibilidade de 67,9%; especificidade de 86,4%; VPP 84,6% e valor preditivo negativo (VPN) 70,9%. Os valores de sensibilidade e especificidade estão concordantes com os dados da literatura, bem como a especificidade do exame ser superior à sensibilidade [2; 3; 8] (TABELA 11).

Comparando o valor do VDRL sérico com o valor do VDRL-LCR pelo método de Spearman, tivemos a correlação moderada de 0,4716 com p valor < 0.001 com intervalo de confiança (IC) [95% - 0,331 - 0,592] por Bonett & Wright, indicando que títulos mais altos do VDRL sérico têm associação com a positividade do VDRL-LCR, dado este em conformidade com literatura vigente [2 -3; 8; 14](TABELA 12).

TABELA 11 - Sensibilidade e especificidade do VDRL-LCR

	Neurosífilis Confirmada	Neurosífilis Descartada
VDRL-LCR positivo	110	20
VDRL-LCR negativo	52	127
Total	162	147

Sensibilidade	67,9%
Especificidade	86,4%
Valor Preditivo Positivo	84,6%
Valor Preditivo Negativo	70,9%

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL

-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

TABELA 12 - Correlação VDRL sérico e VDRL-LCR

VDRL sérico <i>versus</i> VDRL-LCR	
Correlação	0,4716
p valor	<0.001
Intervalo de confiança	[IC 95% - 0,331 - 0,592]

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

Como o estudo não possui grupo controle para a amostra geral, foram feitas análises entre grupos delineados dentro desta. Foram realizadas comparações entre pacientes com e sem diagnóstico de HIV e comparações entre os pacientes com uveíte, por este ter sido a principal manifestação de neurosífilis no estudo.

A primeira comparação feita foi entre pacientes com e sem diagnóstico de HIV. Houve associação estatisticamente significativa da infecção pelo HIV, definida por p-valor <0.05, com: 1) sexo masculino; 2) a idade, sendo o grupo HIV positivo composto de pacientes mais jovens 43 [38 - 56] com p-valor de 0,0006; 3) o VDRL sérico, tendo o grupo HIV positivo títulos de VDRL sérico mais elevados ao diagnóstico 256 [128 - 512] com p-valor de 0,0003; 4) a co-infecção com HBV e HCV, sendo estas mais propensas de serem encontradas no grupo HIV positivo com p-valor de 0,0003 e de 0,0436 respectivamente; 5) critérios de cura líquórica com p-valor 0,0419 (TABELA 13).

TABELA 13 - Associação entre pacientes com e sem diagnóstico de HIV

	HIV+		HIV -		
	N	Estatística	N	Estatística	P-valor
Sexo masculino	53	47 (88.7)	109	80 (73.4)	0,0249
Idade	53	43 [38 - 56]	109	54 [44 - 63]	0,0006
Motivo do LCR: uveíte	53	40 (75.5)	109	90 (82.6)	0,2979

Sífilis prévia	52	11 (21.2)	108	18 (16.7)	0,4954
VDRL sérico diagnóstico	49	256 [128 - 512]	104	128 [32 - 256]	0,0003
VDRL LCR diagnóstico	53	2 [1 - 8]	109	2 [0 - 4]	0,1684
Proteinorraquia diagnóstico	53	63 [46 - 83]	109	60 [46 - 79]	0,5204
Celularidade no LCR diagnóstico	52	7.5 [2 - 34.25]	108	5.5 [1.75 - 18]	0,4176
HTLV	53	1 (1.9)	109	0 (0)	0,3272
HBV	53	7 (13.2)	109	0 (0)	0,0003
HCV	53	5 (9.4)	109	2 (1.8)	0,0436
Penicilina cristalina	53	37 (69.8)	109	70 (64.2)	0,4899
Ceftriaxona	53	19 (35.8)	109	41 (37.6)	0,8336
Duração do tratamento	53	14 [14 - 14]	109	14 [14 - 14]	0,7208
Penicilina Benzatina	48	43 (89.6)	102	92 (90.2)	0,8913
VDRL sérico controle	24	24 [8 - 112]	50	16 [8 - 32]	0,4172
Cura sérica	ESQUEMA DE GRADUAÇÃO DAS CÉLULAS NA CÂMARA ANTERIOR GRADAÇÃO CÉLULAS POR CAMPO DE PINCEL LUMINOSO DE 1MMX1MM				0,6082
Cicatriz sorológica	0 13	3 (23.1)	19	4 (21.1)	0,8922
VDRL LCR controle	0.5+/4+		1	1 - 5	0,5622
	1+/4+	0 [0 - 2]	38	0 [0 - 1.75]	
Proteinorraquia Controle	2+/4+ 20	54 [34.25 - 80.25]	18 - 25	47 [37.25 - 58.5]	0,5075
Celularidade no LCR controle	3+/4+ 20	1 [0 - 5.25]	26 - 50	1 [0 - 2]	0,7039
	4+/4+		>50		
Cura LCR	20	14 (70)	38	35 (92.1)	0,0419

Déficit neurológico	44	9 (20.5)	96	23 (24)	0,6629
Uveíte	46	42 (91.3)	100	90 (90)	0,8331
Bila	ESQUEMA DE GRADUAÇÃO DAS CÉLULAS NO VÍTREO				
AV	CÉLULAS POR CAMPO	OPACIDADES		GRADUAÇÃO	
	0 a 1	Claro		0	
PIO no pior olho	32	11 [10 - 14]	71	12 [10 - 14]	0,1395
2 a 20		Poucas opacidades		Traços	
VA no pior olho	31 a 50	Opacidades esparsas		1 [0 - 1]	0,3605
RCA no pior olho	51 a 100	Opacidades moderadas		2+/4+	
	36	0 [0 - 1]	77	0 [0 - 1]	0,7145
	101 a 250	Muitas opacidades		3+/4+	
	> 250	Opacificação densa		4+/4+	

HBV - vírus da hepatite B; HCV - vírus da hepatite C; HIV - vírus da imunodeficiência humana; HTLV - vírus linfotrófico de células T humanas; LCR - Líquido cefalorraquidiano; PIO - pressão intra ocular; PTOT - proteinorraquia; RCA - reação de câmara anterior; VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

Tendo em vista que a maior parte dos pacientes apresentou-se clinicamente com uveíte sifilítica, foram feitas correlações entre os pacientes com uveíte e as variáveis dos exames oftalmológicos.

A AV foi descrita em 109 pacientes com uveíte, sendo analisada acuidade visual normal *versus* alterada ($AV \geq 20/40$ *versus* $AV < 20/40$, respectivamente). Nesta análise, não houve variáveis associadas de forma estatisticamente significativa a AV alterada ou normal (TABELA 14).

TABELA 14 - Associação de variáveis de pacientes com uveíte, com $AV \geq 20/40$ *versus* $AV < 20/40$

	AV descrita	AV < 20/40	AV $\geq$ 20/40	
--	--------------------	----------------------	-----------------------------------	--

	N	Estatística	N	Estatística	N	Estatística	P-valor
Feminino	109	25 (22.9)	79	17 (21.5)	30	8 (26.7)	0,5718
Masculino	109	84 (77.1)	79	62 (78.5)	30	22 (73.3)	0,5718
Idade	109	50 [40 - 59]	79	50 [41 - 61.5]	30	47.5 [38.5 - 55.75]	0,2192
Motivo do LCR: uveíte	109	108 (99.1)	79	78 (98.7)	30	30 (100)	0,4305
Sífilis prévia	108	13 (12)	78	9 (11.5)	30	4 (13.3)	0,7846
VDRL sérico diagnóstico	102	128 [64 - 256]	72	128 [128 - 256]	30	128 [64 - 256]	0,4285
VDRL LCR diagnóstico	109	2 [0 - 8]	79	2 [0 - 8]	30	2 [1 - 4]	0,9862
PTOT diagnóstico	109	59 [46 - 77]	79	59 [46.5 - 76.5]	30	57 [46 - 75.5]	0,76
CELNUC diagnóstico	107	7 [3 - 33.5]	77	8 [3 - 35]	30	4 [2.25 - 12.25]	0,1976
HIV	109	35 (32.1)	79	25 (31.6)	30	10 (33.3)	0,8609
HIV conhecido	35	13 (37.1)	26	9 (34.6)	9	4 (44.4)	0,6202
HTLV	109	1 (0.9)	79	0 (0)	30	1 (3.3)	0.1376
HBV	109	4 (3.7)	79	3 (3.8)	30	1 (3.3)	0,9666
HCV	109	3 (2.8)	79	2 (2.5)	30	1 (3.3)	0,8063
Penicilina Cristalina	109	70 (64.2)	79	48 (60.8)	30	22 (73.3)	0,2309
Ceftriaxona	109	41 (37.6)	79	32 (40.5)	30	9 (30)	0,3237

Duração do tratamento	109	14 [14 - 14]	79	14 [14 - 15]	30	14 [14 - 14]	0,0762
Penicilina Benzatina	109	106 (97.2)	79	76 (96.2)	30	30 (100)	0.1883
VDRL sérico controle	54	32 [8 - 64]	38	32 [16 - 112]	16	16 [7 - 32]	0,1083
Cura sérica	54	38 (70.4)	38	25 (65.8)	16	13 (81.2)	0,2793
Cicatriz sorológica	17	3 (17.6)	14	2 (14.3)	3	1 (33.3)	0,5279
VDRL LCR controle	35	0 [0 - 0]	23	0 [0 - 0.5]	12	0 [0 - 0]	0,2732
PTOT Controle	35	47 [36 - 54.5]	23	46 [31.5 - 56]	12	48 [40.25 - 54]	0,6141
CELNUC controle	35	1 [0 - 2]	23	1 [0 - 2]	12	1 [0 - 2.25]	0,8265
Cura LCR	35	34 (97.1)	23	22 (95.7)	12	12 (100)	0.3286
Déficit neurológico	92	5 (5.4)	66	4 (6.1)	26	1 (3.8)	0,7445
Uveíte bilateral	109	68 (62.4)	79	53 (67.1)	30	15 (50)	0,11
PIO pior olho	103	12 [10 - 14]	74	12 [10 - 14]	29	12 [10 - 14]	0,1483
VA pior olho	109	1 [0 - 2]	79	1 [0 - 2]	30	0.5 [0 - 1]	0,2555
RCA pior olho	109	0 [0 - 1]	79	0 [0 - 1]	30	0 [0 - 0.88]	0,1796

HBV - vírus da hepatite B; HCV - vírus da hepatite C; HIV - vírus da imunodeficiência humana; HTLV - vírus linfotrófico de células T humanas; LCR - Líquido cefalorraquidiano; PIO - pressão intra ocular; PTOT - proteinorraquia; RCA - reação de câmara anterior; VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

A reação de câmara anterior - RCA - é definida pela quantidade de células no humor aquoso, sendo uma medida de quantificação da inflamação da câmara anterior. Os valores atribuídos foram definidos pelo grupo *Standardization of uveitis nomenclature* (SUN) [39-40] (TABELA 15). Já a VA avalia a quantidade de células no vítreo anterior, sendo uma medida de quantificação da inflamação vítrea (TABELA 16). Esta, por sua vez, reflete muitas vezes o grau de inflamação da porção intermediária e posterior do trato uveal [10; 39; 41]. O corpo vítreo ocupa um volume bem maior que o humor aquoso e pode apresentar alterações pontuais/localizadas, sendo sua avaliação mais difícil [36; 39]. Neste estudo não analisamos a classificação anatômica das uveítes, visto que esta não estava discriminada no diagnóstico prontuário. Assim sendo, faria necessária classificá-las de acordo com dados do exame oftalmológico. Uma vez que a análise mais específica das manifestações do segmento posterior apresentavam divergências descritivas, houve dificuldade em extração de dados confiáveis para classificação.

TABELA 15 - Esquema da graduação das células na câmara anterior (Adaptado de Conselho Brasileiro de Oftalmologia [39] e Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; [40])

TABELA 16 - Esquema da graduação das células no vítreo (Adaptado de Conselho Brasileiro de Oftalmologia [39] e Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; [40])

Por fim, na comparação, dentre indivíduos com uveíte, entre aqueles com e sem reação inflamatória no vítreo anterior - VA > 1+ de células, considerado positivo *versus* VA ≤ 1+ célula, considerado negativo. Houve associação estatisticamente estatística, definida por p-

valor <0.05 entre VDRL-LCR e células no VA ao diagnóstico, tendo o grupo com celularidade significativa no VA apresentado valores mais elevados de VDRL-LCR 4 [2 - 8] com p-valor 0,0046 e também na pleocitose ao diagnóstico, com valores mais elevados de CELNUC 13 [5.5 - 41.5] com p-valor de 0,008. Não houve associação estatística entre a celularidade no VA e PTOT ao diagnóstico (TABELA 17; FIGURA 07, 08 e 09).

TABELA 17 - Associação de variáveis de pacientes com uveíte, com celularidade em vítreo anterior > 1+ de células *versus* celularidade em vítreo anterior ≤ 1+ de células

	VA descrita		VA >1		VA ≤ 1		P-valor
	N	Estatística	N	Estatística	N	Estatística	
Feminino	109	25 (22.9)	35	6 (17.1)	74	19 (25.7)	0,3374

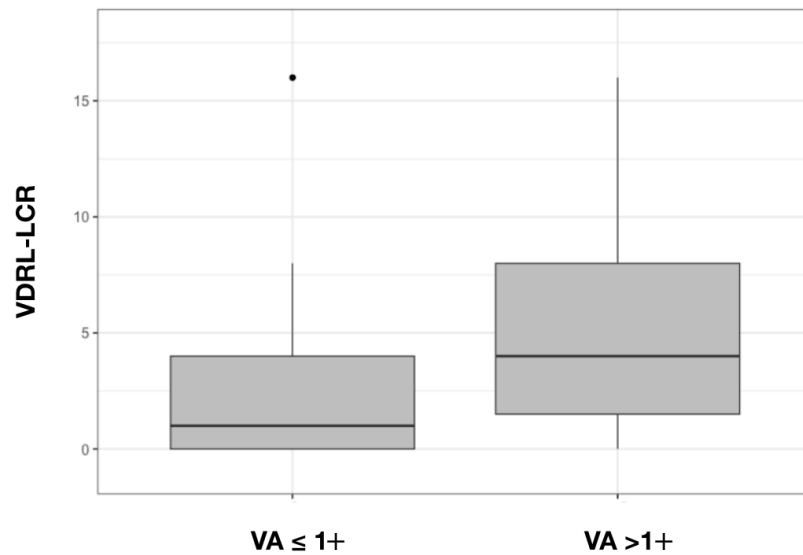
Masculino	109	84 (77.1)	35	29 (82.9)	74	55 (74.3)	0,3374
Idade	109	50 [40 - 59]	35	47 [41 - 58]	74	51 [40 - 59.75]	0,5373
Motivo do LCR: uveíte	109	108 (99.1)	35	34 (97.1)	74	74 (100)	0.1606
Sífilis prévia	108	13 (12)	35	2 (5.7)	73	11 (15.1)	0,1737
VDRL sérico diagnóstico	102	128 [64 - 256]	33	256 [128 - 256]	69	128 [64 - 256]	0,0578
VDRL LCR diagnóstico	109	2 [0 - 8]	35	4 [2 - 8]	74	2 [0 - 4]	0,0046
PTOT diagnóstico	109	59 [46 - 77]	35	63 [45.5 - 72]	74	58 [46 - 77]	0,7901
CELNUC diagnóstico	107	7 [3 - 33.5]	35	13 [5.5 - 41.5]	72	5 [2 - 22.5]	0,008
HIV	109	35 (32.1)	35	13 (37.1)	74	22 (29.7)	0,4478
HIV conhecido	35	13 (37.1)	12	3 (25)	23	10 (43.5)	0,3149
HTLV	109	1 (0.9)	35	0 (0)	74	1 (1.4)	0.3394
HBV	109	4 (3.7)	35	2 (5.7)	74	2 (2.7)	0,4818
HCV	109	3 (2.8)	35	1 (2.9)	74	2 (2.7)	0,9321
Penicilina Cristalina	109	70 (64.2)	35	23 (65.7)	74	47 (63.5)	0,8322
Ceftriaxona	109	41 (37.6)	35	13 (37.1)	74	28 (37.8)	0,9503

Duração do tratamento	109	14 [14 - 14]	35	14 [14 - 15]	74	14 [14 - 14]	0,4013
Penicilina Benzatina	109	106 (97.2)	35	33 (94.3)	74	73 (98.6)	0,2721
VDRL sérico controle	54	32 [8 - 64]	15	32 [8 - 64]	39	16 [12 - 32]	0,5113
Cura sérica	54	38 (70.4)	15	11 (73.3)	39	27 (69.2)	0,7929
Cicatriz sorológica	17	3 (17.6)	5	1 (20)	12	2 (16.7)	0,8676
VDRL LCR controle	35	0 [0 - 0]	10	0 [0 - 0]	25	0 [0 - 0]	0,9791
PTOT Controle	35	47 [36 - 54.5]	10	48 [39 - 52]	25	46 [34 - 55]	1
CELNUC controle	35	1 [0 - 2]	10	1.5 [0.25 - 2]	25	1 [0 - 2]	0,3571
Cura LCR	35	34 (97.1)	10	10 (100)	25	24 (96)	0.3571
Déficit neurológico	92	5 (5.4)	29	2 (6.9)	63	3 (4.8)	0,6838
Uveíte bilateral	109	68 (62.4)	35	23 (65.7)	74	45 (60.8)	0,6331
AV pior olho	109	79 (72.5)	35	28 (80)	74	51 (68.9)	0,2364
PIO pior olho	103	12 [10 - 14]	34	11.5 [10 - 12]	69	12 [10 - 14]	0,0972
RCA pior olho	109	0 [0 - 1]	35	1 [0 - 1.5]	74	0 [0 - 0.5]	0.1606

HBV - vírus da hepatite B; HCV - vírus da hepatite C; HIV - vírus da imunodeficiência humana; HTLV - vírus linfotrófico de células T humanas; LCR - Líquido cefalorraquidiano; PIO - pressão intra ocular; PTOT -

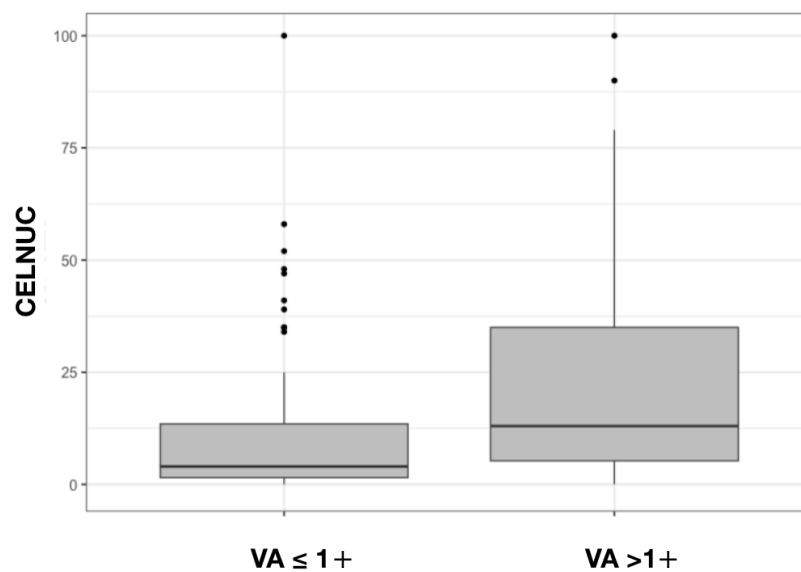
proteíno-rraquia; RCA - reação de câmara anterior; VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

FIGURA 07 - Comparação entre VDRL-LCR e celularidade em vítreo anterior



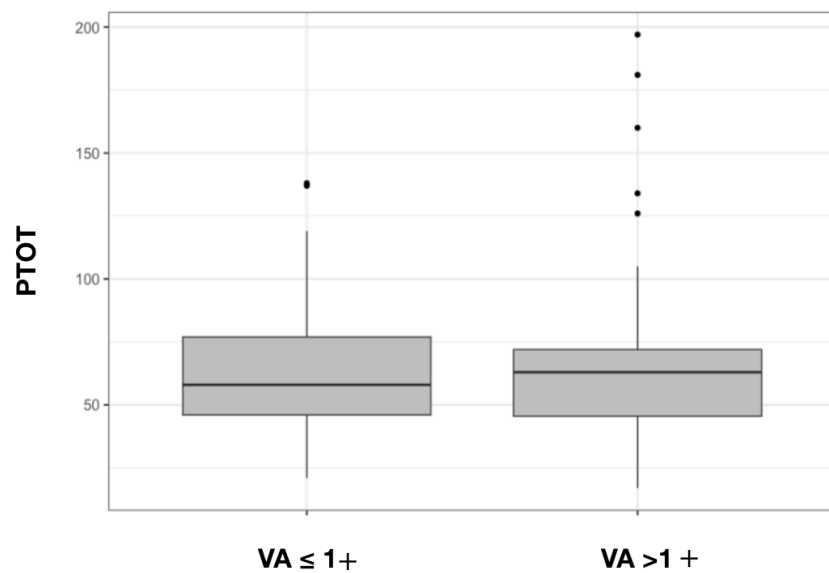
VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

FIGURA 08 - Comparação entre celularidade no LCR e celularidade no vítreo anterior



VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

FIGURA 09 - Comparação entre proteinorraquia e celularidade no vítreo anterior



VA - celularidade no vítreo anterior; VDRL - Venereal Disease Research Laboratory; VDRL-LCR - VDRL no líquido cefalorraquidiano

5 DISCUSSÃO

A sífilis é uma doença reemergente e, conforme já descrito, embora seja curável com tratamento adequado, se não tratada, pode evoluir com estágios com lesões tecidas graves e

morbimortalidade. Neste estudo, foi possível evidenciar uma tendência ao aumento percentual de positividade VDRL sérico ao longo do período analisado, em concordância com os dados do SINAN. Com relação à descrição geral da amostra, houve predomínio de diagnósticos de neurosífilis no sexo masculino - 127 (78,4 %) - com mediana de idade de 51 anos [40,25 - 60], sendo que a sífilis foi primodiagnóstico em 102 destes (80,3%). No dados obtidos no SINAN, não há a distinção de acordo com a clínica em cada estágio a doença, conforme anteriormente citado. Contudo, analisando o mesmo período estudado com os dados de notificação do município de Belo Horizonte, houve predomínio de diagnósticos de sífilis em pacientes declarados do sexo masculino 19221 (73,5%), compatível com os dados do estudo, todavia, a mediana de idade apresentou-se mais alta que os dados do SINAN com quase 79% dos pacientes com idade inferior a 40 anos [7].

Diferentemente dos pacientes com diagnóstico de neurosífilis excluído, em que as principais indicações de coleta de LCR foram, respectivamente, falha terapêutica 43 (29%) e exame de controle de neurosífilis em 29 (20%), a maior parte dos pacientes com neurosífilis confirmada - 130 (80,2 %) - teve LCR coletado por suspeita de uveíte sífilítica, sendo esta a principal manifestação clínica do estudo. Tais dados corroboram a recomendação da inclusão de rastreio de sífilis na investigação dos quadros inflamatórios oculares, bem como a indicação da punção lombar se suspeita de uveíte sífilítica [3-4; 8; 10; 39-41].

Todos os pacientes do estudo apresentaram testes treponêmicos séricos positivos em consonância com a alta sensibilidade e especificidade destes, assim como todos os pacientes que tinham VDRL sérico disponível no laboratório do HC-UFMG também apresentaram resultado positivo (TABELA 02).

Com relação ao exame do líquido, a maioria dos pacientes do estudo apresentou VDRL-LCR positivo - 110 (67,9%) - com a mediana de 2 [0 - 4]. Calculando-se o poder do teste, encontramos sensibilidade (67,9%) e especificidade (86,4%) concordantes a literatura, bem como a comparação do VDRL sérico do estudo com o valor do VDRL-LCR pelo método de Spearman ter indicado que títulos mais altos do VDRL sérico têm associação com a positividade do VDRL-LCR [2 -3; 8; 14](TABELA 12). Há limitação neste cálculo,

tendo em vista que o padrão-ouro para diagnóstico do estudo foi confirmação clínica, isto é, impressão diagnóstica do especialista.

Neste estudo, calculamos proporção estimada de neurosífilis dentre os pacientes com sífilis ao longo dos 11 anos de análise com resultado variando de 1,12% a 1,56% de acordo com os ajustes feitos pelos falsos positivos do VDRL sérico bem como pelos prontuários faltosos associados ao poder do teste encontrado em nosso estudo. Considerando-se este valor uma estimativa da prevalência de neurosífilis nos pacientes com sífilis, encontramos valor compatível com a literatura. Esta, embora escassa, tem prevalência anual variando de 0,8% a 2,5% de acordo com dados do CDC [3; 8]. Tal achado corrobora o fato que neurosífilis é uma complicação comum da sífilis. Vale relembrar, que este estudo abordou apenas pacientes com neurosífilis com alterações líquóricas, assim sendo, pacientes com diagnóstico de uveíte sífilítica e liquor normal não foram abordados, sendo que estes também são considerados neurosífilis conforme acometimento do segmento posterior [3; 10; 36].

Não houve divergência da literatura com relação ao tratamento instituído aos pacientes no estudo, sendo a escolha da droga bem como modificação do esquema de acordo com a disponibilidade da penicilina na instituição bem como reação adversa à administração ou alergias à esta. Benzilpenicilina benzatina foi feita após termino do tratamento endovenoso em 135 (90%) pacientes, de acordo com o manual do CDC. Pelo fato de os regimes de tratamento de neurosífilis são de duração inferior aos de sífilis tardia, sendo plausível associar essa por até 3 semanas seguidas após término do tratamento [3].

Apenas 84 (52%) dos pacientes alcançaram cura sérica, ocorrendo 48% de absenteísmo no seguimento laboratorial. Considerando os pacientes que alcançaram a cura e os que não alcançaram não foi possível justificar apenas pelo intervalo para realização dos exames de controle, tendo o grupo com cura apresentado mediana de tempo menor que o sem cura com quartis semelhantes - 133 [111 - 237] dias *versus* 185 [101 - 240] dias. Além disso, todos os exames institucionais de VDRL sérico dos pacientes dentro do período do estudo foram analisados. Considerando o tempo para redução dos títulos de VDRL sérico, podendo ocorrer de 6 a 12 meses do tratamento para sífilis recente, enquanto para sífilis tardia pode demorar até 24 meses para redução, os pacientes dos últimos 2 anos do estudo não foram

analisados com relação aos critérios de cura sérica, tendo em vista haver a possibilidade de VDRL séricos sequenciais ainda não realizados que comprovassem cura [3;4]. Nestes anos, tivemos um total de 33 pacientes com primo-diagnóstico de neurosífilis, destes 16 realizaram exame de controle com 12 comprovações de cura de sífilis. Visto a possibilidade de até 2 anos para cura sorológica, seria possível encontrar cura em exames sequenciais tanto nos 4 que não confirmaram, bem como nos 17 remanescentes que não realizaram exames de controle na instituição. A análise do prontuário não englobou possíveis causas de falha e não realização de exames, tal como re-exposição.

Co-infecção com HIV ocorreu em 53 (32,7%) pacientes, com 27 (50,9%) destes apresentando primo-diagnóstico em conjunto com o quadro de neurosífilis. A associação da infecção pelo HIV com a sífilis é bem estabelecida, os dados demográficos são compatíveis com a infecção pelo HIV, bem como o fato de, por serem ISTs, terem maior propensão a também apresentar HBV e HCV [8; 11-15]. O VDRL sérico mais elevado nos pacientes HIV positivos pode ser justificado pelo provável status imune destes pacientes [8; 11-15]. Não houve diferença entre apresentação clínica; tratamento; líquido do diagnóstico bem como líquido de controle. Embora tenha ocorrido diferença entre a cura no líquido entre pacientes HIV positivos e HIV negativos, não houve variável específica associada, apenas no somatório destas. Nota-se que, mesmo sem significância estatística, as medianas e quartis de VDRL-LCR controle; PTOT controle e CELNUC controle tendem a ser mais elevadas no grupo HIV positivo. Este dado é compatível com a literatura, pois o paciente HIV positivo pode ter mais dificuldade de clareamento do LCR por mecanismo imunomediado, bem como apresentar alterações do LCR pela própria doença de base - como pleocitose - sendo difícil a diferenciação com alterações pela neurosífilis [8; 11-15]. Com relação ao HIV, também vale ressaltar que não houve associação estatisticamente significativa entre os quadros de uveíte nos dois grupos, não havendo variável do exame oftalmológico no estudo com esta associação. Assim sendo, embora com VDRL-LCR mais elevado, não houve impacto na apresentação clínica destes pacientes. Desfecho clínico não foi avaliado neste estudo, assim sendo, não foi possível comparar se houve diferença entre o desfecho neurológico e oftalmológico nos dois grupos.

Uveíte sífilítica foi a apresentação clínica mais comum do nosso estudo - presente em 132 (81,4%) da amostra total - e por tal motivo, foram feitas correlações entre os pacientes com uveíte e as variáveis dos exames oftalmológicos. Consideramos apenas o pior olho para análise estatística, sendo este definido por olho com pior acuidade visual (AV) ou com maior celularidade no vítreo anterior (VA) nos casos em que não houve diferença na acuidade visual. Na análise da AV, não houve variáveis associadas de forma estatisticamente significativa a AV alterada ou normal. Novamente, não foi avaliado desfecho clínico, não sendo possível avaliar se houve alteração de desfecho de AV em associação a alguma variável.

Comparando-se a celularidade no vítreo anterior (VA) dentre indivíduos com uveíte, considerado positivo $VA > 1+$ *versus* $VA \leq 1+$ célula, considerado negativo. Houve associação estatisticamente estatística, entre VDRL-LCR e pleocitose ao diagnóstico, conforme descrito anteriormente.

Considerando ser a retina parte do SNC [36], é plausível que o acometimento inflamatório mais significativo do segmento posterior do olho na sífilis (coroide, retina e nervo óptico), que leva mais frequentemente a infiltração inflamatória na cavidade vítrea, associe-se às alterações líquóricas pela contiguidade/proximidade dessas estruturas [10; 36;39-41]. Além disso, este achado reforça a consideração de uveítes que acometem o segmento posterior do olho (intermediária, posterior e panuveíte), que comumente apresentam $VA > 1+$ células serem considerados neurosífilis [10; 36;39-41].

Contudo, como não analisamos também pacientes com uveíte sífilítica mas sem alterações no LCR, não foi possível comprovar a associação. Assim sendo, essa associação ainda necessita de melhor avaliação para subsequente comprovação. Neste estudo, não foram analisados classificação anatômica das uveítes, classificação do estágio da sífilis e desfecho clínico da neurosífilis. Também não houve inclusão de grupo controle sem uveíte sífilítica ou sem alterações líquóricas, visto que o maior N do estudo foi de pacientes com manifestações oculares da sífilis. Além disso, tendo em vista a variedade de descrições de fundoscopia - que avalia o compartimento do segmento posterior do olho - e a dificuldade em se extraí-las retrospectivamente de forma confiável dos prontuários, não foi realizada análise das manifestações mais específicas do segmento posterior.

Teria sido interessante avaliar os casos de neurosífilis, dentro de um contexto mais amplo de todos os casos de sífilis adquirida. Entretanto, o HC-UFMG não dispõe de sistema informatizado com as notificações do SINAN feitas, tornando impossível a localização de todas as sífilis adquiridas notificadas. Além disso, conforme descrito anteriormente, a ficha de notificação do SINAN não especifica neurosífilis tampouco sífilis ocular. A comissão de infecção hospitalar do HC-UFMG não registra no setor dados sobre liberação de penicilina cristalina ou quaisquer outros antimicrobianos, sendo as liberações feitas individualmente em formulário do sistema de prescrição da unidade, sem possibilidade de filtro por diagnóstico.

Assim sendo, nossa seleção da amostra para análise de prontuário baseou-se em pacientes com resultados líquóricos alterados. No tempo de coleta previsto deste estudo, considerando -se a dificuldade de acesso aos prontuários, tornou-se inviável analisar todos os 983 prontuários de pacientes com sífilis confirmada, sendo solicitados apenas os com alterações laboratoriais sugestivas de neurosífilis. Assim, não analisamos prontuários de pacientes com neurosífilis e líquido normal, que poderiam constituir um grupo para comparação (FIGURA 05). Foi também solicitada no setor de internação do Hospital São Geraldo / HC-UFMG o histórico de internações por diagnóstico ao longo do período estudo a fim de otimizar o acesso aos prontuários de interesse; contudo, tais dados não nos foram disponibilizados em tempo hábil.

Somando-se à falta de grupo controle, temos de limitação do nosso estudo a coleta de dados. Por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em coleta de dados de prontuário, houve perda de pacientes (178 já descritos anteriormente) pela dificuldade de acesso já descrita; dificuldade em se obter todos os dados propostos por perda de volumes ou páginas; dificuldade em interpretação de algumas grafias propostas; pluralidade de registros com anotações às vezes subjetivas de exame clínico. Tudo isso nos faz ter cautela na interpretação dos resultados, mas não invalida alguns dos nossos achados.

6 CONCLUSÃO

Foi evidenciada uma reemergência de sífilis com o aumento expressivo das taxas de positividade dos testes de VDRL sérico ao longo dos anos, bem como delineado um perfil epidemiológico dos pacientes com neurosífilis e alterações do LCR, sendo os indivíduos majoritariamente homens; com mediana de idade de 51 anos; sem diagnóstico prévio de sífilis, evidenciando o subdiagnóstico em fases mais precoces; com uveíte sífilítica a clínica de apresentação mais comum, corroborando a necessidade do rastreio de ISTs nos quadros inflamatórios oculares.

A associação com HIV também foi evidenciada em nosso estudo, com primodiagnóstico da infecção em mais da metade dos pacientes acometidos por esta IST, bem como a associação entre as variáveis do LCR ao diagnóstico.

O estudo também atendeu aos seus objetivos específicos:

(1) Foi estimada a proporção de neurosífilis com alterações do LCR entre os pacientes com sífilis na instituição no período estudado, com valor entre 1,12% - 1,56%. Tal achado corrobora que neurosífilis é complicação comum da sífilis, o que dificulta estudos com amostragem maior.

(2) O poder dos testes laboratoriais no LCR calculados no nosso estudo na instituição encontram-se de acordo com a literatura, evidenciando a alta especificidade do VDRL-LCR. Foi possível também reforçar a consideração de a uveíte que acomete o segmento posterior do olho (intermediária, posterior e panuveíte) e que geralmente têm celularidade vítrea $> 1+$, ser considerada neurosífilis pela associação entre VDRL-LCR, pleocitose e VA encontrada no estudo.

(3) Os protocolos de tratamento estabelecidos na instituição estão afins com a literatura vigente, contudo, há uma perda importante no segmento ambulatorial destes pacientes, sendo necessária investigação dos motivos para tal.

(4) Estabelecemos de banco de dados robusto, com possibilidade de comprovação das hipóteses geradas neste estudo, bem como, gerar estudos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schaudinn F. R. HE. Vorlaufiger bericht uber das vorkommen von spirochaeten in syphilitischen krakheitsproducten und bei papillomen. Arbeiten aus dem K gesundheitsamte. 1905;: p. 22-527.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). In Biblioteca Virtual em Saúde; 2022; Brasília/DF: Editora MS. p. 36-105.
3. WORKOWSKI KA, BOLAN GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2015; 64(33): p. 924.
4. Clark E. G. DN. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. Med Clin North Am. 1964; 48(3): p. 613-623.
5. Rockwell D. H. YAR,MMBJ. The Tuskegee Study of Untreated Syphilis. The 30th Year of Observation. 1964; 114(6): p. 792-798.
6. Ministério da Saúde. gov.br. [Online].; 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/notificacao-compulsoria/lista-nacional-de-notificacao-compulsoria-de-doencas-agrivos-e-eventos-de-saude-publica>.
7. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Minisério da Saúde. [Online].; 2021. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisadquiridamg.def>.
8. MAS FCM. Neurosyphilis. Neuroinfectious Disease. 2021;: p. 1018-1039.
9. Musher D. HKK,SPF,MPA(MH. Early syphilis. Sexually Transmitted Diseases. 1999;: p. 479.
10. Furtado J. M. SM,VSD,OGF,TM,NH,SJR. Ocular syphilis. Survey of Ophthalmology. 2021.
11. Salado-Rasmussen K WMCSea. Syphilitic hepatitis and neurosyphilis: an observational study of Danish HIV-infected individuals during a 13-year period. Sex Transm Infect. 2019; 95(6): p. 416-418.
12. de Voux A. KS,TEA. Reported cases of neurosyphilis among early syphilis cases—United States, 2009 to 2015. Sex Transm Dis. 2018; 45(1): p. 39-41.
13. Dombrowski J. C. PR,MCM,ea. Prevalence estimates of complicated syphilis. Sex Transm Dis. 2015; 42(12): p. 702-704.
14. Lukehart S. A. HEW3,BZSA,ea. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med. 1988; 109: p. 855.
15. Rolfs R. T. JMR,HEF,ea. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. 1997; 337(5): p. 307-314.
16. Marra C SSTLea. Enhanced molecular typing of treponema pallidum: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. J Infect Dis. 2010; 202(9): p. 1380-1388.

17. Berry C. D. HTM,CAC,LSA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316(25): p. 1587-1589.
18. Mohr J. A GWJRea. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA*. 1976; 236(19): p. 2208-2209.
19. Tuddenham S. GKG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis*. 2018; 45(3): p. 147-151.
20. Tuddenham S. KSS,GKG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(1): p. S21-S42.
21. Park I. U. TA,PL,FY. Sensitivity and specificity of treponemal-specific tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(1): p. S13-S20.
22. Harding A. S. GKG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2012; 39(4): p. 291-297.
23. Gratz B. PD,HAL. Evaluation of diagnostic serological results in cases of suspected primary syphilis infection. *Sex Transm Dis*. 2014; 41(5): p. 285-289.
24. Nandwani R. EDT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS*. 1995; 6(4): p. 241-248.
25. Larsen S. A. HEA,PDE,ea. Specificity, sensitivity, and reproducibility among the fluorescent treponemal antibody-absorption test, the microhemagglutination assay for *Treponema pallidum* antibodies, and the hemagglutination treponemal test for syphilis. *J Clin Microbiol*. 1981; 14(4): p. 441-445.
26. Park I. U. FYF,CJM,ea. Performance of treponemal tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(6): p. 913-918.
27. Wöhrl S. GA. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86(4): p. 335-339.
28. Davis L. E. SJW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol*. 1989; 25(1): p. 50-55.
29. Marra C. M. MCL,CAC,ea. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2007;(7): p. 37.
30. H. KR. The introduction of penicillin for the treatment of syphilis. *Sex Transm Dis*. 1981; 8: p. 260.
31. Rein M. F. Biopharmacology of syphilotherapy. *J Am Vener Dis Assoc*. 1976; 3: p. 109.
32. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2017.
33. Fieller EC, Hartley HO, Pearson ES. Tests for rank correlation coefficients. I. *Biometrika* 1957;44:470-481.
34. Lancaster HO. The combination of probabilities: an application of orthonormal functions. *Australian Journal of Statistics* 1961;3:20-33.

35. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist* 1947;18:50-60.
36. Purves, D., et al. (2018) *Neuroscience*. 6th Edition, Sinauer Associates, New York.
37. Liu LL, Lin LR, Tong ML, et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2014; 59:384.
38. Bonett, D. G., & Wright, T. A. (2000). Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations. *Psychometrika*, 65(1), 23–28.
39. Conselho Brasileiro de Oftalmologia - Série Oftalmologia Brasileira - Uveítes - 4º Edição, 2016 Ed. Cultura Médica.
40. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117; PMCID: PMC8935739.
41. Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, Vasconcelos-Santos DV, Nogueira N, de Pinho Queiroz R, Brandão LP, Bastos T, Martinelli R, Santana RC, Muccioli C, Belfort R Jr, Smith JR. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12071. doi: 10.1038/s41598-018-30559-7. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Oct 23;8(1):15902. PMID: 30104765; PMCID: PMC6089995.
42. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, Grusing S, Korthuis PT. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2214-2230. doi: 10.1001/jama.2019.2591. PMID: 31184746.

ANEXOS

Anexo 01 - Ficha de notificação de Sífilis Adquirida

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO SÍFILIS ADQUIRIDA		Nº
CASO SUSPEITO DE SÍFILIS ADQUIRIDA: indivíduo com evidência clínica de sífilis e/ou sorologia não treponêmica reagente. CASO CONFIRMADO DE SÍFILIS ADQUIRIDA: indivíduo com sorologia treponêmica reagente.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	SÍFILIS ADQUIRIDA		3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (CID10) A53.9	Código (IBGE)
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS		
	16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP	
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)	
	31 Ocupação			
Dados clínicos e epidemiológicos	32 Antecedente de sífilis		33 Se sim, o tratamento foi realizado?	
	34 Comportamento Sexual		35 Teste não treponêmico	
Dados clínicos e laboratoriais	36 Título		37 Data	
	38 Teste treponêmico		39 Classificação Clínica	
	40 Esquema de tratamento realizado		41 Data do início do tratamento	
Conclusão	42 Classificação Final do caso			

Anexo 02 - Classificação anatômica das uveítes (Adaptado de Conselho Brasileiro de Oftalmologia [39] e Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; [40])

CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA DAS UVEÍTES		
TIPO	SITIO PRIMÁRIO	INCLUI
UVEÍTE ANTERIOR	CÂMARA ANTERIOR	Irite Iridociclite Ciclite anterior
UVEÍTE INTERMEDIÁRIA	VÍTREO	<i>Pars planite</i> Ciclite posterior Hialite
UVEÍTE POSTERIOR	RETINA OU COROIDE	Coroidite focal, multifocal ou difusa Coriorretinite Retinocoroidite Retinite Neurorretinite
PAN-UVEÍTE	CÂMARA ANTERIOR, VÍTREO, RETINA OU COROIDE	

Anexo 03 - Esquematização do bulbo ocular (Adaptado de Purves, D., et al. [36])

