ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Dilemas no diagnóstico e tratamento da neurossífilis: sete questões, sete discussões

Uncertainties in the diagnosis and treatment of neurosyphilis: seven questions, seven discussions

/ C. Silva / S. Peres / D. Alfaiate
/ D. Fernandes / I. Aldir / K. Mansinho

Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Correspondência:

Cláudia Silva

Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE
Rua da Junqueira, nº 126
1349-019 Lisboa

Telefone: 210432362
Fax: 210432365
e-mail: claudinhamfs@hotmail.com

/ Resumo

A neurossífilis continua a constituir um enorme desafio para o clínico. Aspectos pertinentes continuam a ser alvo de discussão, tal como a invasão do sistema nervoso central (SNC) pelo *Treponema pallidum*, a interpretação dos testes serológicos, as indicações para punção lombar, os critérios de diagnóstico e o papel de métodos não convencionais no mesmo, o tratamento e os critérios de cura. Em paralelo, a pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) levantou novas questões relacionadas com a evolução da doença treponémica nestes doentes, particularmente na sua forma neurológica.

A sífilis classifica-se como precoce nos dois primeiros anos da infecção e tardia a partir deste período. A invasão do SNC pelo *Treponema pallidum* pode ocorrer em qualquer uma das fases, estimando-se que aconteça em 40% dos casos e possa ter um curso sintomático ou assintomático.

A decisão de realizar punção lombar em indivíduos assintomáticos ou sem manifestações sugestivas de doença neurológica é controversa. Actualmente, a presença de factores associados a maior probabilidade de invasão e progressão da doença no SNC assumiu um papel importante na decisão de realizar o procedimento, em detrimento da definição temporal do estádio da infecção.

O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) assume particular relevância nos doentes infectados pelo VIH, dada a maior probabilidade de invasão do SNC pela espiroqueta e menor capacidade de resolução espontânea da infecção.

O diagnóstico de neurossífilis depende da conjugação de manifestações clínicas, testes serológicos e estudo do LCR. Um título de VDRL positivo no líquor permite estabelecer o diagnóstico. Contudo, dada a baixa sensibilidade do teste neste líquido biológico, é necessário recorrer frequentemente a outros testes, como a demonstração da produção intratecal de imunoglobulinas. Os testes de biologia molecular assumem, ainda, um papel experimental.

A penicilina G é o antibiótico de eleição no tratamento da neurossífilis. A eficácia de outros fármacos, utilizados nomeadamente em doentes alérgicos, não está completamente estabelecida. O seguimento dos doentes após o tratamento baseia-se no estudo periódico do LCR e do título sérico do RPR/VDRL, não existindo, contudo, testes definidores de cura.

Os autores fazem uma revisão e discussão dos aspectos mencionados acima de acordo com os dados mais recentes da literatura.

Palavras-chave: *T. pallidum*, neurossífilis, punção lombar, VDRL, infecção por VIH.

/ *Abstract*

Neurosyphilis remains a huge challenge for the physician. Relevant issues are still on discussion, such as the neuroinvasion by Treponema pallidum, interpretation of serological tests, indications for lumbar puncture, diagnostic and cure criteria and the role of unconventional methods. Moreover, human immunodeficiency virus (HIV) infection pandemic has raised new questions regarding treponemal disease progression, particularly in the central nervous system (CNS).

Syphilis is classified as early or late according to whether diagnosis is made before or after two years from infection onset. The neuroinvasion by T. pallidum can happen at any stage, is estimated to occur in 40% of cases and may have a symptomatic or asymptomatic course.

The diagnosis of neurosyphilis depends on the combination of clinical manifestations, serological tests and evaluation of CSF. The decision to perform a lumbar puncture in asymptomatic individuals or patients without clinical evidence of neurological disease is controversial. Currently, the presence of factors associated with increased likelihood of CNS invasion and disease progression play a major role in the decision to perform the procedure.

The cerebrospinal fluid (CSF) study is particularly relevant in patients infected with HIV because of the greater likelihood of CNS invasion by T. pallidum and lesser rate of spontaneous resolution.

A positive CSF VDRL establishes the diagnosis of neurosyphilis, however, due to its low sensitivity it is often necessary to resort to other tests, like demonstration of intrathecal production of immunoglobulins. Molecular diagnosis is still experimental. Penicillin G remains the antibiotic of choice in the treatment of neurosyphilis. The effectiveness of other drugs, particularly used in allergic patients, is not fully established. Patient follow-up is based on periodic CSF evaluation, and serological VDRL/RPR titer, but there isn´t a definitive test to prove cure.

The authors review and discuss the aspects mentioned above according to latest data.

Key-words: *T.pallidum, neurosyphilis, lumbar pucture, VDRL, HIV infection.*

/ Introdução

A sífilis é uma doença infecciosa crónica causada pelo *Treponema pallidum sp. pallidum* transmitida habitualmente por contacto sexual não protegido com lesões ou fluidos corporais infectados. Menos comum é a sua transmissão por via vertical e, mais raramente, por via transfusional ou punção com instrumentos contaminados.

A infecção é classificada em congénita ou adquirida, sendo esta última dividida em sífilis recente ou tardia, dependendo do tempo decorrido entre a aquisição da infecção e a manifestação clínica ou detecção de teste serológico reactivo. A definição é, no entanto, variável de acordo com as entidades reguladoras. Assim, considera-se sífilis recente aquela

com menos de um ano (*European Center for Disease Control and Prevention* - ECDC) ou menos de dois anos (Organização Mundial de Saúde - OMS), e sífilis tardia quando a infecção tem provavelmente mais do que este intervalo de tempo.[1] A sífilis recente inclui as formas primária, secundária e latente precoce da infecção. A sífilis tardia, por sua vez, engloba as formas latente tardia (se adquirida há mais de um ano) e a sífilis terciária.[1]

O T. pallidum apresenta neurotropismo, por um mecanismo ainda não identificado, embora com base em estudos animais, se admita que lipoproteínas semelhantes às Vsp-OspC da Borrelia, sejam facilitadoras da entrada da espiroqueta no sistema nervoso central e obstáculos ao desenvolvimento de resposta imunológica contra o microrganismo.[2]

A invasão do sistema nervoso pode ocorrer em qualquer uma das fases descritas anteriormente.

/ 1. "A história natural da sífilis não tratada é evolução para neurossífilis?"

O tempo de incubação da infecção é variável, estimando-se entre 14 e 21 dias (extremos de 3 e 90 dias).[3] A sífilis primária está frequentemente associada à presença de lesão muco-cutânea no local de inoculação, habitualmente, genito-anal ou oral, denominada cancro duro.

A evolução para sífilis secundária é esperada cerca de 2 a 8 semanas após o aparecimento do cancro duro e caracteriza-se por eritema maculo-papular polimórfico, não vesicular, com atingimento palmo-plantar típico, documentado em cerca de 50-80% dos doentes.[3]

Durante estas fases, ocorre um período de espiroquetemia muito significativo, com invasão inicial do SNC em cerca de 40% dos casos, habitualmente, de resolução espontânea.[3]

Segue-se a fase de sífilis latente, que assenta no diagnóstico serológico e em que a maioria dos doentes permanece por período indefinido.

A persistência de infecção no SNC é responsável pelos quadros de meningite sifilítica, sintomática ou assintomática, definidos como **neurossífilis precoce**. Mesmo na ausência de tratamento, a maioria dos doentes apresenta resolução espontânea, ainda que dependente da resposta imune individual. No entanto, cerca de um terço dos doentes evolui para sífilis terciária, que inclui alterações meningovasculares e parenquimatosas, sintomáticas ou assintomáticas, designadas por **neurossífilis tardia**.[2]

A história natural da sífilis não tratada apresenta algumas particularidades na população de doentes infectados por VIH, destacando-se a maior frequência de meningite sifilítica aguda nos estádios iniciais, com persistência do *T. pallidum* no SNC, e a particular incidência de doença ocular neste grupo.[4,5] A progressão para doença terciária deve ser considerada mais precocemente nestes doentes, sendo que mais de 50% têm neurossífilis no primeiro ano após a infecção, intervalo de tempo tendencialmente mais curto nos doentes sintomáticos.[1]

Em estudos recentes, apuram-se como factores preditivos de evolução para neurossífilis, entre outros, o sexo masculino, uma contagem de linfócitos TCD4$^+$ <350 cél/µL no momento do diagnóstico e título sérico de RPR/VDRL ≥1:32.[1,2] A infecção por *T. pallidum* está também associada à diminuição transitória da contagem de linfócitos TCD4$^+$ e aumento da carga vírica do VIH, desconhecendo-se o seu significado na história natural da infecção. A utilização de terapêutica anti-retroviral combinada (TARVc) está associada à redução do risco de progressão para neurossífilis em 65%.[3]

/ 2. Que testes serológicos estão disponíveis?

Os testes serológicos são a principal sustentação diagnóstica de sífilis activa em adultos, mas, a sua interpretação é, muitas vezes, difícil. Os títulos só serão comparáveis se se utilizarem os mesmos testes e técnicas laboratoriais, idealmente no mesmo laboratório.

Testes não-treponémicos: RPR (*Rapid Plasma Reagin*) e **VDRL** (*Venereal Disease Research Laboratory*). Os títulos não treponémicos atingem o seu valor mais elevado durante a fase de sífilis secundária, diminuindo de forma gradual e podendo, inclusivamente, negativar em 20-25% dos doentes com sífilis latente tardia não-tratada. Títulos de RPR/VDRL ≥ 1:32 indicam doença activa, enquanto títulos ≤ 1:8 podem persistir durante anos após resolução espontânea ou terapêutica da infecção. No entanto, em qualquer circunstância, um título de RPR/VDRL < 1:32 não exclui infecção activa.[1,5] Deve sublinhar-se que vários estudos apontam que um teste não treponémico sérico consistentemente negativo poderá excluir neurossífilis.

Títulos baixos e não persistentes podem, frequentemente, corresponder a falsos positivos, como outras infecções (outras espiroquetas), doenças auto-imunes, infecção por VIH, idade avançada e/ou gravidez. Os falsos negativos são explicados pelo fenómeno prozona, estádios tardios de sífilis com ou sem tratamento e/ou infecção por VIH.

Testes treponémicos: TPHA *(T. pallidum Haemagglutination Assay);* **FTA-abs** *(Fluorescent Treponemal Antibody absorption)* e **EIA** *(Treponemal Enzyme Immunoassay).* O EIA detecta IgG e IgM totais anti-*Treponema,* sendo automático, igualmente sensível e mais específico que o TPHA e o FTA-abs.[1]

Os testes treponémicos persistem positivos durante toda a vida na grande maioria dos casos, com ou sem tratamento. A presença de doenças auto-imunes, gravidez, infecção por VIH e/ou utilização de substâncias ilícitas por via parentérica podem resultar em falsos positivos. Durante o período janela, de 2 a 4 semanas após a inoculação do *T. pallidum,* os testes treponémicos podem ser falsamente negativos. Um teste treponémico positivo isolado pode significar: resultado falso positivo; sífilis no passado, com resolução espontânea ou após tratamento; sífilis com teste não-treponémico falso negativo.

O rastreio de sífilis era previamente baseado na realização de um teste não-treponémico,

QUADRO I – ÍNDICES BASEADOS NA PRODUÇÃO INTRATECAL DE IMUNOGLOBULINAS [12]

Índice de IgG (≥0,7)
IgG total LCR (mg/L) x albumina sérica (mg/L) / IgG total sangue (mg/L) x albumina LCR (mg/L)
Índice de IgM (≥0,1)
IgM total LCR (mg/L) x albumina sérica (mg/L) / IgM total sangue (mg/L) x albumina LCR (mg/L)
Índice de ITpA (>3*) (devem ser excluídas alterações da BHE através do quociente de albumina*)
TPHA LCR x IgG sérica (mg/L) x 0,1 / TPHA sérica x IgG total LCR (mg/L)
Índice de TPHA (Vienna 2000) (70–500 provável;> 500 diagnóstico)
TPHA (LCR)/quociente de albumina*

* [albumina LCR (mg/L)/albumina sérica (mg/l)] x 103 (quando > 7,8 indica disfunção da BHE)

QUADRO II - CRITÉRIOS DE FALÊNCIA AO TRATAMENTO DA NEUROSSÍFILIS [7]

Critérios de Falência Terapêutica	
1. Clínica	• Manifestações de sífilis ou progressão de doença;
2. Perfil do LCR	• Falha na descida da pleocitose aos 6 meses ou normalização do perfil do LCR até aos 2 anos;
3. Títulos séricos não treponémicos	• Falha na descida do título sérico RPR/VDRL 4 vezes até 1 ano após o tratamento; • Qualquer subida do título sérico RPR/VDRL ≥ 4 vezes nos 30 dias após tratamento; • Título sérico RPR/VDRL persistentemente ≥ 1:64.

de elevada sensibilidade, que se positivo era sucedido da execução de um teste treponémico confirmatório. No entanto, recomendações recentes da *International Union against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI, 2008) preconizam, em países de baixa prevalência de sífilis, a realização de rastreio com teste treponémico (EIA ou TPHA) inicial. Caso este seja positivo, a confirmação é feita com outro teste treponémico, seguido da determinação do título de teste não-treponémico na mesma amostra. Este algoritmo permitirá diminuir os casos falsos positivos e falsos negativos dos testes não-treponémicos, estratégia esta mais custo-eficaz.[1,6]

Os princípios gerais da interpretação dos testes serológicos nos indivíduos com infecção por VIH devem ser idênticos aos restantes doentes.[5] Nesta população, os títulos de testes não-treponémicos podem ser superiores aos esperados, podendo ocorrer o fenómeno prozona, uma causa de teste falsamente não-reactivo.[3] Também os casos falsos positivos, resultantes da hipergamaglobulinemia policlonal associada ao estado de inflamação crónica, são mais frequentes nestes doentes, podendo atingir 11%.[3]

A evolução serológica dos testes treponémicos nesta população é variável, podendo a descida dos títulos ser mais demorada. Testes treponémicos negativos em doentes com história clínica suspeita de sífilis devem ser repetidos com outro teste treponémico ou com recurso a outros testes diagnósticos (microscopia de campo escuro, PCR de *T. pallidum* em biópsias de lesões).[3]

/ 3. Quando realizar punção lombar?

A existência de manifestações clínicas sugestivas de envolvimento neurológico (disfunção de pares craneanos, meningite aguda ou crónica, enfarte, perturbação do comportamento de instalação aguda ou crónica, disfunção cognitiva, alteração da sensibilidade vibratória), oftalmológico (irite, uveíte, retinite, nevrite óptica) ou otológico constitui indicação para a realização de punção lombar, independentemente do título sérico de RPR/VDRL.[1,7] Da mesma forma, na presença de doença terciária noutras localizações (aortite; gomas) deve ser sempre excluído atingimento do SNC.[1,7] Pela possibilidade do SNC ser um "santuário" da infecção, a partir do qual podem ocorrer recidivas, o procedimento deve ser sempre realizado quando ocorre falência serológica após o tratamento de qualquer forma de sífilis.[7]

Estudos recentes sugerem a realização de punção lombar, em qualquer estádio da infecção, sempre que o título do teste não treponémico seja ≥ 1:32, pela maior associação com doença do SNC, ainda que esta medida não esteja, até à data, preconizada em recomendações técnicas.[2,7]

Nos doentes com infecção por VIH, a progressão da doença no SNC, em estádios iniciais da sífilis, levanta questões sobre a necessidade de excluir sempre neurossífilis, mesmo em indivíduos sem manifestações sugestivas de envolvimento neurológico e independentemente do título sérico do teste não treponémico. Algumas entidades recomendam o estudo do LCR em todos os doentes com infecção por VIH e sífilis latente ou sífilis de duração indeterminada, mesmo com títulos baixos do teste não treponémico. Contudo, alguns autores argumentam que esta medida pode levar à realização excessiva de punções lombares, grande parte das quais desnecessária.[2]

Outros autores sugerem a realização do procedimento nos estados iniciais, antes do tratamento. Caso existam alterações no estudo do LCR,



ainda que não preencham critérios de neurossífilis, deve ser efectuada repetição do estudo aos 6 meses, no sentido de avaliar a evolução dos parâmetros alterados. Outra proposta apresentada é a realização de punção lombar 6 meses após a terapêutica dos estádios iniciais, para identificar doentes com potencial de recidiva a partir do SNC.[2]

Entre os factores possivelmente associados à progressão da sífilis no SNC, em qualquer estádio da infecção, e cuja robustez permita evitar a realização excessiva de punções lombares, sem excluir casos de neurossífilis, o título do teste não treponémico ≥1:32 e/ou células TCD4 <350/µL, são apontados como os mais robustos.[2,5,8-14]

/ 4. Quais os critérios de diagnóstico de neurossífilis?

O estudo do LCR deve contemplar o exame citoquímico, com contagem diferencial de células, aplicação de testes treponémicos e não treponémicos e doseamento de albumina e imunoglobulinas. Pelo risco de prejudicar a interpretação dos resultados, é muito importante que a punção lombar não seja traumática, evitando a contaminação do LCR com sangue periférico, o que se admite quando a contagem de eritrócitos é superior a 0,001/mm.[2,3]

A interpretação dos testes serológicos é distinta no LCR e no sangue.

Em relação aos testes não treponémicos, alguns autores sugerem que o RPR pode ser utilizado de forma idêntica ao VDRL no diagnóstico.[13] Estes testes têm especificidade próxima de 100% e quando positivos constituem um critério de diagnóstico independente de neurossífilis. Contudo, a sua sensibilidade pode ser baixa, 30-75% de acordo com os estudos, e um resultado negativo não permite excluir o diagnóstico.[2,13,15,16] Deve salientar-se que não parece haver correlação entre o título sérico e no LCR.

Sempre que os testes não treponémicos são negativos no LCR, o diagnóstico de neurossífilis pode ser estabelecido com a conjugação de reactividade dos testes treponémicos, alterações no estudo citoquímico do LCR, com ou sem demonstração de produção intratecal de imunoglobulinas.[1]

Pela sua sensibilidade elevada, um valor de TPHA/FTA-abs no LCR pode representar um falso positivo e não permite estabelecer o diagnóstico, ainda que um título de TPHA >1:320 seja muito sugestivo de neurossífilis. Um valor negativo torna esta hipótese de diagnóstico pouco provável.[1,2]

O exame citoquímico do LCR revela habitualmente pleocitose à custa do aumento de células mononucleadas, com contagem de leucócitos entre 10-100 céls./µL (predominantemente linfócitos), hiperproteinorraquia de 50-100 mg/dL e ligeira diminuição da concentração de glicose em 45% dos casos.[17] Pleocitose mais elevada e aumento significativo dos níveis de proteínas totais observam-se sobretudo na meningite e na meningovasculite sifilítica.[17] Por outro lado, quando ocorre envolvimento isolado de um nervo craneano e nas situações de neurossífilis tardia sequelar, particularmente quando predomina o componente parenquimatoso (ex. *tabes dorsalis*), pode não existir pleocitose e/ou hiperproteinorraquia.[17]

A infecção por VIH pode ser responsável, *per se*, por aumento da celularidade e da proteinorraquia, embora valores de pleocitose ≥ 20 céls/µL e proteínas ≥ 50 mg/dL estejam mais provavelmente relacionados com a presença da espiroqueta do que com a infecção viral.[18]

Além da avaliação quantitativa, é importante a avaliação qualitativa das proteínas no líquido cefalorraquidiano. Em 50-100% dos doentes com neurossífilis ocorre síntese intra-tecal de anticorpos,

principalmente imunoglobulina G, o que reflecte inflamação local.[17] A utilização de testes baseados na produção intra-tecal de anticorpos, após exclusão de alterações da barreira hematoencefálica através do quociente de albumina, tornou-se complementar aos exames laboratoriais mencionados anteriormente. São utilizados os índices de IgG, IgM, ITPA (*Intrathecal T. pallidum Antibody Index*) e de TPHA (Vienna 2000). [12,17] (Quadro I)

O índice de TPHA (Vienna 2000) apresenta sensibilidade e especificidade de 98-100%, e, segundo alguns autores, tem valor diagnóstico superior ao VDRL, podendo ser utilizado como critério isolado para o diagnóstico.[1,10,12]

Todos os critérios de diagnóstico citados acima carecem de estudos na população de doente com infecção por VIH.[18]

/ 5. Utilidade dos métodos não convencionais no diagnóstico de neurossífilis?

Os testes laboratoriais disponíveis nem sempre permitem estabelecer o diagnóstico de neurossífilis de forma robusta. Acresce a existência de casos documentados de doentes com manifestações neurológicas associadas a RPR/ VDRL sérico reactivo e estudo do LCR normal, mas que melhoraram após terapêutica com penicilina G (benzilpenicilina) endovenosa.

A aplicação de técnicas de biologia molecular como a *Polymerase Chain Reaction* (*PCR*) evidenciou-se no diagnóstico directo de sífilis primária, nomeadamente a partir de amostras biológicas, como o raspado de lesões, com bons resultados.[19]

A sua utilização aplicada a amostras como o LCR é ainda escassa e precisa de ser aperfeiçoada. Os resultados obtidos estão limitados a séries com número reduzido de doentes e variam de acordo com o estádio da infecção e técnica e método utilizados (diferentes *primers*).[20,21]

A *PCR* não permite distinguir entre organismos viáveis e não viáveis, o que pode dificultar a interpretação dos resultados. A técnica está ainda sujeita a condicionalismos antes e durante a sua execução, o que pode invalidar os resultados, nomeadamente degradação do ácido desoxirribonucleico da espiroqueta durante o armazenamento dos produtos biológicos, presença de inibidores e contaminação das amostras.[18]

Em relação aos doentes com infecção por VIH, os estudos mostram que a prevalência de resultados positivos é idêntica à da população geral, nos diferentes estádios de sífilis.

Em situações em que a *PCR* para *T. pallidum* no LCR é positiva e o restante estudo do LCR é normal ou, estando alterado, não cumpre os critérios de neurossífilis, a decisão de tratar o doente é difícil e controversa. Contudo, o tratamento de indivíduos com infecção por VIH é aceitável, tendo em vista a maior dificuldade em eliminar, espontaneamente, a espiroqueta do SNC.

A *PCR* não deve ser utilizada no controlo após o tratamento, pois os resultados podem permanecer positivos durante anos.[22]

A proteína tau (τ) pode ser doseada no LCR e encontra-se aumentada em diversas situações como na doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral agudo, encefalite e doença de Creutzfeldt-Jakob, sendo um marcador de degeneração neuronal/ dano neuronal ou axonal. As diferentes concentrações podem indiciar diferentes patologias e um valor > 300 pg/mL está habitualmente associado à doença de Alzheimer. Num estudo recente, um valor > 300 pg/mL mostrou uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 94% para o diagnóstico de neurossífilis.[23]

Em suma, os métodos não convencionais assumem, de momento, um papel experimental no diagnóstico de neurossífilis, sendo necessários mais estudos para que possam ser incluídos no conjunto de exames iniciais solicitados perante a suspeita de neurossífilis.

/ 6. Qual o tratamento da neurossífilis?

O *T. pallidum* é extremamente sensível à penicilina G, que continua a ser o tratamento de escolha para todas as fases e localizações de sífilis. No entanto, a espiroqueta tem a capacidade de integrar plasmídeos que configuram resistência ao fármaco, ainda que muito pouco frequentes. Por outro lado, a penicilina G benzatínica não atinge as concentrações treponicidas desejadas no SNC, pelo que o seu uso no tratamento da sífilis latente tardia não evita a progressão de doença no SNC.[24]

Assim, é pertinente discutir as recomendações terapêuticas na neurossífilis.

Esquema de tratamento de primeira linha:

- penicilina G aquosa cristalina, 18 a 24 MU/dia; 3-4 MU de 4/4h ou infusão contínua, IV; 10 a 14 dias (*2010 STD Treatment Guidelines,* CDC 2010).
- penicilina G aquosa cristalina, 12 a 24 MU/dia; 3 a 4 MU de 4/4h, IV; 18 a 21 dias (*European Guidelines On the Management of Syphilis* 2008).
- penicilina G procaínica, 1,2-2,4 MU /dia, intramuscular associada a probenecid 500 mg de 6/6h, via oral; 10 a 17 dias (*European Guidelines On the Management of Syphilis* 2008). No entanto, a interacção entre probenecid e penicilina, pode resultar na acumulação de penicilina no parênquima cerebral.

Esquema de tratamento alternativo:

- ceftriaxona, 2g /dia, IV/IM, durante 10-14 dias.

Este fármaco apresenta uma boa acção treponicida e penetração no SNC. No entanto, são escassos os estudos que demonstram a sua eficácia e tem sido documentado maior número de falências terapêuticas nos doentes coinfectados por VIH que fizeram este regime de tratamento.[1,16]

Esquema de tratamento em doentes alérgicos à penicilina/ beta-lactâmicos:

- doxicilina, 200 mg de 12/12H PO, durante 28 dias.

Apesar de algumas incertezas quanto às concentrações de doxiciclina atingidas no LCR, as falências terapêuticas são raras.

O grau de evidência (IV C) de tratamento de neurossífilis com de regimes não-penicilínicos é fraco, pelo que alguns autores recomendam dessensibilização de todos os doentes alérgicos à penicilina.[1,5]

Esquema de tratamento em grávidas:

devem ser tratadas com benzilpenicilina. Em caso de alergia à penicilina/beta-lactâmicos, devem realizar dessensibilização, em regime de internamento.[1,5]

Possíveis reacções ao tratamento com penicilina:

A reacção de Jarisch-Herxheimer, caracterizada por doença febril aguda com cefaleia, mialgia e calafrio, ocorre entre 2 a 24 h após início de terapêutica. Esta reacção é mais frequente na sífilis precoce e entre os doentes infectados por VIH (22% *vs* 12% dos doentes sem infecção por VIH), mas mais grave nos casos em que existe envolvimento neurológico/oftálmico e na gravidez.[1]

A reacção procaínica, também chamada de psicose ou mania procaínica, decorre da administração inadvertida de penicilina procaínica por via endovenosa, com constatação imediata de quadro de alucinações, cuja duração é inferior a 20 minutos.

Deve ser sempre excluído choque anafiláctico, dada a implicação de medidas terapêuticas emergentes.

/ 7. Como é feito o seguimento dos doentes após o tratamento?

O seguimento dos doentes após tratamento baseia-se no estudo periódico do LCR e do título sérico não treponémico (RPR /VDRL). A normalização do perfil citoquímico do LCR depende do estádio de doença e dos parâmetros do LCR pré-tratamento, sendo a reversão da pleocitose tanto mais rápida quanto maior for a contagem celular inicial.[1,2] A hiperproteinorraquia apresenta uma reversão mais lenta e por vezes incompleta, bem como a diminuição do título de VDRL no LCR, sendo, por isso, piores indicadores de resposta ao tratamento. A negativação do VDRL no líquor será tanto mais provável quanto menor o título inicial no LCR e em estádios mais precoces de neurossífilis.[1,2] Já a descida do título de RPR/VDRL sérico será mais acentuada nos casos de títulos séricos iniciais mais elevados.[1,2]

A periodicidade do estudo destes parâmetros varia de acordo com as orientações publicadas. Assim, a avaliação do LCR deve ser feita de 6 em 6 meses até desaparecimento da pleocitose, sendo esperada a normalização de todos os parâmetros do líquor ao fim de 2 anos.[1] Existem, no entanto, recomendações diferentes em que a repetição da punção lombar não é preconizada antes de um a dois anos após o tratamento.[18] Quanto à avaliação do RPR/ VDRL sérico, este deve ser repetido aos 3, 6 e 12 meses, após tratamento, nos casos de estádios precoces; e aos 6, 12 e 24 meses nos casos de sífilis tardia. Nos doentes infectados por VIH, estes intervalos devem ser mais curtos e a avaliação mais prolongada, com avaliação 1, 2, 3, 6, 9, 12 e 24 meses após tratamento de estádios precoces e aos 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses nos estádios tardios.[18]

A falência ao tratamento deve ser considerada sempre que: ocorrer qualquer manifestação clínica de sífilis ou progressão de doença; existir ausência na descida da pleocitose aos 6 meses ou ausência de normalização dos restantes parâmetros do LCR ao fim de 2 anos; existir falha na descida do título sérico de VDRL/RPR 4 vezes (isto é, duas diluições) pelo menos um ano após o tratamento; ocorrer subida do título sérico de RPR/VDRL > 4 vezes pelo menos 30 dias após o tratamento; o título sérico de RPR/VDRL for persistentemente superior a 1:64.[25,26] (Quadro II)

As taxas de falência estão documentadas em 15-20%. A presença de qualquer um dos critérios acima citados, perante resolução clínica, pode não configurar falência, pela possibilidade da neurossífilis tardia com título de RPR/VDRL sérico baixo não seroconverter.

A interpretação da resposta ao tratamento em doentes infectados por VIH deve ser cuidadosa, dado que o parâmetro do LCR cuja normalização parece estar mais comprometida é o VDRL (LCR).[18] Alguns estudos mostram que nestes doentes a probabilidade de negativação do VDRL no LCR é 2,5 vezes menor, sobretudo se apresentarem contagem de linfócitos TCD4 ≤ 200/µL (3,7 vezes menor).[18] A taxa de falência nesta população está documentada em 30%.[26] A TARVc concomitante parece estar associada a melhoria ou resolução dos parâmetros do LCR numa maior percentagem de doentes, comparativamente aos sem TARVc.[16, 27]

/ Considerações finais

A neurossífilis continua a constituir um enorme desafio para o clínico, particularmente no diagnóstico de formas tardias em doentes assintomáticos e pela ausência de testes definidores de cura após o tratamento.

Actualmente a decisão de realizar punção lombar baseia-se na presença de factores associados a maior probabilidade de invasão e progressão da doença no SNC e não no estádio da infecção, sendo pertinente a identificação de novos factores, particularmente na população de indivíduos com infecção por VIH.[2, 28]

A identificação de novos marcadores biológicos e a maior experiência com técnicas de biologia molecular poderão contribuir para o diagnóstico de neurossífilis nas situações em que o resultado do VDRL no LCR é negativo, e estabelecer critérios de cura, evitando a realização de vários ciclos de tratamento desnecessários.

A educação para os comportamentos sexuais de risco continua infrutífera à escala global, como demonstra o aumento da incidência da infecção por VIH, na última década. O sentimento de protecção, relacionado com a existência de TARVc, parece actuar como facilitador na manutenção de comportamentos de risco e aquisição de infecções sexualmente transmissíveis. São pertinentes novos conhecimentos em relação à evolução da doença treponémica, particularmente na sua forma neurológica, nos doentes com infecção por VIH.

/ Bibliografia

1. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis; Int J STD AIDS. 2009; 20:300-3009.

2. Chan DJ. Syphilis and HIV Co-Infection: When is Lumbar Puncture Indicated?; Curr HIV Res 2005; 3:95-98.

3. Zetola NM., Engelman J., Jensen TP. et al. Syphilis in the United States: a Update for Clinicians with Emphasis on HIV Coinfection; Mayo Clin Proc. 2007; 82(9):1091-1102.

4. Lynn WA. and Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination; Lancet Infect Dis. 2004; 4: 456-466.

5. Zetola NM. and Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: An Update; Clin Infect Dis. 2007; 44:1222-1228.

6. Zuger A. Has Your Lab Changed Its Syphilis Testing Protocol? Journal Watch 2008; 7(9). *available at* www.medscape.com.

7. US Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Dec 2010; 59 (RR-12): 1-116.

8. Marra CM., Maxwell CL., Smith SL. et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features; J Infect Dis. 2004; 189:369-376.

9. Libois A., Wit SD., Poll B. et al. HIV and Syphilis: When to Perform a Lumbar Puncture; Sexually Transmitted Diseases 2007; 34(3):141-144.

10. Stoner BP. Current Controversies in the Management of Adult Syphilis. Clin Infect Dis. 2007; 44 (Suppl 3):S130-S146.

11. Marra CM. Déjà Vu All Over Again : When to Perform a Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients With Syphilis. Sexually Transmitted Diseases 2007; 34(3):145-1446.

12. Wohrl S. and Geusau A. Neurosyphilis is Unlikely in Patients with Late Latent Syphilis and a Negative Blood VDRL Test. Acta Derm Venereol. 2006; 86: 335-339.

13. Castro R., Prieto E. and Pereira F. Nontreponemal Tests in the Diagnosis of Neurosyphilis: An Evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) Tests. J Clin Lab Anal. 2008; 22: 257-261.

14. Castro R., Prieto E., Águas MJ. et al. Detection of *Treponema pallidum* sp *pallidum* DNA in latent syphilis. Int J STD AIDS. 2007; 18: 842-845.

15. Walter T., Lebouche B., Miailhes P. et al. Symptomatic Relapse of Neurologic Syphilis after Benzathine Penicillin G Therapy for Primary or Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis. 2006; 43: 787-789.

16. Poliseli R., Vidal J., Oliveira A. et al. Neurosyphilis in HIV-Infected Patients: Clinical Manifestations, Serum Venereal Disease Research Laboratory Titres, and Associated Factors to Symptomatic Neurosyphilis. Sexually Transmitted Diseases 2008; 35: 425-429.

17. Barros AM., Cunha AP., Lisboa C. et al. Neurossífilis, Revisão Clínica e Laboratorial. Arq Med. 2005; 19 (3):121-129.

18. Marra CM., Maxewell C., Tantalo L. et al. Normalization of Cerebrospinal Fluid Abnormalities after Neurosyphilis Therapy: Does HIV Status Matter? Clin Infect Dis. 2004; 38:1001-1006.

19. Palmer HM., Higgins SP., Herring AJ. et al. Use of PCR in the Diagnosis of Early Syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Infect. 2003; 79(6):479-483.

20. Gayet-Ageron A., Ninet B., Toutous-Trellu L. et al. Assessment of a real-time PCR to Diagnose Syphilis from Diverse Biological Samples. Sex Transm Infect. 2009; 85(4):264-269.

21. Chung KY., Lee MG., Lee JB. et al. Detection of *Treponema pallidum* by Polymerase Chain Reaction in the Cerebrospinal Fluid of syphilis patients. Yonsei Med J. 1994; 35(2):190-197.

22. Noordhoek GT., Wolters E., Jonge M. et al. Detection by Polymerase Chain Reaction of *Treponema pallidum* DNA in Cerebrospinal Fluid from Neurosyphilis Patients before and after Antibiotic Treatment. J Clin Microbiol. 1991; 29(9):1976-1984.

23. Paraskevas GP., Kapaki E., Kararizou E. et al. Cerebrospinal Fluid Tau Protein Is Increased in Neurosyphilis: A Discrimination From Syphilis Without Nervous System Involvement? Sexually Transmitted Diseases 2007; 34(4):220-223.

24. Musher DM. Neurosyphilis: Diagnosis and Response to Treatment. Clin Infect Dis. 2008; 47: 900-902.

25. Ghanem KG., Moore R., Rompalo AM. et al. Neurosyphilis in a Clinical Cohort of HIV-1-Infected Patients. AIDS 2008; 22: 1145-115.

26. Trevejo-Nunez G. and Daskalakis D. Challenging Cases in HIV Medicine from Bellevue Hospital: HIV and Syphilis-Diagnostic and Therapeutic Approach. Medscape General Medicine 2007; 9 (2): 42. *available at* www.medscape.com.

27. Cohen MS. Diagnosis of Syphilis Treatment Failure. Medscape HIV/AIDS 2004; 10 (1). *available at* www.medscape.com.

28. Ghanem KG., Moore RD., Rompalo AM. et al. Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients with Syphilis and No Neurological Symptoms. Clin Infect Dis. 2009; 48(6): 816-821.