

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical

Waleriano Ferreira de Freitas

Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com sorologia
reagente para sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito
Federal no período de 2012 a 2015

BRASÍLIA

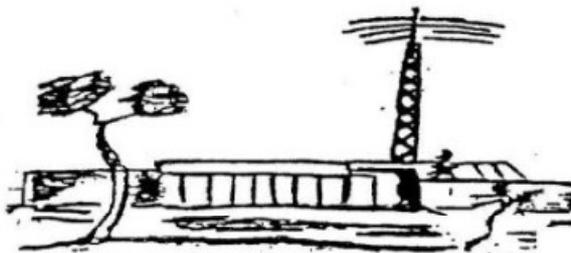
2017

Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com sorologia reagente para sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 2012 a 2015

Waleriano Ferreira de Freitas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Doutor Cleudson Nery de Castro



BRASÍLIA

2017

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

F866p Freitas, Waleriano Ferreira
Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com
sorologia reagente para sífilis atendidos no Hospital
de Base do Distrito Federal no período de 2012 a 2015
/ Waleriano Ferreira Freitas; orientador Cleudson
Nery Castro. -- Brasília, 2017.
112 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina
Tropical) -- Universidade de Brasília, 2017.

1. Sífilis. 2. Neurosífilis. 3. Sorodiagnóstico da
sífilis. I. Castro, Cleudson Nery, orient. II. Título.

DATA DA DEFESA

17 de fevereiro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Cleudson Nery de Castro (presidente)

Universidade de Brasília

Professor Doutor Vitor Laerte Pinto Junior (membro)

Fundação Oswaldo Cruz

Professor Doutor César Omar Carranza Tamayo (membro)

Universidade de Brasília

Professora Doutora Elza Ferreira Noronha (suplente)

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Cleudson Nery de Castro, orientador, pela paciência, dedicação e atenção durante todo o período do mestrado.

A todos os professores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília que me devolveram a vontade de estudar, pesquisar e procurar respostas a tantas dúvidas diárias na atenção aos pacientes com doenças infecciosas.

A todos os funcionários do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, em especial a secretária de Pós-Graduação Lúcia de Fátima Guedes Martins, pela atenção e cuidado incansável no trato com todos que necessitam de sua atenção.

Aos colegas da pós-graduação pelo companheirismo e parceria durante toda a pós-graduação.

Aos meus pais que sempre me ouviram, questionaram, orientaram e compreenderam minhas decisões.

A Cinara Vasques pelo carinho, cuidado, paciência e pela simples presença em minha vida.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade de testes treponêmicos e não treponêmicos.....	29
Tabela 2: Distribuição dos pacientes com sífilis, de acordo com a faixa etária e o sexo atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....	48
Tabela 3: Distribuição dos pacientes com sífilis como infecção única e associada a outras infecções atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....	51
Tabela 4: Formas clínicas da sífilis diagnosticadas no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....	52
Tabela 5: Características epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes com neurosífilis atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015	54
Tabela 6: Distribuição das frequências dos títulos do VDRL nos pacientes com sífilis no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....	58
Tabela 7: Teste treponêmico (TPHA) utilizado nos pacientes do Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....	58
Tabela 8: Distribuição dos tratamentos para sífilis realizados no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015 conforme adequação do tratamento para a fase clínica.....	60

LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES – APÊNDICE

Apêndice A: Ficha de investigação dos casos de sífilis em pacientes atendidos no HBDF de 2012 a 2015.....86

Apêndice B: Sífilis no Hospital de Base no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015, segundo a procedência dos casos.....88

Apêndice C: Pacientes diagnosticados com sífilis, segundo o local/especialidade de solicitação do exame.....89

Apêndice D: Dados epidemiológicos e exames complementares dos pacientes com sífilis ocular no HBDF no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....90

Apêndice E: Artigo preliminar91

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Fluxograma da amostra.....47
- Figura 2:** Procedência dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....49
- Figura 3:** Local da solicitação dos exames para sífilis no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....50
- Figura 4:** Distribuição das lesões oculares observadas nos pacientes com sífilis ocular no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.....56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVEi	Acidente vascular encefálico isquêmico
CFM	Conselho Federal de Medicina
DF	Distrito Federal
DST	Doença sexualmente transmissível
ELISA	Enzyme-Linked immunosorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FTA-Abs	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IGG	Imunoglobulina G
IM	Intramuscular
IST	Infecção sexualmente transmissível
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	Reação em cadeia polimerase
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/Aids
RPR	Rapid Plasma Reagin
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SUS	Sistema único de saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> Hemagglutination
TRUST	Toluidine Red Unheated Serum Test
UI	Unidade Internacional
UTI	Unidade de Terapia intensiva
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
MHA-TP	Micro Hemagglutination Assay for <i>Treponema pallidum</i>

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Etiologia e patogênia.....	17
1.2. Classificação.....	18
1.3. Manifestações clínicas.....	20
1.4. Diagnóstico	27
1.5. Tratamento.....	34
2. JUSTIFICATIVA	39
3. OBJETIVOS	40
3.1 - Geral.....	40
3.2 - Específicos	40
4. MÉTODOS	41
4.1. Delineamento do estudo	41
4.2. População	41
4.3. Critérios de inclusão.....	41
4.4. Critérios de exclusão.....	42
4.5. Instituição.....	42
4.6. Procedimentos	42
4.7. Coleta de dados.....	45
4.8. Análise dos dados.....	46
4.9. Aspectos éticos.....	46
5. RESULTADOS	47
5.1. Formas clínicas da sífilis.....	51
5.2. Neurosífilis	53
5.3. Sífilis ocular	55
5.4. Títulos do VDRL	57
5.5. Tratamento	59
6. DISCUSSÃO	61
7. CONCLUSÃO.....	74
8. REFERÊNCIAS.....	77
9. APÊNDICES.....	86

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma doença infecto-contagiosa de transmissão sexual e vertical. Nos últimos anos, sua incidência vem aumentando em gestantes, recém nascidos, homens que fazem sexo com homens e em portadores do HIV. A sífilis pode ser classificada em estágios segundo o tempo de infecção e as manifestações clínicas. O acometimento ocular e do sistema nervoso central pode ocorrer em qualquer fase da doença. O diagnóstico da sífilis é realizado através da associação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os pacientes devem ser atendidos na atenção básica, à exceção daqueles com manifestações graves. Este estudo propôs estudar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015. **Métodos:** Realizou-se um estudo descritivo baseado na análise dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais contidos nos prontuários. **Resultados:** Foram avaliados 191 pacientes atendidos nos ambulatórios, enfermarias e na emergência. A maioria (79,58%) era proveniente do Distrito Federal. A idade média foi 48 anos, com predomínio do sexo masculino (66,49%). A sífilis latente tardia representou 110 (57, 59%) casos; sífilis primária 8 (4,2%); sífilis secundária 4 (2,1%) e a sífilis latente recente 3 (1,57%) casos. A infecção pelo HIV estava associada em 54 (28,27%) pacientes. A sífilis ocular foi diagnosticada em 16 (8,37) casos e a neurosífilis em 12 (6,28%). Dos 153 (80,1%) pacientes com indicação de tratamento, somente 72 (47,05%) foram tratados. **Discussão:** A grande maioria dos pacientes foi diagnosticada como portadora de sífilis latente tardia, principalmente devido baixa qualidade dos dados relativos a sinais e sintomas da doença disponíveis nos prontuários. Pelo mesmo fato, em 81 (42,40%) pacientes

não apresentavam nenhum registro de tratamento nos prontuários e prescrições médicas. Entre os pacientes sem dados relativos ao tratamento, dois tinham neurosífilis e cinco sífilis ocular. Conclusão: As limitadas informações relativas a sinais, sintomas e ao tratamento da sífilis foram determinantes para o elevado número de pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia. A escassez de dados comprometeu de forma importante a avaliação do perfil clínico dos pacientes da instituição e evidenciou fragilidades no atendimento dos pacientes com sífilis.

ABSTRACT

Introduction: Syphilis is an infectious disease sexual and vertical transmission. In recent years, its incidence has been increasing in pregnant women, newborns, men who have sex with men and people with HIV. Syphilis can be classified in stages according to the time of infection and clinical manifestations. Ocular and central nervous system involvement may occur at any stage of the disease. The diagnosis of syphilis is made through the association of clinical, epidemiological and laboratory data. Patients should be cared for in basic care, except for those with severe manifestations. This study proposed to study the clinical and epidemiological profile of the patients attended at the Base Hospital of the Federal District.

Objective: To describe the clinical and epidemiological profile of patients with syphilis attended at the Base Hospital of the Federal District from January 1, 2012 to December 31, 2015.

Methods: A descriptive study was conducted based on the analysis of the clinical, epidemiological and laboratory data contained in the medical records.

Results: A total of 191 patients attended at outpatient clinics, hospitalization room and in the emergency room were evaluated. The majority (79.58%) came from the Federal District. The mean age was 48 years, with a predominance of males (66.49%). Late latent syphilis represented 110 (57, 59%) cases; primary syphilis 8 (4.2%); secondary syphilis 4 (2.1%) and recent latent syphilis 3 (1.57%) cases. HIV infection was associated in 54 (28.27%) patients. Ocular syphilis was diagnosed in 16 (8.37) cases and neurosyphilis in 12 (6.28%). Of the 153 (80.1%) patients with indication of treatment, only 72 (47.05%) were treated.

Discussion: The vast majority of patients were diagnosed as having latent late syphilis, mainly due to poor quality of data regarding signs and symptoms of the disease available in the medical records. By the same fact, in 81 (42.40%) patients did not present any records of treatment in medical records and prescriptions. Among the patients with no treatment data, two

had neurosyphilis and five ocular syphilis. Conclusion: Limited information on signs, symptoms and treatment of syphilis were determinant for the high number of patients diagnosed with latent late syphilis. The lack of data significantly compromised the evaluation of the patients' clinical profile and showed weaknesses in the care of patients with syphilis.

1. INTRODUÇÃO

Em 2015 completaram-se 110 anos da descoberta do *Treponema pallidum*, agente etiológico da sífilis, pelos pesquisadores Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffmann (Souza, 2005). No decorrer deste período, vários avanços surgiram relativos ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento das pessoas com esta infecção bacteriana.

Apesar da melhora no diagnóstico e tratamento efetivo e barato, a sífilis vem ganhando espaço em distintas áreas, trazendo preocupação às autoridades de saúde diante do avanço da doença. O boletim epidemiológico brasileiro, Sífilis (2012), mostra que entre 2005 e junho de 2012 foram notificados, no sistema de informação de agravos de notificação (Sinan), 57.700 casos de sífilis.

No Brasil, o modelo de vigilância em saúde estabelece três momentos de notificação compulsória da doença, na sífilis adquirida, na sífilis em gestante e na sífilis congênita (BRASIL, 2014).

No Distrito Federal (DF) foram notificados no período de 2009 a 2014, 3.260 casos de sífilis adquirida. Este número de casos pode ser explicado não somente pelo aumento real da doença na região, mas também pelo aumento da notificação de casos pelos serviços de vigilância epidemiológica neste período (BRASÍLIA, 2015).

Observa-se também que esse aumento foi mais importante no sexo masculino e em pessoas de faixa etária mais jovem (entre 20 e 39 anos), sendo ainda mais importante na faixa etária de 20 a 29 anos (BRASÍLIA, 2015).

No mesmo sentido, diversos países e regiões do mundo também registraram aumento dos casos de sífilis, como China, América do Norte,

Europa e Austrália, fato que contribuiu para substancial morbidade em adultos e mortalidade neonatal (Chen et al., 2016; Burchell et al., 2015).

Dados de distintas partes do mundo mostram o aumento da prevalência de sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH). Em São Francisco, nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que 2/3 dos casos ocorram em homens já infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estudo realizado no Peru, também evidencia uma relação próxima entre HIV e sífilis (Park et al., 2016; Pathela et al., 2011)

A elevada prevalência de sífilis entre HSH pode ser atribuída a fatores como:

- a) diminuição de práticas de sexo seguro, secundária à fadiga de prevenção do HIV;
- b) otimismo com a terapia antirretroviral (TARV);
- c) aumento do uso de drogas recreativas (metanfetaminas e medicamentos para disfunção erétil);
- d) uso de estratégias de redução de danos, as quais podem reduzir a transmissão de HIV, mas facilitar a transmissão de sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). Como por exemplo, comportamentos soroadaptativos com seleção de parceiros para sexo desprotegido de mesmo status sorológico;
- e) aumento do uso da internet para encontrar parceiros;
- f) diminuição da mortalidade relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Cohen et al., 2013; Kofoed et al., 2006).

A diretriz europeia de doenças sexualmente transmissíveis recomenda triagem para hepatite B, C e sífilis em HSH com HIV pelo menos uma vez ao ano. Assim como nos EUA, em países europeus como

Alemanha, há uma elevada prevalência de sífilis entre a população de HSH com HIV (Janier et al., 2014; Jansen et al., 2015).

1.1. Etiologia e patogenia

A sífilis é uma infecção causada por bactéria gram negativa, de caráter sistêmico, exclusiva do ser humano, curável, com vários estágios e diversas apresentações clínicas. Os espiroquetas em contato direto com a pele ou mucosa penetram através de microtraumas e se disseminam na corrente sanguínea dentro de 24 horas (Ministério da Saúde, 2015; Šmajš et al., 2012)

A membrana externa dos espiroquetas é rica em fosfolípidos e possui poucas proteínas expostas em sua superfície, o que pode auxiliar na evasão do sistema imune do hospedeiro. Esta capacidade de escapar do sistema imune do hospedeiro pode também estar relacionada a outras duas características do *T.pallidum*: primeiro, a sua baixa velocidade de replicação, em torno de 30 a 33 horas, observada em microrganismos derivados de úlceras da sífilis primária. Segundo, a capacidade de variar seus antígenos por alterações genéticas resultando em subpopulações de *T. pallidum* resistentes à resposta imune montada contra a infecção (Fantry & Tramont, 2002; Peeling & Hook, 2006).

A lesão patológica primária presente em todos os estágios da doença é uma endarterite obliterante, sendo esta a responsável pela grande maioria das manifestações clínicas. No cancro, a histologia evidencia um infiltrado celular intenso, com macrófagos e linfócitos difusos (Cohen et al., 2013).

Diante da impossibilidade de manutenção do *T. pallidum in vitro* e da sua especificidade pela espécie humana, há necessidade de maiores

investigações para melhor entendimento da patogênese da sífilis, da capacidade da bactéria em invadir distintos tecidos e suas estratégias para sobreviver e se adaptar ao hospedeiro causando infecções crônicas (Šmajš et al., 2012).

A infectividade da sífilis, entendida como a capacidade do agente infeccioso de penetrar, se desenvolver e multiplicar-se no hospedeiro, ocasionando uma infecção por via sexual, é maior nos estágios iniciais da doença. Como na sífilis primária e secundária, quando há momentos de grande multiplicação do *T. pallidum* nas lesões, reduzindo em seguida o parasitismo ao longo do tempo, nas fases de latência tardia ou terciária.

A transmissão pode ocorrer da mãe para o filho, principalmente via intrauterina, ocasionando a sífilis congênita. A infecção via transfusão de sangue é um evento raro, assim como a infecção acidental (BRASIL, 2015).

Nas últimas décadas, atenção especial tem-se dado aos pacientes portadores de HIV, visto que a sífilis nestes pacientes pode ter manifestações clínicas, progressão e resposta aos tratamentos convencionais, diferentes dos pacientes não portadores de HIV (Jain et al., 2012; Nishal et al., 2015).

No paciente com HIV a sífilis leva a aumento da carga viral e redução da contagem de linfócitos T CD4, o que pode aumentar a transmissão do vírus. A presença de lesões primárias da sífilis pode estar relacionada a maior transmissão e aquisição do HIV (Buchacz et al, 2004; Palácios et al., 2007).

1.2. Classificação

Para fins de vigilância em saúde, a sífilis adquirida é definida como todo indivíduo com evidências clínicas de sífilis primária ou sífilis secundária, com testes treponêmicos e não treponêmicos reagentes ou indivíduos assintomáticos com testes treponêmicos e não treponêmicos reagentes, este último com qualquer titulação (BRASIL, 2015).

A sífilis em gestantes é definida como a presença de teste não treponêmico em qualquer titulação e teste treponêmico reagentes, independentemente da presença de sinais ou sintomas da doença ou, presença de teste treponêmico reagente e não treponêmico negativo ou não realizado, sem evidência de tratamento prévio.

Já a sífilis congênita, segundo a vigilância em saúde é definida utilizando-se quatro critérios:

1. Doença em criança cuja mãe cumpre os critérios de sífilis em gestante e foi tratada inadequadamente ou não tratada;
2. Doença em menores de 13 anos com evidências sorológicas e ao menos uma alteração: clínica, líquórica ou radiológica de sífilis congênita;
3. Aborto ou natimorto de mãe com evidência sorológica no pré-natal, sem tratamento prévio ou tratamento inadequado;
4. Evidência de infecção pelo *T. pallidum* em placenta, cordão umbilical ou em tecidos da criança, do aborto ou do natimorto.

A sífilis adquirida pode também ser catalogada conforme o tempo de infecção. Desta forma, temos a sífilis adquirida recente, que compreende a sífilis primária, secundária e latente precoce, esta definida como tendo menos de um ano de duração. A sífilis adquirida tardia representa as manifestações que ocorrem após um ano ou décadas após a infecção inicial, sendo composta pela sífilis terciária e latente tardia. A distinção entre sífilis latente recente e tardia está relacionada ao fato de que a infectividade da

doença declina após o primeiro ano da infecção (Clement et al., 2014; Cohen et al., 2013).

Assim, a classificação feita de acordo com os sintomas e o tempo de início da infecção, ajuda a determinar o período de maior infectividade da doença e a duração adequada do tratamento para cada fase em que ela se encontra.

1.3. Manifestações clínicas

Na sífilis primária, a lesão inicial, denominada cancro duro surge entre dez e noventa dias do contato, desaparecendo usualmente em torno de quatro semanas. A lesão inicial aparece no local de penetração da bactéria, como uma pápula que evolui para uma úlcera ou erosão, com fundo limpo e indolor, associada a linfonomegalia inguinal. Habitualmente, a lesão primária está localizada na genitália externa, mas pode estar presente na região perianal, parede interna da vagina e na cavidade oral (Smith et al., 2015).

Esta lesão inicial é rica em treponemas, podendo durar algumas semanas e desaparecer espontaneamente. Nos primeiros dias após o surgimento do cancro, existe a possibilidade dos testes não treponêmicos resultarem negativos e os treponêmicos positivos, o que requer atenção do profissional para não considerar o resultado de exame treponêmico como fruto de uma infecção pregressa tratada. Os diagnósticos diferenciais podem incluir herpes simples, linfogranuloma venéreo e causas não infecciosas como erupção por drogas (BRASIL, 2015).

Deve-se ressaltar que a sífilis primária em mulheres é de difícil diagnóstico, visto que o cancro duro é indolor e sua localização pode ser na parede vaginal, cérvix ou colo do útero. Diante deste fato, é importante a

atenção quanto a classificação da sífilis em mulheres, principalmente gestantes, pois diante da ausência de sintomas e da imprecisão do tempo da infecção, a paciente deverá ser classificada com sífilis de duração indeterminada, o que modificará o esquema terapêutico, fundamental em gestantes que necessitam de terapia adequada para se evitar a transmissão vertical (BRASIL, 2015).

A sífilis secundária tem um início muito variável, mas habitualmente apresenta-se entre seis semanas a seis meses após a infecção, podendo durar até 12 semanas, caracterizando a disseminação do *T. pallidum* pelo organismo e mesmo assim evoluir para resolução espontânea (Nyatsanza & Tipple, 2016).

A manifestação clínica da sífilis secundária é um erupção cutânea maculo-papular difusa, podendo apresentar lesões eritemato-escamosas em palmas e plantas, sendo tais lesões não pruriginosas. Pode cursar com lesões eritematosas branco-acizentadas em mucosas ou placas nas mucosas e úlceras rasas principalmente em palato e pilares, mas também na língua (Ramírez-Amador et al., 2013).

Nesta fase, febre, linfadenopatias, mal estar, faringite e cefaléia podem estar presentes. Na sífilis secundária pode ocorrer acometimento meníngeo e ocular, habitualmente uveíte. As lesões cutâneas da sífilis, principalmente as não queratinizadas como condiloma lata e lesões de mucosas, são ricas em espiroquetas e altamente infecciosas (Cohen et al., 2013; Carbone et al., 2016).

Uma variante da sífilis secundária é a sífilis maligna, que apresenta como característica um período de incubação curto, com lesões papulo-pustulosas que evoluem para papulo-crostosas. São lesões importantes, acometendo principalmente face, tronco e couro cabeludo, menos comumente mucosas, palmas e plantas. Sintomas sistêmicos acompanham o quadro como febre, fraqueza, artralgia, mialgia e cefaléia. Com o surgimento do HIV, a manifestação tem sido novamente descrita.

Apesar da apresentação mais dramática em relação à sífilis secundária clássica, esta forma também apresenta uma boa resposta à antibioticoterapia (Corti et al., 2012; Luca et al., 2012; Pleimes et al., 2009; Tucker et al., 2009). A sífilis secundária é marcada por altos títulos dos testes não treponêmicos, associados à testes treponêmicos reagentes, além de grande número de treponemas nas lesões e, como a sífilis primária, não deixa cicatrizes.

A sífilis latente caracteriza-se por apresentar testes sorológicos reagentes sem sinais e sintomas da doença ativa. Este fato não implica na falta de progressão da doença. Didaticamente, a sífilis latente recente habitualmente inicia cerca de 6 meses após a infecção inicial, podendo em até 25% dos pacientes durante esta fase apresentar lesões de pele semelhantes às lesões da fase secundária de forma intermitente, no entanto, mais raramente, lesões de pele podem também estar presentes em até 5 anos de infecção (Cohen et al., 2013; Rodrigues et al., 2012).

Para classificar um paciente como tendo sífilis latente recente, este deverá ter nos 12 meses que antecederam o resultado positivo para sífilis, os seguintes critérios: testes negativos ou aumento do teste não treponêmico ≥ 4 vezes; sinais e sintomas inequívocos de sífilis primária ou secundária ou parceiro com sífilis primária, secundária ou latente recente (Workowski & Bolan., 2015).

A sífilis latente tardia ou de tempo indeterminado é aquela na qual a infecção tem mais de um ano de duração ou não é possível determinar o momento da infecção. Habitualmente os testes não treponêmicos tem títulos $\leq 1/4$ e o paciente não apresenta sinais ou sintomas de atividade da doença. Até 25% dos pacientes nessa fase podem apresentar testes não treponêmicos negativos (Rodrigues et al., 2012; Tramont, 2010).

As manifestações da sífilis tardia ocorrem a partir do primeiro ano da infecção em pacientes não tratados ou inadequadamente tratados. A sífilis terciária ou sífilis tardia sintomática pode ocorrer em até 30% dos pacientes

não tratados, habitualmente entre 2 até 40 anos após a infecção. Atualmente é uma entidade rara, devido aos antibióticos que as pessoas usam ao longo da vida e que têm ação sobre *T. pallidum*.

No entanto, quando presente, a endarterite leva à necrose celular, fibrose, esclerose, cicatrização e perda do parênquima tecidual. Acomete principalmente o sistema nervoso central e cardiovascular e, além das lesões assinaladas acima, há formação de gomas sífilíticas que podem acometer qualquer tecido. As apresentações cutâneas da sífilis tardia são lesões gomosas e nodulares de natureza destrutiva, indolentes, porém que respondem rapidamente ao tratamento. Também estão presentes lesões ósseas e articulares como artrite, sinovite e periostites (BRASIL, 2015).

A manifestação cardiovascular mais comum é a aortite, sendo preferencialmente acometido o ramo ascendente deste grande vaso, pois é ricamente irrigado por vasos linfáticos. Menos frequentemente outras regiões da aorta são acometidas como óstios coronarianos e valva aórtica. O quadro clínico destes pacientes pode ser angina por comprometimento dos óstios coronarianos, dispnéia quando há insuficiência aórtica, porém a principal queixa é dor torácica secundária ao rápido aumento do aneurisma da aorta (Saraiva et al., 2010).

As complicações neurológicas da sífilis terciária ocorrem após vários anos de latência, estão relacionadas a lesões parenquimatosas ou meningovasculares. As manifestações clínicas da forma meningovascular dependem do sítio de trombose, habitualmente a artéria cerebral média e seus ramos, e variam de hemiplegia ou hemiparesia a crises convulsivas focais ou generalizadas, hemianopsia e afasia. Já o envolvimento parenquimatoso é caracterizado pela paralisia geral e *tabes dorsalis* (Ghanem, 2010).

Especial atenção deve-se dar aos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), nos quais a prevalência da sífilis é elevada comparada à população em geral, visto que a presença das úlceras

aumentam a possibilidade de infecção e transmissão do HIV. Além do fato de que a sífilis nas pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) pode manifestar-se de maneira atípica e mais agressiva, observando-se maior número de lesões ulceradas, resolução mais lenta das mesmas, grande número de lesões de pele com apresentações atípicas, sobreposição de estágios da sífilis, assim como evolução mais rápida da sífilis precoce para neurosífilis (Lee et al., 2015).

A invasão do sistema nervoso pelo *T. pallidum* ocorre precocemente no curso da infecção na fase de septicemia. Assim, as manifestações neurológicas podem ocorrer em qualquer fase da infecção. Desta forma, a neurosífilis pode ser detectada na fase aguda ou tardia, podendo ser esta última assintomática ou sintomática. A neurosífilis assintomática é caracterizada pela ausência de sinais ou sintomas neurológicos, mas com a sorologia reagente no líquido e também no sangue (Wong et al., 2015).

A importância da neurosífilis assintomática foi mostrada durante o período pré-antibiótico, quando os pacientes não tratados apresentavam maior probabilidade de desenvolverem complicações neurológicas quando comparados a pacientes com sífilis e sem anormalidades no líquido (Ghanem, 2010).

A neurosífilis sintomática é caracterizada por alterações neurológicas ou visuais, associadas a anormalidades do líquido, como elevada concentração de leucócitos e/ou proteínas e/ou sorológica positiva. As várias expressões clínicas da neurosífilis dependem da localização da lesão. Assim, os comprometimentos das meninges e do globo ocular estão mais associados à neurosífilis aguda, em que a lesão é nos vasos sanguíneos (forma meningovascular), e se o acometimento é no parênquima cerebral, à neurosífilis tardia (Vanhaecke et al., 2016).

A sífilis ocular pode ocorrer em qualquer fase da doença, apresentar distintas manifestações e acometer qualquer parte do globo ocular, além de poder ser a única manifestação da lues. Mas, habitualmente o acometimento

ocular tende a ocorrer nas fases secundária e terciária da sífilis (Dai et al., 2016).

A sífilis ocular é uma manifestação incomum da doença, sendo a uveíte o principal achado, podendo estar presente em até 5% dos pacientes com sífilis terciária. Porém, há uma grande variedade de apresentações, tanto em pacientes portadores de HIV ou não, como retinite focal, papilite, irite, periflebite, vitreíte, edema macular, coroidite e descolamento exsudativo da retina (Mathew et al., 2014; Shen et al., 2015).

A otossífilis, outra manifestação neurológica da lues, está relacionada às apresentações tardias da doença, no entanto pode ocorrer em qualquer estágio. O acometimento auditivo ocorre durante a disseminação dos espiroquetas, que invadem a perilinfa do ouvido interno, levando a inflamação das estruturas do labirinto e da cápsula ótica. A degeneração do órgão de Corti e dos receptores vestibulares pode ocorrer, sendo responsável pelos sintomas de disacusia e tonturas (Neto & Caldas, 1992).

Os sintomas da otossífilis podem ser de início súbito ou insidioso, vão de perda auditiva bilateral, mais comumente assimétrica a zumbidos, tonturas e vertigens. A perda de audição é neurossensorial, afetando frequências baixas e altas e preservando as médias. Os sintomas podem ser flutuantes, isto é, podem surgir, desaparecer e ressurgir ao longo do tempo, mas tendem a progredir no sentido da deterioração auditiva até a surdez se não tratada (Mckenzie & Loock, 2009; De Gouffau et al., 2011).

A hipótese diagnóstica de otossífilis deve ser lembrada por tratar-se de uma situação possivelmente reversível quando adequadamente tratada. Os sintomas vestibulococleares podem ocorrer via acometimento do oitavo par craniano, associado a outras manifestações neurológicas ou principalmente devido ao provável dano direto ao aparato vestibulococlear, sem outros sintomas de neurosífilis (Pasricha et al., 2010).

O diagnóstico presuntivo de otossífilis é realizado na vigência de distúrbios vestibulococleares, associados à sorologia positiva para sífilis. Por vezes, somente os testes treponêmicos são reagentes, visto que, os espiroquetas protegidos dentro do espaço perilinfático, podem não desencadear uma resposta imune sistêmica, estando desta forma os testes não treponêmicos negativos. Mas é claro que devem ser descartadas outras causas de distúrbios do ouvido interno (Gleich et al., 1992).

De grande importância é a sífilis congênita, que ocorre devido à disseminação hematogênica do *T. pallidum* da mãe não tratada ou incorretamente tratada, para o feto, principalmente na fase intra-útero. No entanto, a infecção da criança também pode ocorrer durante a passagem pelo canal do parto.

A maior transmissibilidade da sífilis ocorre nas fases recentes da infecção, principalmente na primária e secundária, no entanto, há documentação de transmissão em qualquer fase da doença. A sífilis congênita pode ser dividida em precoce, com surgimento dos sinais e sintomas até dois anos de vida, e tardia, após esse período. O diagnóstico é complexo, devendo-se levar em consideração aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Deve-se proceder a uma avaliação da mãe, além de uma adequada avaliação clínica da criança, visto que os sinais e sintomas podem ser inespecíficos e por vezes a criança é assintomática.

Os achados mais frequentes são baixo peso ao nascer, prematuridade, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, anemia, alterações osteoarticulares, quadros neurológicos, como convulsões e meningite. Na congênita tardia, a associação de fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico, porém deve-se ter em mente a possibilidade da criança ter se infectado por via sexual. Nesta fase, as principais manifestações estão relacionadas à alterações osteoarticulares, surdez e dificuldade de aprendizado.

1.4. Diagnóstico

O diagnóstico da sífilis é realizado pela associação de dados clínicos e laboratoriais. *T. pallidum* não pode ser cultivado em meios artificiais e é muito delgado para ser observado ao microscópio óptico. Assim, o exame adequado, bacteriológico ou imunológico, dependerá da fase clínica da doença, pois nos estágios muito precoces da infecção os testes imunológicos podem resultar negativos .

Os métodos de detecção direta do *T. pallidum* são a microscopia em campo escuro e o PCR. O exame direto pela microscopia em campo escuro detecta *T. pallidum*, em material proveniente do cancro, lesões úmidas de pele, mucosa e condiloma lata, especialmente na sífilis recente primária, secundária e congênita precoce. No entanto, este exame nem sempre está disponível, além de requerer pessoal treinado para manipular o material (Tipple et al., 2015).

O PCR pode ser usado para a detecção do material genético da bactéria. Entretanto, a sensibilidade do teste varia com o espécime utilizado, apresentando sua melhor performance quando se usa material de úlceras de sífilis primária, cuja sensibilidade é maior que nas amostras de sangue e líquor. A sensibilidade do PCR em amostras de sangue para sífilis latente é aproximadamente de 30%, enquanto que para a sífilis recente, que apresenta lesões ulceradas, pode chegar a 75%, com especificidade variando de 83-96% (Gayet-Ageron et al., 2013).

O PCR ganha importância nos pacientes com sífilis primária, principalmente nos coinfectados com HIV, os quais podem ter desde resposta sorológica exagerada ou até mesmo retardada, estando o PCR apto a detectá-los mesmo quando os métodos indiretos e a microscopia de campo escuro forem incapazes de diagnosticá-los (Grange et al., 2012; Shields et al., 2012).

Assim como os testes não treponêmicos no líquido podem resultar negativos em até 70% dos pacientes com neurosífilis, o PCR no líquido, segundo alguns estudos, apresenta sensibilidade girando em torno de 40 a 60% e especificidade de 97% (Vanhaecke et al., 2016).

Os testes imunológicos são divididos em duas categorias: treponêmicos e não treponêmicos. É importante que tenham elevada sensibilidade, para prevenir os falsos negativos e garantir a correta identificação dos pacientes e que também tenham elevada especificidade para minimizar os falso positivos, evitando-se custos com a repetição desnecessária de exames e condutas inadequadas pelos profissionais de saúde (Kremastinou et al., 2016).

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos contra os antígenos de *T. pallidum* e são os primeiros a ficarem positivos, porém mesmo após o tratamento adequado podem permanecer positivos pelo resto da vida do paciente, desta forma, não são úteis para avaliar a resposta ao tratamento. São exames utilizados para confirmar ou refutar o resultado de um teste não treponêmico positivo.

Dentre os testes treponêmicos utilizados temos os testes rápidos (imunocromatográficos) com resultados em até 30 minutos, importantes na triagem dos pacientes, os quais utilizam sangue total para sua realização. Diante da facilidade e rapidez outros testes rápidos para detecção da hepatite B e C, além do HIV também podem ser realizados na mesma visita, aproveitando-se a oportunidade.

Os testes rápidos são de fácil execução e interpretação e podem propiciar uma intervenção rápida em situações específicas como durante a gestação, no parto, nas emergências e nos postos de atendimento de PVHA.

Outros testes treponêmicos disponíveis são: ensaio imunoenzimático indireto (ELISA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs),

quimioluminescência e testes de hemaglutinação e aglutinação passiva (TPHA). O TPHA é tão específico quanto o FTA-Abs, porém menos sensível que este principalmente nos estágios precoces. O ELISA possui sensibilidade e especificidade similares ao TPHA e FTA-Abs. Os testes treponêmicos podem ser utilizados também em situações em que a suspeita de sífilis existe, porém os testes não treponêmicos foram negativos, como pode ocorrer na sífilis primária, sífilis latente tardia ou na sífilis terciária. O FTA-Abs é o primeiro teste a ficar positivo quando o cancro já tem mais de 10 dias de evolução. Os testes treponêmicos também podem apresentar resultados falso positivos em menos de 2% dos casos, em situações como gestação e infecções por espiroquetas não venéreas, como a *Borrelia burgdorferi* (Smith et al., 2006).

Os testes imunológicos não treponêmicos são utilizados para a detecção de anticorpos não específicos anticardiolipina para os antígenos do *T. pallidum*. Tem sensibilidade de 86% e 100% na sífilis primária e secundária respectivamente. Estes testes tornam-se positivos de uma a três semanas após o surgimento do cancro duro e são rotulados em testes qualitativos, capazes de indicar a presença do anticorpo na amostra e quantitativos, capazes de mensurar os anticorpos, permitindo acompanhar a eficácia ou a falha do tratamento ou mesmo a reinfecção, de acordo com a mudança nos valores dos títulos. Tabela 1.

Tabela 1. Sensibilidade e especificidade de testes treponêmicos e não treponêmicos

Teste/ Sífilis	Sensibilidade %				Especificidade%
	Primária	Secundária	Latente	tardia	
VDRL	78 (74-87)	100	96 (88-100)	71 (34-94)	98 (96-99)
FTA-Abs	84 (70-100)	100	100	96	97 (84-100)
MHA-TP	76 (69-90)	100	97 (97-100)	94	99 (98-100)

MHA-TP: Micro Hemagglutination Assay for *Treponema pallidum*

Adaptado de Larsen, 1995; Ratman, 2005.

O teste não treponêmico mais utilizado é o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), que utiliza metodologia de floculação. Outros testes, como o *Rapid Plasm Reagin* (RPR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST), são modificações do VDRL com o objetivo de melhorar o exame. É importante o cuidado na interpretação dos resultados do VDRL, levando em consideração o momento e o objetivo de sua solicitação (Brasil, 2010).

Um título muito baixo do VDRL pode representar uma “cicatriz sorológica” em paciente previamente tratado, assim como sífilis latente tardia em paciente com a doença a mais de um ano que nunca foi tratada. Importante lembrar que o VDRL pode ter um resultado falso positivo para sífilis, visto que outras condições podem apresentar as mesmas reaginas, tais como as doenças reumatológicas, a gestação, a idade avançada, as doenças hepáticas crônicas e a drogadicção (Nayak & Acharjya, 2012).

Da mesma forma, também pode haver resultado falso negativo do VDRL quando há uma relação desproporcional entre a quantidade de antígenos e anticorpos na amostra testada, levando ao efeito prozona, que pode ser corrigido com a diluição do soro. Em ambas situações, com VDRL positivo ou negativo, a realização do teste treponêmico é capaz de confirmar a sífilis ou descartá-la (Liu et al., 2014).

Habitualmente, a triagem para sífilis é realizada com testes não treponêmicos (RPR ou VDRL) e posteriormente confirmada por testes treponêmicos (FTA-Abs, TPHA, quimioluminiscência). No entanto, alguns algoritmos reversos vêm sendo testados, utilizando-se na triagem testes treponêmicos (Tipple et al., 2015). Este algoritmo reverso, apresenta como vantagem a capacidade de identificar pacientes em todos os estágios clínicos da doença, além de possuir alta sensibilidade na infecção precoce. No entanto, pode levar a tratamentos em excesso em áreas de baixa prevalência.

Como limitação, os testes sorológicos ainda não podem distinguir doença previamente tratada, com persistência de provas não treponêmicas em baixos títulos, de sífilis adquirida tardia, que habitualmente também apresenta baixos títulos nas provas não treponêmicas (Clement et al., 2014; Seña et al., 2011). Na sífilis adquirida tardia os títulos do VDRL tendem a ser $\leq 1/4$ e até 25% dos pacientes não tratados podem apresentar sororeversão do VDRL (Nayak & Acharjya, 2012).

No Brasil o algoritmo a ser seguido depende de cada instituição, estando propostas no protocolo brasileiro, como triagem, o teste rápido para sífilis, o teste treponêmico e o não treponêmico. Realizado o tratamento, deve-se fazer o seguimento com o teste não treponêmico. No caso da gestante, deve-se realizar o VDRL mensalmente até o final da gestação e nos demais casos, o VDRL deve ser feito trimestralmente. É importante lembrar que o parceiro sexual deve ser tratado corretamente, evitando-se recidiva do quadro. Na impossibilidade de determinar a fase da doença devido a ausência de sinais e sintomas e do tempo indeterminado de duração da infecção, o paciente deverá ser tratado como portador de sífilis latente tardia.

Em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) o diagnóstico é realizado da mesma maneira que na população geral, no entanto, estes pacientes podem apresentar grande quantidade de antígenos circulantes, o que pode cursar com efeito prozona dando resultados falso negativos. Da mesma forma, diante da importante imunossupressão de alguns destes pacientes, os testes treponêmicos também podem ser negativos em uma parcela deles.

O diagnóstico de neurosífilis é sempre uma tarefa complicada para os clínicos, visto que nenhum teste de laboratório é ao mesmo tempo bastante sensível e específico. Habitualmente o teste utilizado para diagnóstico de neurosífilis é o VDRL realizado no líquido cefalorraquidiano, que possui baixa sensibilidade em torno de 50% (30 -70%), mas especificidade de 99,8% (Wong, 2015).

Os testes que detectam anticorpos treponêmicos no líquido, como por exemplo o FTA-Abs, carecem de especificidade, no entanto, quando negativos no líquido podem descartar neurosífilis em populações de baixa prevalência e naqueles indivíduos em que a suspeita de neurosífilis é baixa (Dumaresq et al., 2012; Harding & Ghanem, 2012; Levchik et al., 2013).

Desta forma, o diagnóstico de neurosífilis requer a combinação de exames no líquido, por exemplo, contagem de leucócitos, dosagem de proteínas, FTA-Abs e VDRL, associados ou não, a sinais e sintomas da doença.

Pode-se considerar o tratamento para sífilis em pacientes com sintomas neurológicos, que tenham aumento de células e proteínas, mas a sorologia é negativa no líquido. Destaca-se que uma celularidade e proteinorráquia substanciais são mais presentes em acometimento do sistema nervoso central (SNC) na sífilis adquirida recente, já que na fase tardia estas alterações podem ser discretas. Importante lembrar que os pacientes com acometimento meningovascular e do parênquima cerebral podem apresentar testes sorológicos negativos e poucas ou nenhuma anormalidade no líquido (He et al., 2015; Tuddenham & Ghanem, 2015; Sun et al., 2015).

Com relação à sífilis ocular não há características patognomônicas, sendo a coriorretinite, panuveíte, vitreíte, irite as apresentações inflamatórias mais comuns, embora edema de disco, descolamento da retina seroso ou exsudativo e retinite necrotizante possam ocorrer (Chao et al., 2006).

As lesões oftalmológicas da sífilis estão mais associadas a fase secundária e terciária, entretanto, podem estar presentes em qualquer estágio da infecção, sendo que na fase tardia o VDRL pode ser não reagente, o que não descarta o acometimento ocular pela sífilis (Draper & Malloy, 2012).

Pelo fato do nervo óptico e da retina serem considerados extensões do sistema nervoso central, neurite óptica e retinite são geralmente consideradas manifestações de neurosífilis e devem, por conseguinte, serem tratadas como tal. No entanto, há dúvidas quanto ao significado da uveíte sífilítica anterior sem acometimento neurológico (Amaratunge et al., 2010; Benson et al., 2015).

O PCDT recomenda que os pacientes co-infectados com HIV devam ser puncionados se apresentarem pelo menos um dos seguintes critérios: sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos, manifestações de sífilis terciária como aortite e gomas sífilíticas, sífilis latente tardia ou de duração indeterminada, contagem de linfócitos T CD4 <350 células/mm³, VDRL ≥ 1/16 ou RPR ≥ 1/32 e queda inadequada ou estabilização sem queda dos títulos do VDRL durante o seguimento pós tratamento. Estas recomendações estão em conformidade com outros estudos (Janier et al., 2014; Salamano et al., 2016; Workowski & Bolan, 2015).

O diagnóstico da sífilis congênita requer uma avaliação clínico-epidemiológica da mãe, exame físico da criança, associados a testes imunológicos e exames radiológicos. Nesta situação, os testes treponêmicos tem função limitada no diagnóstico de sífilis no recém nascido, visto a IgG da mãe persistir reagente por tempo indeterminado, provavelmente durante toda a vida com possibilidade de transmissão para o filho. No entanto, se persistirem reagentes na criança 18 meses após o parto, estes testes confirmam a sífilis congênita.

Para o diagnóstico de sífilis congênita em criança com menos de 18 meses de idade, utiliza-se o VDRL, que deve apresentar um título duas vezes maior que o da mãe, devendo o exame ser repetido com nova amostra de sangue da criança. Não se deve colher sangue do cordão umbilical devido a possível transferência de anticorpos da mãe para o filho. Os recém-nascidos suspeitos de sífilis congênita, mas com VDRL negativo deverão repetir os testes com um, três e seis meses e depois a cada seis

meses até completar 18 meses de vida. No entanto, se dois testes VDRL seguidos forem negativos, deve-se encerrar a investigação. Para complementar o diagnóstico de sífilis congênita, deve-se realizar exames de imagem, avaliação neurológica com punção lombar, avaliação oftalmológica e otológica, visando o diagnóstico correto, seguido de adequado tratamento dos recém nascidos.

1.5. Tratamento

O tratamento da sífilis em todos os estágios é realizado com penicilina. O regime de tratamento, a via de administração e duração dependerá do estágio da doença. Para os estágios primário, secundário e latente precoce a medicação de escolha é a penicilina G benzatina, 2.400.000 UI, por via intramuscular, em dose única. Na sífilis latente tardia e sífilis terciária a principal medicação continua sendo a penicilina G benzatina na dose de 2.400.000 UI, por via intramuscular, em três doses, com intervalo de uma semana entre cada uma (BRASIL, 2015; Lawrence et al., 2015; Workowski & Bolan., 2015).

O tratamento da neurosífilis, sífilis ocular e otossífilis deve ser hospitalar, com penicilina cristalina, 4.000.000 UI, por via intravenosa, de 4/4 horas, por 10 a 14 dias, nos pacientes adultos, sendo as crianças tratadas da mesma maneira de acordo com o peso. Uma alternativa é o tratamento com ceftriaxona 2 g ao dia, por via intravenosa por 14 dias. Nesse caso há a possibilidade de maior falha, com até 23% de recaída. Destaca-se que o tratamento endovenoso está associado a menor recorrência. Nos estágios da sífilis supracitados, alguns autores recomendam após o tratamento intravenoso, aplicar a penicilina G benzatina conforme o esquema para sífilis

latente tardia (Dowell et al., 1992; Janier et al., 2014; Kim et al., 2016; Workowski & Bolan., 2015; Shann & Wilson, 2003; Tramont, 2010).

Para a otossífilis, alguns autores recomendam a associação de prednisolona 0,5 a 1 mg/kg/dia por um a dois meses ao regime de penicilina endovenosa, no entanto, os resultados são relativamente pobres, podendo haver melhora dos zumbidos e tonturas. Respondem melhor ao tratamento aqueles que iniciaram os sintomas a menos de 5 anos, tem menos de 60 anos e apresentam sintomas flutuantes de perda auditiva (Gleich, 1992).

Os pacientes com sífilis primária e secundária, principalmente aqueles com elevados títulos de VDRL, devem ser alertados sobre a possibilidade da reação de Jarisch Herxheimer, um processo imuno mediado que inicia 2 a 24 horas após o uso da penicilina, cujos sintomas são tremores, febre, cefálea e mialgias. A reação é autolimitada, podendo ser controlada com sintomáticos. Atenção especial deve ser dada às gestantes, visto que a reação pode desencadear o trabalho de parto, porém o tratamento com antibiótico não deve ser adiado (Yang et al., 2010; Tsai et al., 2014).

O regime de tratamento adequado da sífilis nos pacientes coinfectados com HIV permanece em debate apesar de consensos internacionais recomendarem o mesmo tratamento dado a pacientes sem HIV (Seña et al., 2011).

Em pacientes alérgicos à penicilina ou diante da falta da medicação, as alternativas para o tratamento da sífilis são macrolídeos como a azitromicina, tetraciclina como a doxiciclina e cefalosporinas, neste caso a ceftriaxona. Há publicações já evidenciando resistência aos macrolídeos na Ásia, Europa e America do Norte. Estes estudos são realizados através de tipagem molecular com o uso de PCR visto que *T. pallidum* não pode ser cultivado *in vitro* (Martin et al., 2010; Katz et al., 2010).

Os testes treponêmicos não devem ser utilizados no seguimento pós tratamento visto serem qualitativos e permanecerem positivos

provavelmente por toda a vida. Nos pacientes com sífilis primária, secundária ou latente recente é aconselhável repetir o VDRL no mínimo 3 meses após o tratamento, porque até 20% podem experimentar aumento dos títulos imediatamente após a medicação, sem que isso signifique falha, não havendo portanto, necessidade de novo tratamento neste período (Cohen et al., 2013; Holman et al., 2012).

Considera-se o paciente adequadamente tratado, segundo o PCDT brasileiro, quando há queda de duas diluições nos títulos do VDRL em três meses ou três diluições em seis meses após o tratamento. Alguns pacientes, principalmente aqueles tratados tardiamente, podem persistir com baixos títulos do VDRL por longos períodos, sendo esta situação denominada cicatriz ou memória imunológica.

Os pacientes tratados que mantêm títulos do VDRL elevados, por exemplo 1/32, devem ser acompanhados de maneira mais próxima avaliando a necessidade de novo tratamento. No entanto, é importante investigar nova exposição de risco com infecção, a fim de tratar os parceiros, além de descartar quadros infecciosos em que o tratamento realizado não foi o mais adequado, como a neurosífilis. Os pacientes tratados para neurosífilis devem ser repuncionados em 6 meses para avaliar resposta à terapia e falha ao tratamento (Janier et al., 2014; Li et al., 2010).

Os pacientes coinfetados com HIV, após o tratamento, podem apresentar uma queda mais lenta nos títulos do VDRL, sendo recomendado nestes casos, um seguimento de 12 meses para a sífilis adquirida recente e 24 meses para a sífilis adquirida tardia antes de tomar novas condutas (Jinno et al., 2013; Cohen et al., 2013).

No caso da sífilis congênita e da gestante, é importante definir o conceito de tratamento inadequado, isto é, aquele realizado com medicação diferente de penicilina, tratamento incompleto mesmo com penicilina, tratamento inadequado para a fase da doença, não tratamento ou tratamento inadequado dos parceiros com sífilis e tratamento realizado trinta

dias antes do parto. Essas observações são fundamentais para o diagnóstico de sífilis congênita (BRASIL, 2015).

Apesar de ser uma doença bastante conhecida, com tratamento barato e efetivo, a sífilis vem logrando sucesso em perpetuar-se. Apresentou quedas significativas no início do século 21, porém nos últimos anos os registros da infecção sofreram grande impulso, principalmente a sífilis congênita, trazendo preocupação as autoridades de saúde.

Como a doença na maioria dos casos apresenta manifestações brandas, com lesões indolores e elevada transmissibilidade nos estágios iniciais, a sífilis adquirida requer diagnóstico e tratamento oportuno, visando diminuição da transmissão vertical e a redução da prevalência de formas tardias e suas consequências, que tornam a assistência ao paciente mais onerosa para um sistema de saúde já sobrecarregado como o brasileiro.

No Brasil, no âmbito do SUS, além de campanhas publicitárias, distribuição gratuita de preservativos nos centros de atendimento de DST/Aids e hepatites virais, também realizam-se os testes rápidos para sífilis, HIV, hepatites B e C. O teste rápido e os centros especializados, favorecem o diagnóstico e a abordagem imediata do paciente na assistência primária, evitando que casos não tratados, necessitem de atendimento em serviços de maior complexidade devido às complicações da sífilis adquirida tardia e da sífilis congênita.

A sífilis é uma doença de fácil tratamento na fase recente, com excelente resposta a penicilina em dose única, sendo suficiente neste estágio caso o paciente não apresente acometimento do sistema nervoso central. Por tratar-se de uma doença de manejo na atenção primária, chama a atenção a presença da sífilis em hospitais especializados, com formas graves, levantando a questão da insuficiência da rede de assistência básica em saúde no controle da infecção.

Este projeto busca identificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com sorologia reagente para sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal, as apresentações clínicas da doença, comorbidades associadas, tratamento realizado, adequação da assistência prestada aos pacientes conforme o PCDT brasileiro e a real necessidade de atendimento dos pacientes no serviço terciário ou se estes apresentavam manifestações passíveis de resolução na assistência primária.

2. JUSTIFICATIVA

No Distrito Federal, o atendimento do paciente com sífilis ocorre principalmente nas unidades básicas de saúde e nos centros de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis dispersos pelas diversas regiões administrativas.

Porém, alguns pacientes apresentam quadros de sífilis que necessitam de investigação e tratamento em regime hospitalar como aqueles com quadro neuro psiquiátricos e acometimento ocular, por vezes, também associados a síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida) em estágio avançado. Na rede da Secretária de Estado de Saúde (SES - DF), o Hospital de Base é um dos serviços que conta com enfermaria e/ou ambulatório de várias especialidades como infectologia, neurologia, psiquiatria, otorrinolaringologia, oftalmologia além de outras e um ambulatório para coleta de líquido. O hospital recebe grande número de pacientes com as mais distintas patologias inclusive sífilis, provenientes de diversos setores do Distrito Federal e municípios vizinhos.

Pretende-se conhecer o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base, as comorbidades infecciosas como hepatite B e C e principalmente sua associação com o HIV, que pode tornar a apresentação clínica da sífilis mais grave. Esse conhecimento permitirá aos gestores de saúde local avaliar a qualidade do serviço prestado, detectar eventuais falhas no atendimento e condução dos casos pelos profissionais do maior hospital público do Distrito Federal.

3. OBJETIVOS

3.1 – Geral

Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015.

3.2 - Específicos

3.2.1 - definir e classificar clinicamente os pacientes com sífilis;

3.2.2 - avaliar o perfil clínico dos pacientes com neurosífilis e sífilis ocular;

3.2.3 – descrever o perfil dos pacientes segundo idade, sexo e procedência;

3.2.4 - analisar o tratamento realizado diante do diagnóstico;

3.2.5 - verificar a presença de coinfeção com HIV, hepatite B e hepatite C;

3.2.6 – verificar no HBDF o local e as especialidades que atenderam os pacientes.

4. MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo

Realizou-se um estudo descritivo tipo série de casos, abrangendo os pacientes com sorologia positiva para sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de quatro anos, de 1º janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015. Foram utilizados somente dados secundários existentes no sistema informatizado de atendimento da Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal denominado Trackcare e nos prontuários físicos dos pacientes que receberam atenção médica, mas sem registro nos prontuários informatizados.

4.2. População

Foram investigados indivíduos de ambos os sexos, independentemente da idade, com exames positivos para sífilis e pelo menos dois atendimentos no HBDF, sendo o primeiro atendimento relacionado à solicitação do exame para sífilis.

4.3. Critérios de inclusão

1. Foram incluídos os pacientes com teste treponêmico reagente para sífilis, independentemente do resultado do VDRL, que tiveram no mínimo dois atendimentos no Hospital de Base com registros no prontuário, sendo um atendimento relacionado à solicitação do exame para sífilis e o segundo, posterior ao resultado do exame solicitado.

4.4. Critérios de exclusão

1. Os pacientes com testes treponêmicos não reagentes, independentemente do resultado do VDRL, que permaneceram negativos nos exames seguintes.
2. Os pacientes com testes treponêmicos reagentes mas que fizeram apenas uma consulta no Hospital de Base e aqueles nos quais os registros de atendimento na época do exame não foram encontrados.

4.5. Instituição

O Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) tem 740 leitos, é o maior hospital público do Distrito Federal, conta com atendimento emergencial, ambulatorial e enfermarias de distintas clínicas. Possui atendimento de emergência em clínica médica, cirurgia, neurologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, psiquiatria e neurocirurgia. Faz internação em distintas clínicas e seu serviço de infectologia atua na enfermaria, ambulatório e consultoria. Foram realizadas no HBDF no ano de 2015, 265.421 consultas médicas, sendo 115.569 nos serviços de emergência e 149.852 nos ambulatórios.

4.6. Procedimentos

Após a aprovação do projeto de pesquisa, foi confeccionada uma senha pessoal de acesso ao sistema de laboratório da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Seguindo as orientações do sistema de laboratório, chegou-se ao relatório estatístico de resultados de exames para vigilância epidemiológica. Neste relatório buscou-se os exames relacionados à sífilis solicitados por todos os serviços do HBDF, que foram realizados no laboratório de urgência, laboratório de rotina e no banco de sangue.

Os pacientes que apresentaram resultados reagentes, tiveram seu número de prontuário, data de nascimento e nome completo anotados para posterior coleta dos dados clínicos nos prontuários.

Os prontuários foram consultados e dados relativos à idade, sexo, procedência, relações sexuais sem proteção, parceria sexual, uso de drogas, presença de úlcera genital e oral, lesões de pele, queixas neurológicas e visuais foram colhidas. Foram coletados dados relativos a infecção pelo HIV, hepatite B e C, além do número de células T CD4 e carga viral do HIV. Resultados da punção lombar, exames de imagem e tratamentos foram também colhidos. Os dados coletados foram registrados em ficha clínica preparada para esta investigação.

O teste treponêmico reagente foi utilizado para confirmar a infecção sífilítica. Portanto, os pacientes que inicialmente apresentaram somente teste não treponêmico reagente com posterior confirmação da sífilis, também tiveram seus dados colhidos e anotados na ficha clínica.

Alguns pacientes realizaram em curto espaço de tempo vários exames para sífilis em diferentes datas. Alguns indivíduos com neurosífilis realizaram a punção lombar poucos dias após o exame sorológico. Para os pacientes que realizaram vários exames no período de 90 dias, considerou-se apenas uma data para esses exames, inclusive para punção lombar.

Utilizou-se a classificação da sífilis por manifestações clínicas e tempo de infecção, de acordo com o PCDT brasileiro (BRASIL, 2015; BRASIL, 2013).

Manifestação clínica:

- Sífilis primária: presença de úlcera anogenital, com confirmação sorológica ou presença do *T. pallidum*, descartado outro diagnóstico.

- Sífilis secundária: presença de lesões de pele compatíveis com sífilis, com ou sem acometimento de palmas e plantas e confirmação sorológica.

- Sífilis terciária: presença de lesões típicas como goma sífilítica, alterações cardiovasculares e quadros neurológicos sugestivos de sífilis, com confirmação sorológica, descartada outras causas.

- Sífilis latente: pode ser latente recente ou tardia. Em ambas há ausência de sinais e sintomas. É imprescindível a confirmação sorológica. Os casos de duração ignorada, foram classificados como sífilis latente tardia.

- Sífilis congênita: pacientes com menos de 18 meses de idade, com VDRL reagente com título duas vezes maior que o da mãe e novamente reagente após ser repetido com nova amostra da criança.

- Neurosífilis: pode ser sintomática ou assintomática. Caracteriza a forma sintomática a presença de sinais e sintomas neurológicos, associados ao VDRL reagente no líquido, e/ou alterações líquóricas como ≥ 5 leucócitos e/ou ≥ 45 mg/dl proteínas em pacientes HIV negativos, e nos pacientes HIV positivos ≥ 20 células. Na neurosífilis assintomática somente as alterações laboratoriais estão presentes.

- Sífilis ocular: paciente com acometimento ocular compatível com sífilis e confirmação sorológica.

- Cicatriz sorológica: paciente tratado para sífilis com teste treponêmico e não treponêmico reagentes, este em baixos títulos após um ano do tratamento.

Com relação ao tempo de infecção:

- Sífilis adquirida recente: menos de um ano de início da infecção

- Sífilis adquirida tardia: mais de um ano de infecção

Como a sífilis apresenta várias manifestações e simula diversas doenças, os pacientes que apresentaram manifestações cardíacas ou neurológicas, com distintas possibilidades, dentre estas sífilis, mas com outras etiologias mais prováveis, foram classificados como portadores de sífilis latente tardia, quando nenhuma investigação adicional para sífilis foi realizada e não possuíam tratamento registrado. No mesmo sentido, os pacientes com insuficiência ou ausência de dados para classificação da forma clínica e sem registro de tratamento no prontuário, relatórios de alta ou nas prescrições, também foram considerados como portadores de sífilis latente tardia independentemente do título do VDRL.

Os pacientes diagnosticados com neurosífilis ou sífilis ocular, foram avaliados separadamente, visto ser a conduta terapêutica distinta da sífilis adquirida recente ou tardia sem envolvimento neurológico.

Os pacientes que apresentaram o VDRL reagente, mas com teste treponêmico não reagente, foram considerados falsos positivos para sífilis. Aqueles previamente tratados e com títulos baixos foram considerados como cicatriz sorológica quando o tratamento havia sido realizado há mais de um ano.

Os pacientes com sífilis ocular tiveram o resultado do exame do fundo de olho registrado. Os laudos dos exames de imagem também foram coletados e anotados na ficha clínica.

4.7. Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário composto por variáveis demográficas, clínicas, resultados de exames e tratamentos. As variáveis foram idade, gênero, procedência, exposição sexual sem proteção, parceria sexual, uso de drogas, queixa inicial, alteração visual, confusão mental, úlcera genital, rash cutâneo, lesões palmares e plantares, úlceras orais, paciente assintomático, local de diagnóstico, resultados dos testes sorológicos para sífilis, HIV, hepatite B e C, resultados da punção lombar,

dos exames de imagem e tratamentos realizados. O formulário pode ser visto no apêndice A.

Os dados de 186 pacientes foram colhidos apenas dos prontuários eletrônicos. De três pacientes foram colhidos dados dos prontuários eletrônicos e físico e dois pacientes apenas do prontuário físico.

4.8. Análise dos dados

Utilizando os formulários de cada paciente foi construído o banco de dados. Procedeu-se em seguida a análise exploratória, com obtenção das frequências das variáveis, que facilitaram a análise descritiva, cujos resultados foram apresentados sob forma de proporções, médias, desvio padrão, frequências relativas e absolutas nas tabelas e figuras.

4.9. Aspectos éticos

As informações obtidas dos prontuários foram mantidas em sigilo. Por tratar-se de um estudo descritivo a partir de dados secundários existentes nos sistemas informatizados da Secretaria de Estado de Saúde (SES) e de prontuários físicos, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde e aprovado sob o parecer de número 1597502.

5. RESULTADOS

O número total de testes treponêmicos e não treponêmicos, realizados no período de primeiro de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015 no Hospital de Base do Distrito Federal foi de 9.593. Deste total de exames realizados, apenas 404 pacientes possuíam teste treponêmico ou VDRL reagente em pelo menos uma amostra. Destes, foram excluídos 35 pacientes porque não realizaram testes treponêmicos que confirmassem sífilis e 95 com VDRL reagente, porém com o teste treponêmico não reagente, configurando falso positivo, ambas as situações não preenchendo o critério de inclusão e 83 por se adequarem aos critérios de exclusão, ou seja, fizeram apenas uma consulta no HBDF ou não foram encontrados registros de atendimento nos prontuários. Na figura 1 observa-se a amostra final.

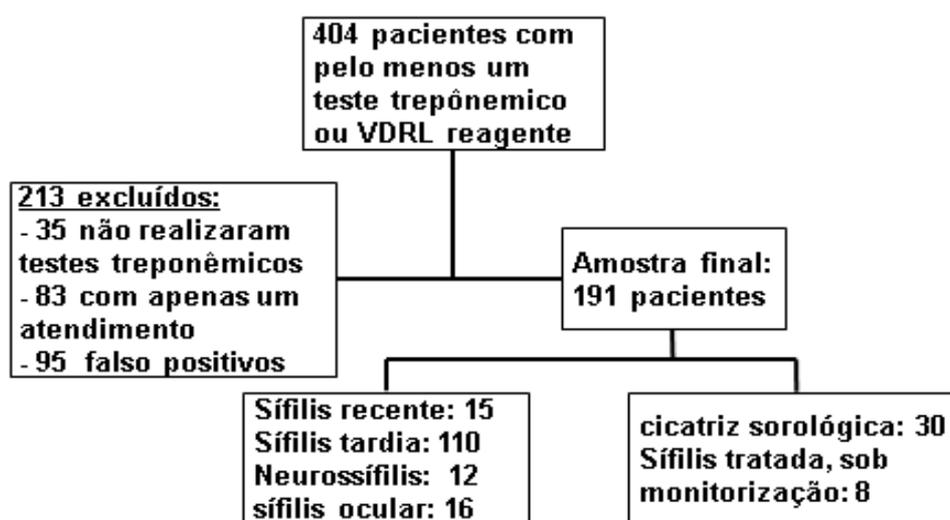


Figura 1. Fluxograma da amostra

Do total de 191 pacientes com sífilis confirmada, 64 (33,51%) eram do sexo feminino e 127 (66,49%) do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi $48,07 \pm 14,40$ anos.

A distribuição dos pacientes com sífilis de acordo com a faixa etária, evidenciou que a maior parte encontrava-se com idade entre 10 e 50 anos, com 107(56,02%) pacientes incluídos nesta faixa. No entanto, 81 pacientes estavam acima de 50 anos, com 51 destes com mais de 60 anos. Observou-se também uma marcada prevalência de sífilis no sexo masculino em todas as faixas etárias, como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2- Distribuição dos pacientes com sífilis, de acordo com a faixa etária e o sexo, atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Faixa etária (anos)	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
< 10	1	2	3
10 a 30	8	25	33
31 a 40	9	21	30
41 a 50	20	24	44
51 a 60	7	23	30
>60	19	32	51
Total	64	127	191

De acordo com a procedência, a maioria dos pacientes residiam em distintas áreas do Distrito Federal, mas também participaram da casuística pacientes dos estados de Goiás e Minas Gerais (Figura 2). A nível do Distrito Federal a maioria era proveniente de Ceilândia com 32 (16,93%) pacientes, Guará com 14 (7,41%) pacientes, Taguatinga e Recanto das Emas, ambas com 12 (6,35%) pacientes. No prontuário de 11 (5,82%) pacientes, constava apenas a informação geral que residiam em Brasília. Provenientes do estado de Goiás foram 30 (15,70%) pacientes e sete (3,66%) foram oriundos do estado de Minas Gerais. Não há registro da procedência de dois pacientes. No apêndice B pode-se observar mais detalhes sobre a procedência dos pacientes.

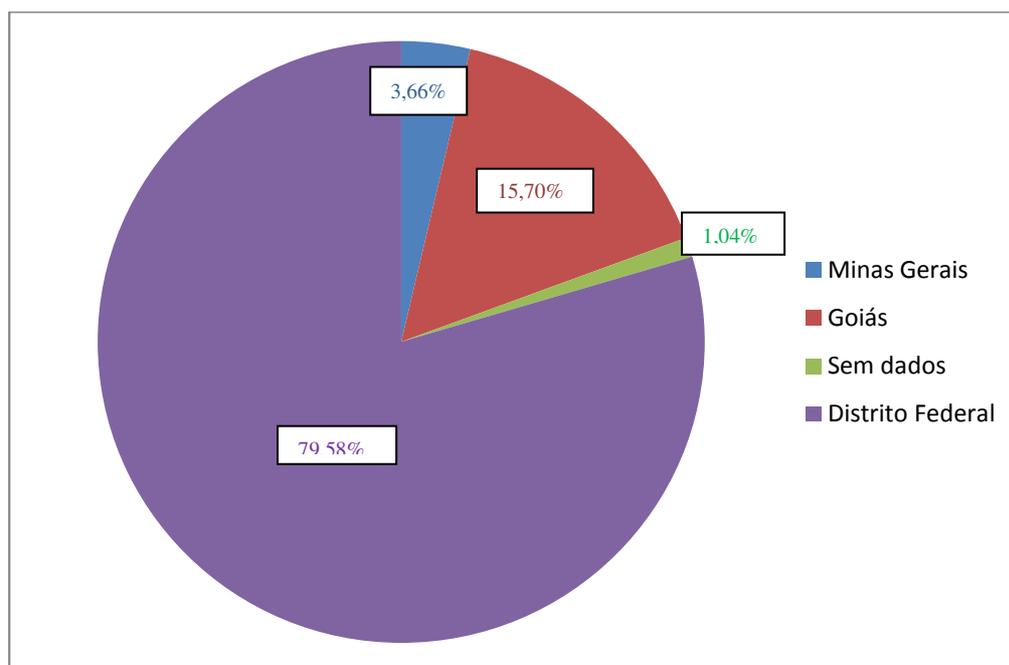


Figura 2. Procedência dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

O Hospital de Base é o maior hospital público do Distrito Federal, com atendimento nas mais diversas especialidades, clínicas e cirúrgicas, em nível de ambulatório, enfermaria, emergência e UTI. Dessas diversas instâncias do hospital foram pedidos exames para sífilis com a seguinte

distribuição: 14 (7,32%) solicitações da emergência, 76 (39,79%) do ambulatório e 101 (52,87%) durante a internação nas enfermarias (Figura 3).

No tocante às solicitações dos ambulatórios, o serviço de infectologia pediu os exames de 28 (14,65%) pacientes e a neurologia de 13 (6,81%). Nas enfermarias também a infectologia conta com o maior número de pedidos de exames para sífilis, 33 (17,28%), seguido pela psiquiatria com 20 (10,47%), neurologia com 17 (8,9%) pacientes, e da cardiologia com 15 (7,85%). As solicitações que partiram da emergência somaram 14 (7,32%). Pormenores sobre as solicitações dos exames para lues podem ser observadas no apêndice C.

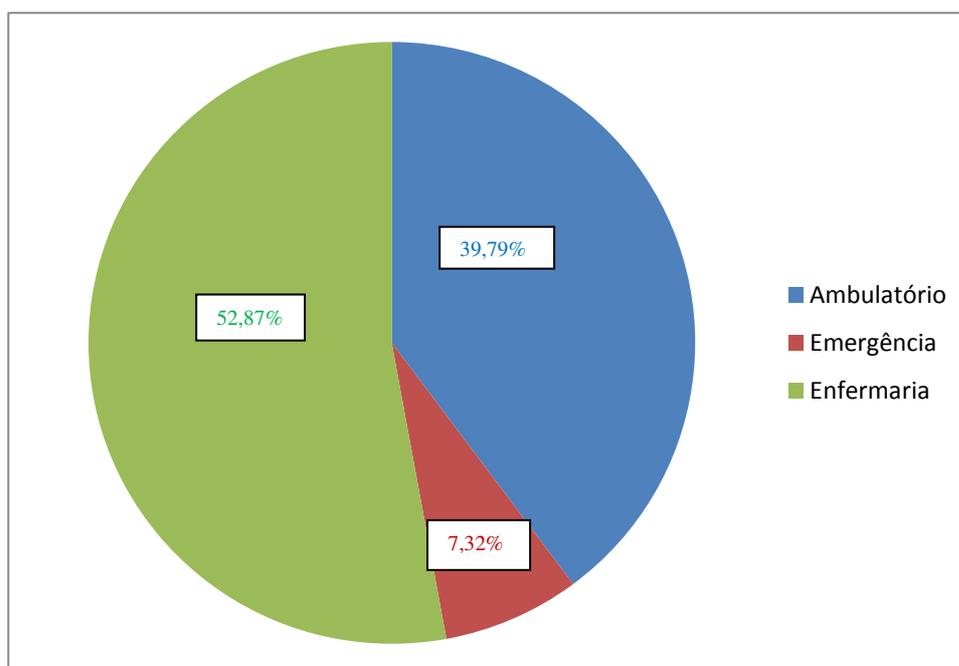


Figura 3. Local da solicitação dos exames para sífilis no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Deve ficar claro que na maioria dos casos desta casuística a sífilis não foi a doença principal em investigação. O exame para lues foi pedido no contexto do estudo do caso, com o resultado reagente nem sempre significando o diagnóstico principal. As investigações ensejavam comorbidades infecciosas e não infecciosas. Dentre as comorbidades infecciosas avaliadas nos pacientes com sífilis, a coinfeção com o HIV

estava presente em 54 (28,27%) indivíduos, sorologia reagente para hepatite C em 6 (3,14%), hepatite B em 1 (0,52), HIV e hepatite B em 1 (0,52%), e HIV e hepatite C em 1 (0,52%) paciente. Sífilis como única infecção esteve presente em 98 (51,31%) pacientes. Em 30 pacientes não foram pedidas sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C. Conforme pode ser visto na tabela 3. Chama ainda a atenção que em 66 (34,55%) pacientes não foram solicitadas sorologia para hepatite B, em 45 (23,56%) não houve pedido para HIV e em 72 (37,69%) não houve solicitação para hepatite C.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com sífilis como infecção única e associada a outras infecções atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Sífilis/ comorbidades	Nº pacientes	%
Sífilis	98	51,31
Sífilis + HIV	54	28,27
Sífilis + Hepatite C	6	3,14
Sífilis + Hepatite B	1	0,52
Sífilis + HIV + Hepatite B	1	0,52
Sífilis + HIV + Hepatite C	1	0,52
Sífilis sem testes para HIV, hepatite B e C	30	15,71
Total	191	100,00

Nos pacientes com sífilis portadores de HIV, o valor médio da contagem de linfócitos T CD4 foi de 286 células por mm³ ± 230 células e a idade média dos pacientes foi de 37,91 ± 11,75 anos.

5.1. Formas clínicas da sífilis

Dentre as diversas manifestações clínicas da sífilis e de acordo com as informações coletadas dos prontuários, fez-se empenho para classificar os pacientes. Deste modo, a sífilis adquirida recente foi diagnosticada em 15 (7,85%) pacientes, dos quais oito (4,18%) eram portadores de sífilis primária, quatro (2,09%) sífilis secundária e três (1,57%) sífilis latente recente, sendo que entre os pacientes com sífilis latente recente, uma estava gestante na ocasião do diagnóstico. A sífilis latente tardia estava presente na maioria dos integrantes do estudo com 110 (57,59%) casos e destes, 3 (1,57%) pacientes eram gestantes (Tabela 4).

A qualidade dos dados disponíveis nos prontuários foi um grande obstáculo para a classificação dos estágios da sífilis. Dos 191 pacientes, 137 (71,72%) apresentavam informações incompletas nos registros, 43 (22,51%) parcialmente completas e apenas 11 (5,75%) prontuários estavam completos em relação a investigação de sinais, sintomas e duração da sífilis.

Tabela 4 – Formas clínicas da sífilis diagnosticadas no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Formas clínicas	Nº pacientes	%
Sífilis primária	8	4,18
Sífilis secundária	4	2,09
Sífilis latente recente	3	1,57
Sífilis latente tardia	110	57,59
Neurossífilis	12	6,28
Sífilis ocular	16	8,37
Sífilis tratada	8	4,18
Cicatriz sorológica	30	15,70
Total	191	100,00

5.2. Neurosífilis

A neurosífilis esteve presente em 12 (6,28%) pacientes, dos quais nove eram do sexo masculino e três do feminino, um destes com sífilis congênita. A idade dos indivíduos com acometimento neurológico variou de um mês até 78 anos. A associação com HIV foi constatada em 5, todos do sexo masculino, com idade entre 22 e 39 anos. Os pacientes com neurosífilis HIV negativo apresentavam idade variando de 38 a 72 anos. Dois pacientes não foram testados para HIV. Os títulos de VDRL variaram de 1/1 a 1/1024 (Tabela 5) e todos tinham testes treponêmicos reagentes no soro.

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer fase da doença, nessa investigação ela ocorreu em dois pacientes com sífilis secundária, cinco com sífilis terciária, um com sífilis congênita e quatro pacientes não reuniram dados para a classificação.

Os três pacientes com mais de 70 anos de idade eram sintomáticos, em acompanhamento junto a neurologia devido a quadro neurológico a esclarecer e um destes foi internado na infectologia para tratamento da neurosífilis.

Os pacientes com acometimento neurológico pela sífilis HIV positivo apresentaram títulos de VDRL maiores quando comparados aos HIV negativo com o mesmo diagnóstico. Digno de nota é que apenas seis indivíduos com neurosífilis apresentaram VDRL reagente no líquido. A celularidade no líquido foi maior nos pacientes HIV positivo. O valor do CD4 nestes indivíduos variou de 61 a 307 células/mm³ e nenhum deles estava em terapia antirretroviral no momento do diagnóstico (Tabela 5).

Tabela 5. Características epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes com neurosífilis atendidos no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015

Idade	Sexo	HIV	CD4	VDRL soro	VDRL líquor	Células /dl	Proteínas mg/dl
1m	F	-	NR	1/128	Reagente	2	104
26	M	+	167	1/256	NR	X	X
36	M	+	X	1/32	Não reagente	40	84
22	M	+	307	1/128	1/32	10	10
35	M	+	73	1/1024	1/4	25	63
38	M	-	NR	1/1	Não reagente	20	53
39	M	+	61	1/512	1/4	519	102
40	M	-	NR	1/32	1/4	X	X
56	F	-	NR	1/16	1/1	0	16
72	M	-	NR	1/128	Não reagente	0	81
76	F	NR	NR	1/1	Não reagente	3	71
78	M	NR	NR	1/8	Não reagente	0	93

F: feminino; M: masculino; m: mês; NR: não realizado; X: sem informação.

Dois pacientes apresentavam teste treponêmico reagente e VDRL com título de 1/1 no soro, ambos com VDRL no líquido negativo e sem história de tratamento prévio para sífilis. O paciente mais jovem apresentava alterações líquóricas compatíveis com sífilis no sistema nervoso central e não foram encontradas outras possíveis causas para estas alterações. A paciente de 76 anos, estava em investigação de quadro demencial e outros possíveis diagnósticos não foram encontrados, porém a paciente reunia critérios para neurosífilis, como confirmação sorológica da sífilis e alterações líquóricas compatíveis.

Dos pacientes com neurosífilis, um apresentava a forma meningovascular. Este paciente não foi inicialmente puncionado, porém recebeu tratamento para a doença cerca de 4 meses após o resultado do VDRL diante da piora do quadro neurológico. Seis meses após o tratamento

o VDRL ainda foi reagente no líquido, com título 1/1, e um ano após o tratamento o VDRL no líquido foi negativo. Apesar dos resultados supramencionados, na última punção lombar, como persistia uma discreta elevação das proteínas e celularidade inferior a 10 células, o paciente foi novamente tratado.

De todos os pacientes com neurosífilis que foram tratados, somente um foi repunçionado para controle terapêutico. Dos pacientes tratados, nenhum apresentou negatificação do VDRL no soro durante o período do estudo nos exames solicitados para seguimento, o que poderia justificar a não realização de punção lombar para controle de cura. A tabela 5 contém os dados laboratoriais dos pacientes com neurosífilis. Nenhum teste treponêmico foi realizado no líquido no Hospital de Base.

5.3. Sífilis ocular

A sífilis ocular foi diagnosticada em 16 pacientes, dos quais 13 do sexo masculino e apenas três do feminino. A idade variou de 25 a 70 anos, sendo os pacientes com lesão ocular HIV positivos mais jovens, idade média de 39,37 anos que aqueles com sífilis ocular HIV negativos, idade média de 50,37 anos.

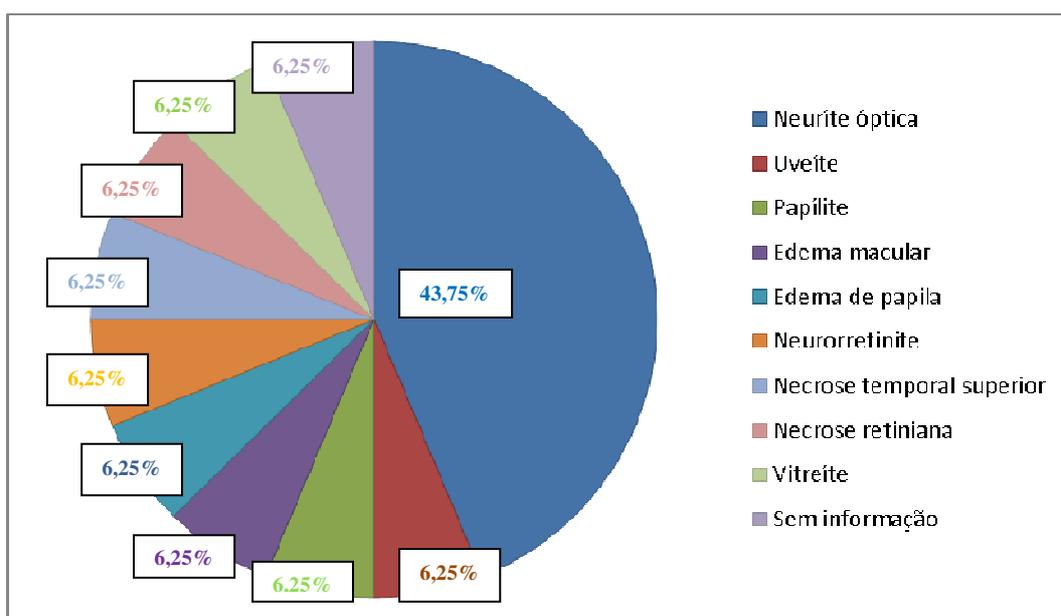
Dos pacientes com sífilis ocular, 50% foram HIV positivos e contavam com os maiores títulos de VDRL no soro. Apesar de recomendado, somente seis pacientes com lues ocular fizeram a punção lombar e dois evidenciaram aumento de células e proteínas compatíveis com neurosífilis, ambos com VDRL no líquido não reagente. Os dois foram testados para HIV e resultaram negativos.

A contagem de linfócitos T CD4 realizada em sete pacientes variou de 101 a 660 células/mm³. Dos oito pacientes com sífilis ocular e HIV, 4 estavam em uso de terapia antirretroviral.

As manifestações oculares dos 16 pacientes foram assim distribuídas: 7 (43,75%) com neurite óptica, dos quais três com lesão

bilateral e quatro unilateral (duas em olho direito e duas no esquerdo), um com neurite óptica unilateral também apresentava uveíte posterior.

Três pacientes apresentavam uveíte, sendo que em um caso estava associada a papilite e outro a neurite. Outras manifestações oculares encontradas foram papilite, edema macular, edema de papila, neurorretinite, necrose temporal superior, vitreíte e necrose retiniana. Alguns pacientes tinham mais de uma lesão e em alguns casos ambos os olhos foram comprometidos. Um paciente sintomático, mas sem fundoscopia foi tratado como portador de sífilis ocular e apresentou remissão completa dos sintomas. As diversas alterações oculares luéticas podem ser vistas na figura 4. Informações detalhadas sobre os pacientes com sífilis ocular, podem ser observadas no apêndice D.



1. Figura 4. Distribuição das lesões oculares observadas nos pacientes com sífilis ocular no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

As manifestações oculares presentes nos pacientes HIV positivo foram necrose retiniana, uveíte, neurite unilateral, neurite bilateral, vitreíte, edema macular e edema de papila. Um paciente HIV positivo não teve o fundo de olho examinado. Nos pacientes com sífilis ocular HIV negativo a

necrose temporal, neurorretinite e papilite estiveram presentes em um paciente cada, já a neurite unilateral em três e bilateral em dois.

À semelhança da neurosífilis, a sífilis ocular pode ocorrer em qualquer período na história natural da sífilis. Dos 16 pacientes com sífilis ocular, seis tinham sífilis secundária, dois sífilis adquirida recente, um sífilis terciária e sete não apresentavam dados suficientes para classificação.

Quando realizados, os exames radiológicos dos pacientes com neurosífilis e sífilis ocular resultaram em sua maioria normais. Em dois pacientes com neurosífilis meningovascular, os achados foram compatíveis com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Nos pacientes com quadros de sífilis adquirida tardia visualizou-se sequelas de acidente vascular encefálico isquêmico crônico. Um paciente com neurosífilis HIV negativo, teve como laudo radiológico lesão subcortical no giro frontal inferior esquerdo, com intensa captação nodular de contraste, sugestivo de goma sífilítica.

5.4. Títulos do VDRL

O único teste não treponêmico utilizado foi o VDRL, cujos títulos variaram amplamente de 1/1 a 1/1024. O valor 1/1 ocorreu em 54 (28,27%) pacientes, seguidos de 1/2 em 29 (15,18%), 1/4 em 23 (12,04%) e 1/128 em 17 (8,90%) e assim por diante. O título máximo foi de 1/1024 em um paciente. Um paciente apresentou apenas VDRL qualitativo reagente, um inconclusivo, 10 com VDRL não reagente e seis não realizaram o exame. Mais informações na tabela 6.

Os testes treponêmicos utilizados foram Elisa-IgG, em quatro pacientes, FTA-Abs em 10, quimioluminescência em 9, imunocromatografia em 74 e TPHA em 181 pacientes. O TPHA foi o teste confirmatório mais utilizado, sendo reagente em 88,48% dos pacientes, os demais, especialmente a imunocromatografia, atuaram como segundo exame confirmatório (Tabela 7).

Tabela 6 – Distribuição das frequências dos títulos do VDRL nos pacientes com sífilis no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Título do VDRL	Nº pacientes	%
1/1	54	28,27
1/2	29	15,18
1/4	23	12,04
1/8	11	5,75
1/16	11	5,75
1/32	14	7,32
1/64	7	3,66
1/128	17	8,90
1/256	3	1,57
1/512	3	1,57
1/1024	1	0,52
Reagente	1	0,52
Inconclusivo	1	0,52
Não reagente	10	5,23
Não realizado	6	3,14
Total	191	100,00

Tabela 7 – Teste treponêmico (TPHA) utilizado nos pacientes do Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015

TPHA	Nºpacientes	%
Reagente	169	88,48
Não Reagente	12	6,28
Não realizaram	10	5,23
Total	191	100,00

5.5. Tratamento

Dos 191 pacientes, 153 (80,1%) requeriam tratamento antibiótico, mas somente para 72 (47%) foram encontrados registros de tratamento. Para os demais 81 (52,94%) pacientes não foram encontradas quaisquer informações de tratamento nos prontuários e nas prescrições médicas.

Entre os 81 sem registro de tratamento, um foi classificado como portador de sífilis primária, um como sífilis latente recente, 72 como latente tardia, dois como neurosífilis e cinco como sífilis ocular. A distribuição destes pacientes sem informação de tratamento da sífilis segundo os títulos do VDRL foi: 34 com título 1/1, 17 com 1/2, oito com 1/4, seis com 1/8, um com 1/16, três com 1/32, um com 1/64, dois com 1/128, cinco com VDRL não reagente, três com VDRL não realizado e um com VDRL inconclusivo.

Dos 81 pacientes sem registros de tratamento, em 47 (58%) não foram encontrados nenhuma referência aos termos sífilis, lues, VDRL e aos testes treponêmicos nas anotações da consulta de solicitação do exame e nem em atendimentos após o resultado. Os outros 32 (39,5%) pacientes possuíam registros do VDRL nos atendimentos, sem condutas relativas a estes resultados, exceto em quatro nos quais foi solicitado o FTA-Abs, em um outro solicitado novo VDRL e outro foi considerado como cicatriz sorológica. Nos dois pacientes restantes não tratados, foi questionado sífilis e neurosífilis e solicitados pareses, porém condutas concretas não foram encontradas nos prontuários.

Considerando o tratamento em relação à classificação clínica, temos que sete pacientes com sífilis primária, todos os quatro com sífilis secundária, dois com sífilis latente recente, 38 com sífilis latente tardia, 10 com neurosífilis e 11 com sífilis ocular foram tratados.

A adequação do tratamento conforme o estágio clínico da sífilis apresentou muita variação. Dos oito pacientes com sífilis primária somente um foi tratado com posologia e tempo adequados conforme o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com

infecções sexualmente transmissíveis, os outros sete foram tratados como sífilis adquirida tardia ou neurosífilis. Dos quatro com sífilis secundária, um foi tratado com subdose de penicilina G benzatina 1.200.000 UI IM a cada 21 dias, e dois receberam tratamentos para sífilis adquirida tardia ou neurosífilis.

Dos 38 com sífilis latente tardia tratados, 4 (10,5%) receberam penicilina em doses inferiores às recomendadas, em 14 (36,84%) o esquema foi compatível com tratamento de neurosífilis, em 5 o tempo de tratamento foi insuficiente ou somente o nome da medicação sem outras informações foi encontrado. Um paciente classificado com neurosífilis foi tratado com penicilina G benzatina na dose total de 7.200.000 UI (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição dos tratamentos para sífilis realizados no Hospital de Base no período de 01/01/2012 a 31/12/2015 conforme adequação do tratamento para a estágio clínico.

Tratamento	Adequado	Subdose	Superdose	Incompleto	Total
Sífilis adquirida recente	4	1	8	0	13
Sífilis adquirida tardia	15	4	14	5	38
Neurosífilis	9	1	0	0	10
Sífilis ocular	11	0	0	0	11
Total	39	6	22	5	72

Trinta e nove (54,16%) pacientes foram adequadamente tratados, seis (8,33%) receberam doses inferiores e 22 (30,55%) superiores as recomendações do PCDT. Cinco (6,94%) pacientes realizaram tratamentos incompletos ou somente o nome da medicação foi encontrado.

As medicações utilizadas no tratamento dos pacientes foram a penicilina G benzatina, penicilina cristalina e ceftriaxona. Dos 72 tratados, a penicilina G benzatina foi utilizada em 33 (45,83 %), ceftriaxona em 27 (37,5%) e a penicilina cristalina em 12 (16,6%).

6. DISCUSSÃO

Diversas regiões do mundo vêm apresentando elevação na incidência de sífilis. Distintas populações podem ser afetadas, e as consequências da transmissão vertical da sífilis são amplamente conhecidas, além das manifestações dos distintos estágios, os quais podem variar nas suas apresentações segundo a imunidade do paciente.

Dos 404 pacientes com possível diagnóstico de sífilis, somente 191 foram considerados neste trabalho, isto é, menos de 50% dos casos. Isso ocorreu pelo fato de 95 pacientes serem falso positivo para sífilis, 35 pela do teste confirmatório e 83 pela absoluta falta de informação clínica registrada nos prontuários.

Em consonância com os dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis (2015) do Distrito Federal, também foi observado neste estudo maior prevalência da doença na população masculina, com 127 casos diante de 64 do sexo feminino, com a razão entre os sexos de 1,98. Porém, diferentemente deste Boletim em que a maioria dos pacientes encontrava-se na faixa etária entre 20 e 39 anos, a maioria dos pacientes do estudo, encontrava-se nas faixas etárias acima de 40 anos, o que pode explicar o grande número de pacientes com provável sífilis latente tardia.

Em conformidade com a vigilância epidemiológica do Distrito Federal, também Ceilândia foi a procedência da maioria dos pacientes, no entanto, este estudo trouxe Guará no lugar de Samambaia na sequência. Constata-se um número razoável de pacientes oriundos do estado de Goiás, principalmente das cidades do entorno, além do estado de Minas Gerais, o que destaca a importância regional do Hospital de Base.

O fato do Hospital de Base não ser um centro de referência de testagem e atendimento de pacientes com infecções sexualmente transmissíveis, pode justificar a grande maioria dos pacientes ter

diagnosticada a sífilis durante a internação e não em consultas ambulatoriais como ocorre habitualmente.

O serviço de infectologia foi responsável pelo acolhimento da maioria dos pacientes com sífilis visto atribuições próprias da especialidade. No entanto, os dados refletem a ampla distribuição dos pacientes com sífilis em distintos setores do hospital, com os serviços de cardiologia, neurologia e psiquiatria com números expressivos, destacando a importância do preparo profissional para atendimento destes pacientes, já que a sífilis não foi a causa primordial do atendimento, e a doença foi diagnosticada na maioria dos casos durante a internação.

As manifestações das formas clínicas recentes da sífilis são bem conhecidas, o que colabora, juntamente com uma história clínica adequadamente colhida e testes sorológicos, com o diagnóstico e consequente instituição do tratamento para tais fases. Nas formas recentes de sífilis, sem acometimento do sistema nervoso, o tratamento é simples, barato, efetivo e pode ser realizado com única aplicação de penicilina G benzatina, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento, diferentemente da sífilis adquirida tardia em que o tratamento é prolongado, por vezes, requer internação, consequentemente tornando-se oneroso para o sistema de saúde.

No entanto, é a fase latente da sífilis, recente ou tardia, a responsável pela maioria dos casos da doença, e seu diagnóstico é realizado pela positividade dos testes sorológicos, na ausência de sinais e sintomas clínicos dos diversos estágios. Neste estudo, os pacientes com sífilis latente tardia responderam pela maioria dos casos (Workowski & Bolan., 2015).

O número expressivo de pacientes com sífilis latente tardia nesta série de casos, pode ser explicado pelo fato da maioria das anotações nos prontuários ser incompleta, com uma anamnese pobre na pesquisa de sinais e sintomas clínicos dos distintos estágios, além da falta de registro do motivo que levou à solicitação dos testes para sífilis e a idade média elevada dos pacientes, o que pode ter dificultado a classificação adequada, levando a uma superestimação dos casos de sífilis latente tardia.

Outro ponto relevante que provavelmente explique o grande número de pacientes com sífilis latente tardia no HBDF, pode ser a distribuição de centros de testagem, aconselhamento e tratamento para doenças sexualmente transmissíveis em distintas regiões do Distrito Federal, os quais provavelmente acolhem os pacientes sintomáticos com sífilis adquirida recente.

O PCDT brasileiro enfatiza que o paciente com sífilis latente de duração ignorada deve ser tratado como sífilis latente tardia, além de deixar claro que a cicatriz ou memória imunológica está relacionada ao paciente com títulos baixos do VDRL que foi devidamente tratado. Destaca-se o fato de que, nos pacientes com sífilis latente tardia, habitualmente os títulos de VDRL são $\leq 1/4$, devendo-se ter atenção quando da definição do estágio clínico, visto que os testes sorológicos isoladamente são incapazes de diferenciar sífilis latente tardia, sífilis adquirida recente e sífilis tratada (Tramont, 2010).

Percebe-se a importância de uma anamnese e exame clínico adequados para a caracterização dos estágios da sífilis, o que irá implicar no tratamento correto e também no seguimento pós tratamento, já que a classificação incorreta da fase clínica, pode levar a tratamentos inapropriados, com doses excessivas das medicações, ou tempo curto de tratamento, possibilitando a evolução da doença para formas graves, visto a crença que o paciente foi corretamente tratado (Mattei, 2012).

A correta caracterização das fases da sífilis também deve ser destacada diante da elevada transmissibilidade da doença nos estágios recentes, tanto por via sexual como vertical, não excluindo a possibilidade de transmissão vertical da sífilis de gestante com sífilis latente tardia. Neste estudo, duas gestantes com sífilis não receberam o tratamento no momento oportuno, sendo que para uma destas não há registros de tratamento no serviço e a outra foi tratada somente após o parto, apesar da paciente ter permanecido internada por vários dias após o resultado positivo do exame (BRASIL, 2015; Peeling & Hook., 2006).

Mediante tais fatos, constata-se o protagonismo de uma história clínica e exame físico adequadamente realizados, os quais possibilitam o reconhecimento clínico das fases da sífilis, assim como o correto seguimento pós tratamento, evitando-se novos tratamentos ou procedimentos invasivos, como punção lombar, diante de pacientes com redução mais lenta dos títulos de VDRL, o que pode ocorrer nos casos de sífilis latente tardia corretamente tratados, que não foram reinfectados (Seña, 2015).

No estudo, muitos pacientes com manifestações clínicas que poderiam ser fruto da sífilis terciária foram diagnosticados com sífilis latente tardia, já que os dados clínicos para a classificação como sífilis terciária foram insuficientes, outras doenças não foram descartadas e uma prova terapêutica não foi instituída.

Neste cenário encontram-se quatro pacientes com queixas otológicas, desde perda da acuidade auditiva, tonturas e zumbido, sintomas que podem estar relacionados a otossífilis, em que o otorrinolaringologista solicitou os exames para investigação da sífilis e reavaliou o paciente, porém, em apenas um deles o diagnóstico de lues foi lembrado, mas o paciente foi tratado com uma única dose de penicilina G benzatina na dose 1.200.000 UI IM, o que é insuficiente diante da baixa penetração deste tipo de penicilina na perilinfa. A otossífilis deve ser tratada com o mesmo esquema terapêutico indicado para pacientes com neurosífilis, além da associação de corticóide por até 2 meses (Pasricha et al., 2010).

Por ser uma manifestação da sífilis adquirida tardia, o título de VDRL pode ser baixo ou até mesmo não reagente. Assim, o diagnóstico de otossífilis é controverso, diante de distintas causas possíveis de tais sintomas. Porém, por tratar-se de uma causa reversível de surdez e apresentar melhora de até 80% nos sintomas de zumbido e tontura, deve ser levada em consideração quando os testes sorológicos confirmarem a infecção e o paciente não tiver história de tratamento prévio (Mckenzie & Looch, 2009).

Os pacientes com manifestações mais grave da sífilis foram avaliados separadamente já que as manifestações da neurosífilis e sífilis ocular podem ocorrer em qualquer fase da doença. A coinfeção com HIV parece não aumentar o risco destas manifestações mais graves nos pacientes com sífilis adquirida recente, por esta razão, somente os pacientes com sintomas neurológicos, oftalmológicos e otológicos tem indicação punção lombar na sífilis adquirida recente. Em relação a sífilis adquirida tardia os dados são mais escassos, porém recomenda-se a investigação líquórica visando encontrar os pacientes com neurosífilis assintomática (Janier et al, 2014; Workowski & Bolan, 2015).

Os pacientes com sífilis ocular neste estudo, diferentemente da literatura, em que a uveíte é a apresentação mais comum, apresentaram como principal manifestação a neurite óptica, seguida pela uveíte (Amaratunge et al., 2010). Devido a grande sobreposição de sinais e sintomas entre neurosífilis e sífilis ocular, os pacientes com sífilis e envolvimento ocular, caso não tenham contra-indicação, devem ser submetidos a punção lombar para coleta e análise do líquido, recomendação que não foi seguida em 9 dos 16 pacientes com sífilis ocular.

A despeito do fato dos pacientes com sífilis ocular serem tratados da mesma forma que os pacientes com neurosífilis, a avaliação das possíveis alterações líquóricas no paciente com sífilis ocular, permitem quantificar a atividade da doença no sistema nervoso central, além de fornecer elementos (VDRL, celularidade, proteínorraquia) para avaliar a eficácia da terapia durante o seguimento clínico do paciente. Diante do aumento dos casos de sífilis, em pacientes com queixas visuais é importante a suspeita de sífilis ocular, principalmente na população de PVHA, como mostrado neste estudo onde metade dos pacientes com sífilis ocular eram portadores da retrovírose. Como em outros estudos, houve ampla variação no valor dos linfócitos T CD4 dos pacientes com acometimento ocular, com contagem variando de 101 a 660 células/mm³ (Dai, 2016; Moradi, 2015).

Claramente, não se pode esquecer outras causas de doenças infecciosas responsáveis pelo acometimento ocular em PVHA, como

toxoplasmose, herpes simples; e em pacientes com imunossupressão grave, com contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 50 células/mm³ lembrar também do citomegalovírus (Sahin, 2015; Tucker, 2011; Shinha, 2016).

Destaca-se que a retinite necrotizante relacionada a sífilis, pode ser difícil de diferenciar de uma necrose retiniana aguda por herpes vírus, levando o paciente a não ser tratado com antibioticoterapia ativa contra o *T. pallidum* como ocorreu em um paciente do estudo, que foi tratado para infecção por herpes vírus e toxoplasmose (Tran et al., 2005).

Deve-se atentar para o fato que o envolvimento ocular pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis, mais comumente na sífilis secundária e terciária, com variados títulos de VDRL, inclusive não reagentes, como foi constatado em um paciente nesta série de casos, destacando-se a importância do diagnóstico de sífilis em pacientes com processo inflamatório ocular, sem a adequada resposta ao corticóide e outros tratamentos, que apresentam somente o teste treponêmico reagente, o que pode ocorrer em até 25 a 30 % dos pacientes com sífilis adquirida tardia (Aldave et al., 2001; Herbort et al., 2011; Sahin & Ziaei, 2015).

A identificação oportuna de um potencial acometimento ocular pela sífilis, juntamente com uma avaliação pelo oftalmologista e a instituição do tratamento adequado são elementos fundamentais na prevenção e manejo dos sintomas visuais e sequelas resultantes da sífilis ocular, visto que sua apresentação pode ter um curso agudo ou crônico e os pacientes que iniciam o tratamento com mais de 12 semanas desde o início do quadro tendem a ter um prognóstico visual menos favorável que aqueles com início precoce da terapia (Bollemeijer et al., 2016).

Em conformidade com outros estudos, a média de idade dos pacientes coinfectados com HIV apresentando sífilis ocular e/ou neurosífilis foi menor que a média de idade dos pacientes HIV negativos (Lasso et al., 2009).

Alguns fatores associados ao paciente, como início assintomático da infecção ou o fato destes se considerarem de baixo risco para aquisição de uma infecção sexualmente transmissível e não realizarem os exames para

diagnóstico, até a probabilidade dos profissionais de saúde considerarem alguns indivíduos, por exemplo pessoas idosas ou casadas, um grupo de menor risco para infecções sexualmente transmissíveis, permitem um curso crônico da infecção latente e conseqüentemente uma prevalência de lesão neurológica ou ocular em indivíduos HIV negativos com idade mais avançada, como visto nesta série de casos (Maves et al., 2008).

A neurosífilis estava presente em 5 pacientes infectados pelo HIV, com idades variando de 22 a 39 anos, diferentemente dos não coinfetados com HIV em que a média de idade foi mais elevada, quando excluída a sífilis congênita. Destaca-se que dos três indivíduos com mais de 70 anos, dois não foram testados para HIV, e todos tinham queixas neurológicas e apresentaram distintos títulos de VDRL no soro, mas com alterações liquóricas compatíveis com neurosífilis descartadas outras causas.

Apesar da neurosífilis ocorrer em qualquer estágio da sífilis e independentemente da idade do paciente, a idade média dos HIV positivo com acometimento neurológico pela sífilis neste estudo foi menor que dos HIV negativo. (Poliseli et al., 2008).

Nesta série de casos, todos os pacientes com neurosífilis HIV positivo apresentavam critérios laboratoriais para a punção lombar, como contagem de linfócitos T CD4 < 350 células/mm³ ou VDRL sérico ≥ 1/16 conforme o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Brasil, estando a conduta em conformidade com a literatura que indica a testagem do líquido nestas circunstâncias.

Importante frisar que o diagnóstico de neurosífilis costuma ser um desafio, visto a baixa sensibilidade do VDRL e a baixa especificidade do FTA-Abs no líquido, sendo que este último exame não foi realizado no Hospital de Base. Assim, o diagnóstico presuntivo da sífilis foi pensado pela ausência de outras situações que justificassem as alterações liquóricas e achados clínicos em paciente com testes sorológicos positivos para sífilis que tinham alteração da celularidade e/ou das proteínas no líquido. Desta forma, a neurosífilis provável foi encontrada em sete pacientes desta série,

restando outros sete com acometimento neurológico comprovado diante do VDRL positivo no líquido.

Entre os 28 casos com apresentações mais graves da sífilis, 10 tinham sífilis adquirida recente, dos quais oito com envolvimento ocular e dois com sintomas neurológicos e posterior neurosífilis confirmada. Estes sinais e sintomas justificam a punção lombar nestes casos, visto que até 40% dos pacientes com sífilis adquirida recente não tratada podem apresentar anormalidades no líquido, o que não prediz falha ao tratamento indicado para o estágio ou complicações neurológicas futuras. Desta forma, a não ser que o paciente com sífilis adquirida recente, apresente falha ao tratamento ou tenha evidência de envolvimento neurológico ou ocular, a punção lombar de rotina não está indicada (Augenbraun & Rolfs, 1998).

Atualmente, homens que fazem sexo com homens (HSH) representam um dos grupos mais vulneráveis para aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, observando-se uma importante prevalência de sífilis entre HSH portadores do HIV. Estes fatos podem refletir a falta de adesão ao uso de preservativos, múltiplos parceiros, uso de substâncias que podem alterar a percepção de risco durante um relação sexual e falta de informação adequada sobre o risco de contrair uma doença sexualmente transmissível (Cohen et al., 2013).

O estudo evidenciou que 54 (28,27%) pacientes também eram portadores do HIV, no entanto, poucos foram os pacientes com sífilis e hepatite B ou hepatite C. Trinta pacientes não foram testados para as três doenças virais citadas. Deve-se destacar a relevância da coinfeção com HIV, visto que a interação entre as duas doenças propicia o aumento da transmissibilidade delas, além de levar a apresentações atípicas da sífilis recente, como múltiplas úlceras genitais.

No ano de 2016, o Conselho Federal de Medicina emitiu uma recomendação para que os médicos orientem seus pacientes a realizarem exames para detecção de sífilis, HIV, hepatite B e C. Apesar de ser uma recomendação posterior ao período do estudo, convém lembrar que tais

doenças compartilham vias comuns de transmissão e que já era prudente a investigação de tais comorbidades nos pacientes com sífilis (CFM, 2016).

Apesar do tratamento da sífilis ser relativamente simples, dos 153 (80,10%) pacientes deste estudo com indicação de tratamento, apenas para 72 (47%) foram encontrados registros de tratamento no prontuário ou prescrições médicas. As formas recentes de sífilis foram as que mostraram melhores taxas de tratamento, no entanto, para sífilis latente tardia, informações acerca de tratamento foram encontradas em menos de 40% dos pacientes classificados neste estágio.

Entre os pacientes tratados, observou-se algumas inadequações, como duração e posologia do tratamento superiores ou inferiores as recomendações vigentes a época, fatores que geram gastos extras com pacientes sem necessidade de terapias prolongadas e de maneira mais drástica, a tratamentos insuficientes que podem permitir a manutenção e evolução da infecção para quadros mais graves diante da falsa ideia de tratamento adequadamente realizado. Entre os pacientes tratados de forma inadequada, registrou-se uma gestante internada no Hospital de Base tratada somente 2 meses após o resultado positivo do VDRL e quando o parto já havia ocorrido, com ceftriaxona 2 gramas endovenoso ao dia por 14 dias. No polo oposto, um paciente jovem com diagnóstico de AVEi, com VDRL 1/128 e provável neurosífilis forma meningovascular foi tratado com penicilina G benzatina em dose total de 7.200.000 UI IM.

Chama atenção os 81 pacientes para os quais nenhuma informação sobre tratamento foi encontrada nos registros em prontuário ou prescrições. Destes, mais da metade não apresentavam nenhuma referência ao VDRL, sífilis, lues, penicilina ou benzetacil nas anotações relativas ao dia da solicitação do exames e em avaliações médicas posteriores ao resultado. Apesar da maioria dos paciente sem registros de tratamento apresentarem títulos do VDRL inferiores a 1/4, a literatura não autoriza considerar tais pacientes como portadores de cicatriz sorológica caso o tratamento não tenha sido realizado, pelo contrário, enfatiza que os pacientes com sífilis

latente tardia habitualmente apresentam títulos do VDRL $\leq 1/4$ (Tramont, 2010).

Os demais 32 pacientes sem dados relativos ao tratamento da sífilis tiveram o VDRL positivo registrado nos prontuários, sem comentários sobre o resultado e sem qualquer referência a um tratamento específico, exceto cinco destes pacientes para os quais foram solicitados desnecessariamente novos testes treponêmicos para confirmar o diagnóstico que já estava feito. Deve-se destacar que todos os 191 pacientes da amostra final foram avaliados pelo menos duas vezes, sendo a segunda avaliação após o resultado do exame positivo para sífilis.

A escassez de informações dos prontuários não permitiu esclarecer se estes pacientes foram em algum momento tratados ou se realmente não foram tratados e quais os motivos que levaram a tal fato. Mediante a dúvida com a realização ou não do tratamento, optou-se por considerar os pacientes sem registros de tratamento no prontuário, nos relatórios de alta ou nas prescrições e na ausência de sinais ou sintomas dos estágios específicos da sífilis, como portadores de sífilis latente tardia, independentemente do título do VDRL.

Em poucos casos, os pacientes sem dados sobre tratamentos foram encaminhados para serviços de referência fora do Hospital de Base, apesar deste contar com tal unidade. Em outros, os títulos baixos do VDRL foram considerados como falso positivo para sífilis apesar da positividade dos testes treponêmicos.

T. pallidum continua muito sensível à penicilina, sendo importante a manutenção de concentração adequada por longo tempo para o correto tratamento. Desta maneira, o tratamento para sífilis recente pode ser feito com uma única dose de penicilina G benzatina de 2.400.000 UI IM. Apesar de registros de resistência a azitromicina, o tratamento com este antibiótico também pode ser realizado em dose única.

No entanto, o tratamento da sífilis adquirida tardia requer tempo mais prolongado, tanto de medicações orais, quanto injetáveis, e o fato de um paciente ao longo da vida ter feito vários cursos de antimicrobianos que

possam atuar no *T. pallidum* não pode servir como garantia de um tratamento adequado, visto que o intervalo aceitável entre as doses de penicilina benzatina pode ser de até 14 dias antes que se deva reiniciar o esquema, o qual conta com três doses de 2.400.000 UI IM por semana, durante três semanas. Alguns autores recomendam que o intervalo entre as doses não exceda 9 dias baseado em estudos farmacológicos (Collart et al., 1980; Dunlop, 1985).

Além dos pacientes com sífilis que tinham baixos títulos de VDRL, indivíduos com títulos superiores a 1/32 também deixaram de receber o devido tratamento. Novamente, as razões para tal fato não estavam reportadas nos prontuários, assim como o motivo da solicitação de novos testes também não se encontravam presentes.

Deve-se ressaltar que protocolos internacionais e o protocolo brasileiro enfatizam uma atenciosa anamnese e exame físico dos pacientes com suspeita de sífilis e que os testes sorológicos são complementares e importantes ferramentas na consolidação do diagnóstico. Entretanto, todos os testes utilizados para auxiliar no diagnóstico da sífilis possuem limitações, assim devem ser usados com prudência, visto que dissociados da avaliação clínica não são capazes de prever a fase clínica e/ou se o paciente já foi tratado e conseqüentemente induzir a condutas equivocadas (Janier, 2014; BRASIL, 2015; Workowski & Bolan, 2015).

A respeito dos exames, temos que os testes treponêmicos são os primeiros a positivarem no curso clínico da sífilis e podem ser os únicos reagentes no momento do diagnóstico da sífilis primária como visto em um paciente deste estudo. Ressalta-se que os testes treponêmicos em pacientes com sífilis primária, tratados precocemente podem tornar-se negativos após 2 a 3 anos, o que habitualmente não acontece em pacientes tratados depois do secundarismo, com sífilis adquirida tardia, idosos e pacientes com baixos títulos do VDRL basal (Romanowski et al., 1991; Seña et al, 2015).

Alguns considerações são importantes relativas ao VDRL, visto que este pode ser positivo em situações em que a sífilis não foi confirmada pelos

testes treponêmicos, ou seja, falso positivo. No entanto, muita atenção deve ser dada para o fato de o VDRL não determinar o estágio clínico da sífilis, podendo ser não reagente ou apresentar títulos muito baixos em fases iniciais da doença, assim como em fases tardias ou na cicatriz sorológica.

Como citado anteriormente, na sífilis primária o VDRL pode não ser reagente, da mesma forma nas fases tardias da doença a sororeversão do VDRL pode ocorrer em até 25% dos pacientes, sem significar ausência de doença conforme publicações da literatura referente a pacientes com otossífilis ou mesmo uveíte sífilítica e VDRL não reagente (Nayak & Acharjya, 2012; Moradi et al., 2015).

Deve-se destacar que a estimativa de vida da população brasileira vem aumentando e conseqüentemente a duração da sífilis latente tardia, a qual apresenta títulos baixos do VDRL ou até mesmo não reagentes. Em paralelo, observa-se o aumento das taxas de infecção pelo HIV nos idosos, além do crescente uso de medicações que levam a depressão do sistema imune para tratamento do câncer ou doenças reumatológicas, os quais podem alterar o curso de latência da sífilis, situações que requerem mais estudos.

Este estudo apresentou alguns pontos negativos do atendimento aos pacientes com sífilis no Hospital de base, destacando-se o preenchimento insuficiente do prontuário o que comprometeu a classificação adequada, assim como o tratamento incorreto dos pacientes ou até mesmo o provável não tratamento. Deve-se frisar o grande número de pacientes que apresentavam exames sorológicos que confirmavam sífilis e não possuíam em seus registros qualquer citação aos termos sífilis, lues ou VDRL e nenhuma referência a tratamentos prévios ou indicação de tratamento nos atendimentos registrados no período do estudo.

As avaliações quanto ao consumo de drogas injetáveis ou inalatórias, exposição sexual sem preservativo e tipo de parceria sexual não foram computadas por falta de dados relativos a tais variáveis nos registros dos prontuários dos pacientes.

Este estudo tem como importante limitação uma população extremamente selecionada, visto ser o Hospital de Base uma referência nas mais variadas especialidades inclusive em atendimentos de emergência, absorvendo assim, os pacientes com apresentações mais graves da sífilis.

Apesar das limitações, o estudo permitiu visualizar as fragilidades no atendimento dos pacientes com sífilis no Hospital de Base, destacando serviços com maior número de pacientes com lues que podem ser possíveis alvos de intervenção para melhorar o manejo dos pacientes.

Tendo-se em conta o montante de pacientes no estudo, apenas 28 apresentaram manifestações mais graves da sífilis, necessitando de intervenções ou atendimento realizado em um hospital terciário, como avaliação oftalmológica, punção lombar e tratamento em regime de internação. Os demais pacientes, com sífilis primária, secundária, latente, independentemente de outras comorbidades, poderiam ser atendidos em serviços de saúde de menor complexidade, com menor custo ao estado, aliviando a demanda no sobrecarregado serviço terciário de saúde do Distrito Federal.

O Brasil conta com um protocolo de manejo dos pacientes com infecções sexualmente transmissíveis bem atualizado e disponível para acesso dos profissionais de saúde na internet (BRASIL, 2015). No entanto, observou-se uma necessidade de atualização dos profissionais de saúde quanto ao reconhecimento das manifestações clínicas e do manejo da sífilis, já que o correto atendimento destes pacientes é extremamente importante para redução da transmissão vertical e sexual, determinação do tratamento, seguimento pós-tratamento, visando-se reconhecer falhas da terapia, reinfecção e atuação precoce com o objetivo de evitar quadros mais graves e dramáticos.

7. CONCLUSÃO

O estudo realizado compreendendo os quatro anos da investigação, evidenciou um elevado número de pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia, 110 (57,59%) , provavelmente devido a importante falta de dados para uma classificação mais adequada. As apresentações da sífilis adquirida recente representaram 15 (7,85%) pacientes. Os casos mais graves de sífilis foram classificados separadamente, sendo a neurosífilis isoladamente presente em 12 (6,28%) pacientes e a sífilis ocular em 16 (8,37%). Todos os 191 pacientes desta série possuíam pelo menos um teste treponêmico reagente.

Os pacientes com neurosífilis e sífilis ocular coinfectados com HIV apresentaram uma idade média inferior aos pacientes HIV negativos estando em conformidade com os dados da literatura já apresentados. No entanto, diferentemente de outros estudos, a principal manifestação da sífilis ocular nesta série de casos foi a neurite óptica, seguida pela vitreíte e uveíte. Somente dois pacientes com sífilis ocular que foram submetidos à punção lombar apresentaram alterações liquóricas, no entanto, menos da metade dos pacientes com acometimento ocular pela sífilis foram submetidos a avaliação do líquido.

A comprovação da neurosífilis ocorreu em 7 pacientes que apresentaram o VDRL reagente no líquido, os 5 pacientes restantes apresentaram alterações liquóricas sugestivas de neurosífilis descartadas outras possíveis causas. Os testes treponêmicos não foram realizados em nenhuma amostra de líquido dos pacientes com neurosífilis deste estudo.

A idade média dos pacientes com sífilis neste estudo foi maior que a observada no Distrito Federal no período de 2009 a 2014 segundo dados da vigilância epidemiológica local. Com ênfase nos pacientes com idade mais elevada, acima de 40 anos de idade, também diferente dos dados locais em

que a maior prevalência ocorreu na faixa etária de 19 a 39 anos de idade. Mas ocorreu concordância em relação a maior prevalência no sexo masculino e com a maioria dos casos procedentes de Ceilândia.

Diante da importante falta de dados, foram encontrados registros de tratamento de apenas 72 pacientes. Destes, 39 (54,16%) foram adequadamente tratados com medicação e posologia corretos, no entanto, 33 (45,83%) receberam tratamentos inadequados conforme o estágio da sífilis, sendo a maioria tratada com doses superiores as necessárias. Para 81 pacientes não foram encontrados registros em prontuário, relatórios de alta ou prescrição de qualquer tratamento relacionado a sífilis, o que pode consequentemente ter colaborado para o número expressivo de pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia.

Em relação as comorbidades infecciosas, a infecção pelo HIV estava presente em 54 (28,27%) pacientes, seguida da hepatite C e posteriormente a hepatite B, outras doenças infecciosas não foram investigadas. Em uma parcela importante de pacientes com sífilis a investigação para estas três doenças infecciosas não foi realizada.

Ocorreu uma grande distribuição dos pacientes com sífilis em todo o Hospital de Base. O serviço ambulatorial e de enfermagem da infectologia foi o local com o maior número de pacientes com sífilis neste estudo. No entanto, clínicas com psiquiatria, neurologia e cardiologia também mostraram números expressivos. Apesar de 16 casos de sífilis ocular, a maioria dos pacientes com esta manifestação foram provenientes dos serviços de urgência, infectologia e neurologia, com a oftalmologia exercendo um papel complementar e fundamental na avaliação ocular destes pacientes.

Apesar das limitações relativas a insuficiência de dados clínicos, percebe-se a fragilidade do atendimento aos pacientes com sífilis no Hospital de Base do Distrito Federal, desde registros incompletos nos prontuários dificultando a classificação nos estágios clínicos da doença, levando a tratamentos inadequados ou não realização deste.

O elevado número de pacientes com títulos de VDRL $\leq 1/4$ sem registros de tratamento, levanta uma questão a cerca da interpretação dos resultados sorológicos sem correlação com dados clínicos, visto que o título do VDRL isoladamente em paciente com teste treponêmico reagente não é capaz de diferenciar entre sífilis primária, sífilis latente tardia, sífilis terciária e cicatriz sorológica, situações que podem cursar com títulos baixos dos testes não treponêmicos. Assim, a anamnese e exame físico adequado são fundamentais para a correta classificação do estágio clínico da sífilis, condutas que representaram o elo mais fraco neste estudo, conforme se constatou diante da elavada falta de dados clínicos dos pacientes.

Os dados levantados neste estudo evidenciam as limitações do atendimento aos pacientes com sífilis no Hospital de Base, mostrando a necessidade de melhoria dos registros em prontuário e atualização dos profissionais de saúde deste serviço com relação a lues. Como recomendação, a elaboração de uma ficha de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com sífilis juntamente com a realização de um estudo prospectivo da sífilis no Hospital de Base podem ser elementos capazes de dirimir as dúvidas levantadas nesta série de casos.

8. REFERÊNCIAS

Aldave AJ, King JA, Cunningham Jr ET. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Dec;12(6):433-41.

Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: A review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jan;38(1):68-74.

Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of Syphilis, 1998□: Nonpregnant Adults. *Clin Infect Dis*. 1998; 28 (1) 21–8.

Benson CE, Soliman MK, Knezevic A, Xu DD, Nguyen QD, Do D V. Bilateral papillitis and unilateral focal chorioretinitis as the presenting features of syphilis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2015; 3–7.

Bollemeijer JG, Wieringa WG, Missotten TO, Meenken I, Ninette H, Rothova A, Los LI. Clinical Manifestations and Outcome of Syphilitic Uveitis. *Clinical Outcomes of Syphilitic Uveitis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2016; 57(2), 404-411.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico – Sífilis. Nº 35. 2016. Brasília. Disponível em : http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59209/2016_030_sifilis_publicacao2_pdf_51905.pdf

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico - Sífilis. Nº 01. 2012. Brasília. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52537/boletim_sifilis_2012_pdf_26676.pdf.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Sífilis: estratégias para Diagnóstico no Brasil. 1ª edição. 2010. Brasília. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50768/manual_sifilis_miolo_pdf_53444.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº1.271, de 6 de junho de 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.htm

|

BRASIL.Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2015. 120 p. Disponível em :http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/pcdt_ist_10_2015_final_2_pdf_15143.pdf

BRASIL.Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2013. 227 p. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/proto_colofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf

Brasília. Secretaria de estado de Saúde do Distrito Federal. Subsecretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico de Sífilis no Distrito Federal. Nº 1. 2015. 32 p. Disponível em : http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57978/_p_boletim_sifilis_2015_fechado_pdf_p__18327.pdf

Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004;18(15):2075–9.

Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DHS, Grewal R, et al. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis. BMC Infectious Diseases*; 2015;15:356. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4546079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Carbone PN, Capra GG, Nelson BL. Oral Secondary Syphilis. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):206–8.

Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: Reemergence of an Old Adversary. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2074–9.

Chen G, Cao Y, Yao Y, Li M, Tang W, Li J, Babu GR5, Jia Y, Huan X, Xu G, Yang H, Fu G LL. syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017 Feb;28(2):170-8.

Clement ME, Okeke N, Hicks CB. Treatment of Syphilis: A Systematic Review. *JAMA*.2014;312(18):1905-17.

Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Dec;27(4):705-22.

Collart P, Poitevin M, Milovanovic A, Herlin A, Durel J. Kinetic study of serum penicillin concentrations after single doses of benzathine and

benethamine penicillins in young and old people. *Br J Vener Dis.* 1980 Dec;56(6):355-62.

Conselho Federal de Medicina (Brasil). Recomendação CFM nº 2/2016, de 21 de janeiro de 2016.

Corti M, Carolis L De, Figueiras O. Sífilis maligna en un paciente con infección por VIH. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infectol.* 2012; 29(6):678–81.

Dai T, Wu X, Zhou S, Wang Q, Li D. Clinical manifestations and cerebrospinal fluid status in ocular syphilis in HIV-negative patients. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 6;16:245. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1586-z>

De Goffau MJ, Doelman JC, Van Rijswijk JB. Unilateral sudden hearing loss due to otosyphilis. *Clin Pract.* 2011;1:296–8.

Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1992; 93(5), 481-488.

Draper E, Malloy K. Progressive Visual and Hearing Loss Secondary to Neurosyphilis. *Optom Vis Sci.* 2012; 89(11):65–71.

Dunlop EM. Survival of treponemes after treatment: comments, clinical conclusions, and recommendations. *Genitourin Med.* 1985 Oct;61(5):293-301.

Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, Roger M. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. *J Clin Microbiol.* 2013 Dec;51(12):4060-6.

Fantry LE, Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). Antimicrobial Therapy and Vaccines. 2nd ed. New York, NY: Apple Trees Productions 200 (2002): 749-757.

Garcia-Berrocal JR, Gorriz C, Ramirez-Camacho R, Trinidad A, Ibanez A, Rodriguez Valiente A, et al. Otosyphilis mimics immune disorders of the inner ear. *Acta Otolaryngol.* 2006 Jul;126(7):679-84.

Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger T V, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis : a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013 May;89(3):251-6.

Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Oct;16 (5):157-68.

Gleich LL, Linstrom CJ, Kimmelman CP. Otosyphilis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Laryngoscope.* 1992 Nov;102(11):1255-9.

Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):546-52.

Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2012 Apr;39(4):291-7.

He WQ, Wang HL, Zhong DQ, Lin LY, Qiu XS, Yang RD. Treponemal antibody in CSF and cellular immunity in peripheral blood of syphilitic patients with persisting positive rapid plasma regain. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 May 1;8(5):5775-80.

Herbort CP. Ocular Syphilis. Uveitis course; SOIE; 2011 Sep; Vilnius, Lithuania. 2011; 1–7.

Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, Van Damme K, et al. Rapid Plasma Reagin Titer Variation in the 2 Weeks After Syphilis Therapy. *Sex Transm Dis*. 2012 Aug;39(8):645-7.

Jain A, Mendiratta V, Chander R. Current status of acquired syphilis: A hospital-based 5-year study. *Indian J Sex Transm Dis*. 2012 Jan;33(1):32-4.

Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M, et al. 2014 European Guideline on the Management of Syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec;28(12):1581-93.

Jansen K, Thamm M, Bock CT, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, et al. High prevalence and high incidence of coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and syphilis and low rate of effective vaccination against Hepatitis B in HIV-positive men who have sex with men with known date of HIV seroconversion in Germany. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):1–18.

Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging Era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec 26;13:605. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/605>

Katz KA, Pillay A, Ahrens K, Kohn RP, Hermansteyne K, Bernstein KT, et al. Molecular Epidemiology of Syphilis—San Francisco, 2004–2007. *Sex Transm Dis*. 2010 Oct;37(10):660-3.

Kim Y, Yu S, Kwak HW. Non-HIV ocular syphilis. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Oct;30(5):360-368.

Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*. 2006 Mar;33(3):143-8.

Kremastinou J, Polymerou V, Lavranos D, Aranda Arrufat A, Harwood J, Martínez Lorenzo MJ, et al. Evaluation of Elecsys Syphilis Assay for Routine and Blood Screening and Detection of Early Infection. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep;54(9):2330-6.

Lasso BM, Balcells MME, Fernández SA, Gaete GP, Serri VM, Pérez GJ . Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev. chil infectol*. 2009 ; 26(6): 540-547.

Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Jan;8(1):1-21.

Lawrence D, Cresswell F, Whetham J, Fisher M. Syphilis treatment in the presence of HIV: the debate goes on. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Feb;28(1):44-52.

Lee SY, Cheng V, Rodger D, Rao N. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis: a new face in the era of HIV co-infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2015 Dec; 5(1):56. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84940172062&partnerID=tZOtx3y1>

Levchik N, Ponomareva M, Surganova V, Zilberberg N, Kungurov N. Criteria for the Diagnosis of Neurosyphilis in Cerebrospinal Fluid: Relationships With Intrathecal Immunoglobulin Synthesis and Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier Dysfunction. *Sex Transm Dis*. 2013 Dec;40(12):917-22.

Li JZ, Tucker JD, Lobo A, Marra CM, Davis BT, Papaliadis GN, et al. Ocular Syphilis among HIV-Infected Individuals. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug; 51(4):468–71.

Liu L, Lin L, Tong M, Zhang H, Huang S, Chen Y, et al. Incidence and Risk Factors for the Prozone Phenomenon in Serologic Testing for Syphilis in a Large Cohort. *Clin Infec Dis*. 2014 Aug 1; 59 (3): 384–9.

Luca D De, Villa R, Bedin V. Sífilis maligna mimetizando pitiríase liquenóide em paciente HIV positivo : relato de caso. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2012;40(2):62–4.

Martin IE, Tsang RSW, Sutherland K, Anderson B, Read R, Roy C, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* strains in western Canada: predominance of 14d subtypes. *Sex Transm Dis*. 2010 Sep; 37(9):544–8.

Mathew RG, Goh BT, Westcott MC. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-year national surveillance study of intraocular inflammation secondary to ocular syphilis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jun 12; 55(8):5394–400.

- Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2012 Sep 1;86(5):433-40.
- Maves RC, Cachay ER, Young MA, Fierer J. Secondary syphilis with ocular manifestations in older adults. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15; 46(12):142–5.
- Mckenzie BJ, Looock JW. Orosyphilis and HIV: therapeutic dilemma and outcome of treatment. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr01.2009.1464.
- Moradi A, Salek S, Daniel E, Gangaputra S, Ostheimer TA, Burkholder BM, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Feb;159 (2):334–343.
- Nayak S, Acharjya B. VDRL Test and its Interpretation. *Indian J Dermatol*. 2012 Jan;57(1):3-8.
- Neto SC, Caldas N. Complicações otológicas da sífilis . *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 1992;140–3.
- Nishal PK, Kapoor A, Jain VK, Dayal S, Aggarwal K. Changing trends in acquired syphilis at a Tertiary Care Center of North India. *Indian J Sex Transm Dis*. 2015 Jul-Dec;36(2):149-53.
- Nyatsanza F, Tipple C. Syphilis: Presentations in general medicine. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):184-8.
- Oliver SE, Aubin M, Atwell L, Matthias J, Cope A, Mobley V, et al. Ocular Syphilis — Eight Jurisdictions , United States , 2014 – 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Nov 4;65(43):1185-1188.
- Palácios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Mar 1;44(3):356–9.
- Park H, Konda KA, Roberts CP, Maguiña JL, Leon SR, Clark JL, et al. Risk factors associated with incident syphilis in a cohort of high-risk men in peru. *PLoS One*. 2016 Sep 7;11(9):1–10.
- Pasricha JM, Read TR, Street AC. Orosyphilis: A cause of hearing loss in adults with HIV. *Med J Aust*. 2010 Oct 4;193(7):421–2.
- Pathela P, Braunstein SL, Schillinger JA, Shepard C, Sweeney M, Blank S. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Dec ;58(4):408–16.
- Peeling RW, Hook EW. The pathogenesis of syphilis: The Great Mimicker, revisited. *J Pathol*. 2006 Jan;208(2):224–32.

- Pleimes M, Hartschuh W, Kutzner H, Enk AH, Hartmann M. Malignant Syphilis with Ocular Involvement and Organism-Depleted Lesions. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1; 48(1):83–5.
- Poliseli R, Vidal JE, De Oliveira ACP, Hernandez AV. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis. *Sex Transm Dis*. 2008 May;35(5):425-9.
- Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crabtree-Ramírez B, Esquivel-Pedraza L, Saeb-Lima M, Sierra-Madero J. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients. *J Sex Transm Dis*. 2013; 1–8.
- Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005 Jan;16(1):45-51.
- Rodrigues RP, Correia N, Lopes AV. Neurosyphilis with optical involvement in an immunocompetent patient: A case report. *Int Med Case Rep J*. 2012 Feb;5(1):5–11.
- Romanowski B, Sutherland R, Fick GH., Mooney, D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 15;114(12):1005-9.
- Sahin O, Ziaei A. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis, co-infection, and therapy response. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 23;10: 13–28.
- Salamano R, Ballesté R, Perna A, Rodriguez N, Lombardo D, García N, Cappuccio P. Cerebrospinal fluid examination may be useful in diagnosing neurosyphilis in asymptomatic HIV+ patients with syphilis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Feb;74(2):128-32.
- Saraiva RS, Cesar CA, Mello MAA. Aortite sífilítica : diagnóstico e tratamento . Relato de caso. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(3): 415-418.
- Seña AC, Wolff M, Martin DH., Behets F, Van Damme K, Leone P, Langley C, McNeil L, Hook EW. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1092-9
- Seña AC, Zhang X-H, Li T, Zheng H-P, Yang B, Yang L-G, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 28;15: 479. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84945905186&partnerID=tZOtx3y1>.
- Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect*. 2003 Oct;79(5):415–6.

Shen J, Feng L, Li Y. Ocular syphilis: an alarming infectious eye disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15;8(5):7770–7.

Shields M, Guy RJ, Jeffreys NJ, Finlayson RJ, Donovan B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 17;12: 353. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3541217&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Shinha T, Weaver BA. Necrotizing retinitis due to syphilis in a patient with AIDS. *IDCases*. 2016 Aug 21; 6: 17-19.

Šmajs D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol*. 2012 Mar;12(2):191-202.

Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J*. 2006 Jan; 82: 36–9.

Smith JRM, Tsang RSW, Kadkhoda K. Tonsillar syphilis: An Unusual site of infection detected by *Treponema pallidum* PCR. *J Clin Microbiol*. 2015 Sep; 53(9):3089–91.

Souza EM. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. *An. Bras. Dermatol*. 2005; 80(5): 547-548.

Sun JJ, Wang ZY, Shen JY, Shen YZ, Liu L, Wang JR, Lu HZ. Serum TRSUT Titer $\geq 1: 16$ Is a Predictor for Neurosyphilis Among HIV-Infected Patients With Concurrent Syphilis and No Neurological Symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(45):e2023 Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201511110-00060>

Tipple C, Jones R, McClure M, Taylor G, Vinetz JM. Rapid *Treponema pallidum* Clearance from Blood and Ulcer Samples following Single Dose Benzathine Penicillin Treatment of Early Syphilis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb 20;9(2):e0003492. Available from: <http://www.nihr.ac.uk>.

Tipple C, Taylor GP. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Feb; 28 (1): 53-60.

Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Livingstone; 2010. pp. 3035–54.

Tran THC, Cassoux N, Bodaghi B, Fardeau C, Caumes E, Lehoang P. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Sep;243(9):863-9.

Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: Azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc.* 2014 Aug 28;17:1–8.

Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2009 Aug;36(8):512–4.

Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC infectious diseases* , 2015 Aug 19; 15(1): 351-358.

Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, Blanche P, Salmon D, Parize P, et al. Clinical and Biological Characteristics of 40 Patients With Neurosyphilis and Evaluation of *Treponema pallidum* Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid Samples. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 1;63:1180–6.

Wong T, Fonseca K, Chernesky MA, Garceau R, Levett PN, Serhir B. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the diagnosis of neurosyphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26 Suppl A(Suppl A):18A–22A.

Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64 (RR-03):1-137.

Yang C, Lee N, Lin Y, Lee H, Ko W, Liao C, et al. Jarisch-Herxheimer Reaction after Penicillin Therapy among Patients with Syphilis in the Era of the HIV Infection Epidemic : Incidence and Risk Factors. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):976-9.

9. APÊNDICES

Apêndice A

Ficha de investigação dos casos de sífilis em pacientes atendidos no HBDF de 2012 a 2015

1. Identificação

- a) Nome:
- b) DN:
- c) Sexo: M (), F (), sem informação ()
- d) Natural:
- e) Residência:

2. Antecedentes epidemiológicos e pessoais

- a) exposição sexual sem proteção: sim (), não (), sem informação ()
- b) relações sexuais:
 - apenas com mulheres (), apenas com homens ()
 - com homens e mulheres (), sem informação ()
- c) uso de drogas: sim (), não (), sem informação ()
- d) tipo de droga: inalatória (), endovenosa ()

3. Dados clínicos

- a) Queixa inicial:
- b) alteração visual: sim(), não (), sem informação ()
- c) confusão mental: sim(), não (), sem informação ()
- d) úlcera genital : sim(), não (), sem informação ()
- e) rash cutâneo: sim(), não (), sem informação ()
- f) lesões palmares e plantares: sim(), não (), sem informação ()
- g) úlceras orais: sim(), não (), sem informação ()
- h) assintomático / rotina: sim(), não (), sem informação ()
- i) diagnóstico : ambulatorial(), internação (), sem informação ()

4. Exames

- a) sangue:
 - VDRL: reagente (), não reagente (), não realizado ()
 - data do exame:

Apêndice B

Sífilis no Hospital de Base no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015, segundo a procedência dos casos.

Residência	Nº pacientes	%
Águas Claras-DF	1	0,52
Brasília-DF	11	5,82
Brazlândia-DF	2	1,06
Ceilândia-DF	32	16,93
Estrutural/DF	2	1,06
Gama-DF	6	3,17
Guara-DF	14	7,41
Lago Norte-DF	1	0,52
Núcleo Bandeirante-DF	2	1,06
Paranoá-DF	9	4,76
Planaltina-DF	8	4,23
Recanto das Emas-DF	12	6,35
Riacho Fundo-DF	7	3,70
Samambaia-DF	6	3,17
Santa Maria-DF	11	5,82
São Sebastião-DF	6	3,17
Sobradinho-DF	10	5,29
Taguatinga-DF	12	6,35
Goiás	30	15,70
Minas Gerais	7	3,70
Sem dados	2	1,06
Total	191	100,00

Apêndice C

Pacientes diagnosticados com sífilis, segundo o local/ especialidade de solicitação do exame.

Local do diagnóstico	Nº pacientes	%
Ambulatorio cardiologia	1	0,52
Ambulatorio clínica médica	2	1,05
Ambulatorio endocrinologia	2	1,05
Ambulatorio ginecologia	6	3,14
Ambulatorio hematologia	4	2,09
Ambulatorio hepatologia	2	1,05
Ambulatorio infectologia	28	14,65
Ambulatorio nefrologia	3	1,57
Ambulatorio neurocirurgia	1	0,52
Ambulatorio neurologia	13	6,81
Ambulatorio oftalmologia	1	0,52
Ambulatorio otorrinolaringologia	4	2,09
Ambulatorio pneumologia	1	0,52
Ambulatorio proctologia	1	0,52
Ambulatorio psiquiatria	1	0,52
Ambulatorio reumatologia	4	2,09
Ambulatorio urologia	2	1,05
Enfermaria UTI trauma	1	0,52
Enfermaria cardiologia	15	7,85
Enfermaria cirurgia geral	2	1,05
Enfermaria gastroenterologia	3	1,57
Enfermaria gastropediatria	3	1,57
Enfermaria hematologia	1	0,52
Enfermaria infectologia	33	17,28
Enfermaria nefrologia	4	2,09
Enfermaria neurologia	17	8,90
Enfermaria otorrinolaringologia	1	0,52
Enfermaria pneumologia	1	0,52
Enfermaria psiquiatria	20	10,47
Emergência cardiologia	4	2,09
Emergência clínica médica	4	2,09
Emergência neurologia	5	2,62
Emergência oftalmologia	1	0,52

Apêndice D

Dados epidemiológicos e exames complementares dos pacientes com sífilis ocular no HDBF no período de 01/01/2012 a 31/12/2015

Idade anos	Sexo	HIV	Cd4 mm ³	VDRL Soro	VDRL líquido	Células /dl líquido	Proteína mg/dl (líquor)	Fundo de olho
25	M	+	660	1/512	NR	NR	NR	edema de papila OD necrose retiniana OE
26 *	M	-	NR	¼	Não reagente	8	25	neuroretinite OE
28	M	+	420	1/256	Não reagente	X	23	NR
33	M	+	292	1/64	NR	NR	NR	uveíte OE
40	M	NR	NR	1/32	NR	NR	NR	neurite óptica OE
42	F	+	140	1/256	NR	NR	NR	vitrite OD
43	F	+	101	1/512	Não reagente	15	25	uveíte posterior e neurite OD
45	M	+	230	1/128	NR	NR	NR	edema macular OD
46	M	-	NR	1/128	NR	NR	NR	papilite e uveíte bilateral
46	M	+	167	1/128	Não reagente	NR	NR	edema de papila OD
50 *	M	-	NR	1/32	Não reagente	10	37	neurite óptica bilateral
53	F	+	NR	1/128	Sem informação	0	43	neurite óptica bilateral
55	M	-	NR	1/32	Não reagente	0	18	neurite óptica OE
56	M	-	NR	1/128	NR	NR	NR	neurite óptica OD
60	M	-	NR	NR	NR	NR	NR	neurite óptica bilateral
70	M	-	NR	1/1	NR	NR	NR	necrose temporal superior OD

F: feminino; M: masculino; NR: não realizado; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; *: neurosífilis; X: sem informação

Apêndice E

Artigo preliminar

Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com sorologia reagente para sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 2012 a 2015

Waleriano Ferreira de Freitas ^a

Cleudson Nery de Castro ^b

^a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil

^b Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Correspondence to: Waleriano Ferreira de Freitas
(email:walerianof@gmail.com)

Resumo

Introdução: A sífilis é uma doença infecto-contagiosa de transmissão sexual e vertical. Nos últimos anos, sua incidência vem aumentando em gestantes, recém nascidos, homens que fazem sexo com homens e em portadores do HIV. A sífilis pode ser classificada em estágios segundo o tempo de infecção e as manifestações clínicas. O acometimento ocular e do sistema nervoso central pode ocorrer em qualquer fase da doença. O diagnóstico da sífilis é realizado através da associação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os pacientes devem ser atendidos na atenção básica, à exceção daqueles com manifestações graves. Este estudo propôs estudar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com sífilis atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015. **Métodos:** Realizou-se um estudo descritivo baseado na análise dos dados clínicos,

epidemiológicos e laboratoriais contidos nos prontuários. Resultados: Foram avaliados 191 pacientes atendidos nos ambulatórios, enfermarias e na emergência. A maioria (79,58%) era proveniente do Distrito Federal. A idade média foi 48 anos, com predomínio do sexo masculino (66,49%). A sífilis latente tardia representou 110 (57, 59%) casos; sífilis primária 8 (4,2%); sífilis secundária 4 (2,1%) e a sífilis latente recente 3 (1,57%) casos. A infecção pelo HIV estava associada em 54 (28,27%) pacientes. A sífilis ocular foi diagnosticada em 16 (8,37) casos e a neurosífilis em 12 (6,28%). Dos 153 (80,1%) pacientes com indicação de tratamento, somente 72 (47,05%) foram tratados. **Discussão:** A grande maioria dos pacientes foi diagnosticada como portadora de sífilis latente tardia, principalmente devido baixa qualidade dos dados relativos a sinais e sintomas da doença disponíveis nos prontuários. Pelo mesmo fato, em 81 (42,40%) pacientes não apresentavam nenhum registro de tratamento nos prontuários e prescrições médicas. Entre os pacientes sem dados relativos ao tratamento, dois tinham neurosífilis e cinco sífilis ocular. **Conclusão:** As limitadas informações relativas a sinais, sintomas e ao tratamento da sífilis foram determinantes para o elevado número de pacientes com diagnóstico de sífilis latente tardia. A escassez de dados comprometeu de forma importante a avaliação do perfil clínico dos pacientes da instituição e evidenciou fragilidades no atendimento dos pacientes com sífilis.

Palavras-chave: Sífilis, Sífilis latente, Neurosífilis, Sorodiagnóstico da Sífilis.

Introdução

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa, de transmissão principalmente vertical e sexual apresentando aumento de sua prevalência em diversas partes do mundo. No Brasil, os casos de sífilis congênita e sífilis adquirida vem aumentando nos últimos anos. No Distrito Federal, também houve aumento da prevalência da sífilis adquirida, sendo que as pessoas mais afetadas são do sexo masculino e encontram-se na faixa etária de 20 a 39 anos¹⁻⁴.

Os homens que fazem sexo com homens representam uma parcela da população com aparente maior vulnerabilidade, com elevada prevalência de sífilis, além da coinfeção com o HIV⁵⁻⁸. Algumas hipóteses para este fato foram levantadas como diminuição de praticas de sexo seguro, otimismo com a terapia antirretroviral (TARV), aumento do uso de drogas recreativas,

comportamentos soroadaptativos, uso da internet para encontrar novos parceiros sexuais e diminuição da mortalidade relacionada a síndrome da imunodeficiência (Sida) ⁸⁻¹².

A sífilis pode ser dividida segundo as manifestações clínicas ou pelo tempo de infecção. As manifestações clínicas são muito variadas, incluindo úlceras genitais, lesões de pele, manifestações cardiovasculares, otológicas, visuais e neurológicas. Segundo o tempo de infecção pode ser dividida em recente, com menos de um ano de infecção e após este período em tardia. O diagnóstico é realizado através de dados clínicos e exames laboratoriais. Os métodos de detecção direta são a microscopia em campo escuro e o PCR ¹³⁻²³. Para o diagnóstico laboratorial utilizam-se testes não treponêmicos, no Brasil principalmente o VDRL, e teste treponêmicos como TPHA, FTA-Abs e ELISA. Porém é importante ter em mente que estes testes não indicam a fase o estágio da infecção, são complementarem a avaliação clínica ²⁴⁻³².

O correto diagnóstico e classificação das fases da sífilis é fundamental para a escolha adequada do tratamento, assim como no seguimento após a terapia. A base da terapia da sífilis é a penicilina, no entanto, esquemas terapêuticos com cefalosporinas, tetraciclina e macrolídeos também são usados, ressaltando-se a emergência de resistência do *Treponema pallidum* a azitromicina. Destaca-se que o tratamento de quadros envolvendo o sistema nervoso central (SNC) e acometimento ocular deve ser realizado preferencialmente com antibióticos venosos ³³⁻⁴⁰.

Diante deste cenário de aumento da sífilis, destaca-se que o diagnóstico e tratamento da sífilis pode ser realizado na unidade básica de saúde, com poucos custos para o sistema de saúde, limitando a internação a casos mais graves da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com sífilis em um hospital terciário da capital do Brasil.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, tipo série de casos, a partir dos resultados positivos dos testes treponêmicos e não treponêmicos realizados no Hospital de Base do Distrito Federal no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015. Foram incluídos os pacientes de todas as idades com teste treponêmico positivo no período do estudo. Os pacientes com teste treponêmico reagente mas sem prontuário ou com apenas um único atendimento no hospital sem reavaliação dos exames solicitados foram excluídos da análise. Dados epidemiológicos como idade,

sexo, procedência e local do diagnóstico foram colhidos e realizou-se a classificação clínica dos casos, identificando-se comorbidades infecciosas e qual tratamento realizado. Os pacientes com sífilis ocular e neurosífilis foram classificados separadamente, com avaliação do líquido e dos resultados da avaliação oftalmológica. Utilizou-se o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de manejo de infecções sexualmente transmissíveis e para manejo da infecção pelo HIV em adultos para classificação clínica da sífilis (Tabela 1). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde em 20 de junho de 2016 sob o número 1597502.

Resultados

Nos 4 anos do estudo foram realizados 9593 testes treponêmicos e não treponêmicos. Destes, 404 apresentaram sorologias reagentes, porém 35 não realizaram teste treponêmicos, 83 possuíam um único registro e 95 foram considerados falso positivos para sífilis, sendo excluídos da amostra final, que contou com 191 pacientes. Fig. 1

Desta amostra final, 64 (33,51%) eram do sexo feminino e 127 (66,49%) do masculino. A média de idade foi de 48,07, \pm 14,40 anos. Com a maioria dos pacientes, 107 (56,02%) com idade entre 10 e 50 anos, porém com 51 pacientes com mais de 60 anos. Evidencia-se uma marcada prevalência de sífilis em homens entre 10 e 40 anos.

Os pacientes do estudo foram oriundos não somente do Distrito Federal, 152 (79,58%), mas também de Goiás com 30 (15,70%) e Minas Gerais com 7 (3,7%) pacientes. A região administrativa de Ceilândia foi a procedência de 32 (16,93%) pacientes, sendo a mais representativa do estudo. No tocando as solicitações dos exames para sífilis, 76 (39,79%) foram pedidos para pacientes no ambulatório e 101 (52,87) internados, com predomínio das requisições dos testes para sífilis nos serviços de infectologia, 28 (14,65%) nos ambulatórios e 33 (17,28%) na enfermagem, neurologia e psiquiatria também apresentavam muitos pacientes com sífilis.

Deve ficar claro, que na maioria dos pacientes deste estudo a sífilis não era a principal doença em investigação, tendo o exame para Lues sido pedido no contexto da investigação. Entre as comorbidades infecciosas dos pacientes com sífilis, a coinfeção com o HIV esteve presente em 54 (28,27%) pacientes, seguida pela hepatite C em apenas 7 (3,66%) e hepatite B em 2 (1,04%). Chama atenção que em 66 (34,55%) pacientes os exames para hepatite B não foram solicitados, em 45 (23,56%) e 72 (37,69%), respectivamente, as sorologias para HIV e hepatite C também não foram

pedidas. A média de idade dos pacientes com sífilis e HIV foi de $37,91 \pm 11,75$ anos. Tabela 2.

Com relação as formas clínicas, a sífilis recente foi observada em 15 (7,85%) pacientes, dos quais 8 (4,18%) com sífilis primária, 4 (2,09%) sífilis secundária e 3 (1,57%) latente recente. A sífilis latente tardia estava presente em 110 (57,59 %) pacientes. Quatro pacientes estavam gestantes, sendo uma com sífilis latente recente e 3 com sífilis latente tardia. Tabela 3

Entre os pacientes com manifestações mais graves da sífilis, 12 (6,28%) apresentavam neurosífilis, sendo 9 do sexo masculino. A coinfeção neurosífilis e HIV foi constatada em 5 pacientes, sendo a idade média destes pacientes inferior a dos pacientes com neurosífilis HIV negativos. Dos pacientes com neurosífilis, 2 tinham sífilis secundária, 5 terciária, um com sífilis congênita e 4 não reuniram dados para a classificação. O diagnóstico foi realizado conforme algoritmo na figura 3 e 4. Tabela 4

A sífilis ocular foi diagnosticada em 16 (8,37%) pacientes, destes 13 do sexo masculino. A idade média dos pacientes HIV positivos, 39,37 anos, foi inferior a dos HIV negativo, 50,37 anos. Dos pacientes com sífilis ocular, 50% eram coinfectados com HIV e 4 estavam em uso de terapia antirretroviral. A neurite óptica foi presente em 7 (43,75%) pacientes com sífilis ocular, a uveíte em três pacientes, sendo que em duas ocasiões associada a outras manifestações oculares. Edema macular, edema de papila, papilite, neurorretinite, necrose temporal superior, necrose retiniana e vitreíte também foram encontradas. Visto que a sífilis ocular pode ocorrer em qualquer fase da doença, as manifestações clínicas segundo o estágio foi assim representada: três pacientes com neurite óptica, um com necrose retiniana, um com papilite mais uveíte e um com vitreíte tinha sífilis secundária; um paciente com neurite tinha sífilis terciária, um paciente com edema macular e outro sem avaliação oftalmológica tinham sífilis latente recente; 3 pacientes com neurite, um com neurorretinite, um com necrose temporal superior, um com edema de papila e um com uveíte não apresentavam dados suficientes para classificação. Somente 6 pacientes com sífilis ocular foram submetidos a punção lombar, com dois evidenciando anormalidade líquóricas compatíveis com neurosífilis. Tabela 5.

Dos 191 pacientes da amostra final, 153 (80.1%) requeriam tratamento antibiótico, porém somente 72 (47%) foram tratados. Entre os pacientes com sífilis ocular, 11 foram tratados, dos quais 7 apresentaram melhora do quadro visual, 3 persistiram com borramento visual. Dos 81 pacientes não tratados, um tinha sífilis primária, um latente recente, dois neurosífilis, 5 sífilis ocular e 72 sífilis latente tardia.

Discussão

O Distrito Federal vem apresentando aumento da prevalência da sífilis na população adulta, com predomínio no sexo masculino e na população entre 20 a 39 anos, diferentemente desta série de casos em que a concentração maior de pacientes com sífilis se deu entre as pessoas de 40 a 50 anos, o que pode estar relacionado ao fato deste estudo ser de base hospitalar e que a sífilis nos pacientes deste estudo não era a principal doença em investigação e os exames foram solicitados no curso dos atendimentos ambulatoriais ou durante a internação clínica.

O grande número de pacientes com sífilis latente tardia também pode ser amparado pela idade mais avançada dos pacientes deste estudo, além da marcada falta de informações nos registros em prontuários. Já o baixo número de pacientes com manifestações de sífilis recente pode estar associado a disseminação de centros de testagem, aconselhamento e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis no Distrito Federal, os quais provavelmente são responsáveis pelo acolhimento dos pacientes sintomáticos. Em concordância com os dados da vigilância epidemiológica do Distrito Federal a região administrativa como procedência da maioria dos paciente foi Ceilândia.

A correta caracterização clínica é fundamental para se interpretar os resultados dos testes treponêmicos e não treponêmicos, visto que estes não determinam a fase da doença e conseqüentemente não indicam qual o tratamento deve ser realizado. Desta forma, dados insuficientes podem levar a classificação inadequada do estágio da sífilis, tratamento inadequado e conseqüentemente persistência da infecção, podendo esta evoluir para quadros mais graves como neurosífilis e sífilis ocular.

Títulos baixos de VDRL ($\leq 1/4$) ou até mesmo não reagentes podem estar relacionados a sífilis primária, sífilis latente tardia ou terciária, assim como a pacientes que foram previamente tratados e responderam ao tratamento. O que deixa claro a necessidade de uma anamnese cuidadosa, investigando sinais e sintomas de sífilis e tratamentos com antibióticos realizados ao longo da vida, além de um exame físico adequado.

Uma quantidade expressiva de pacientes não tratados apresentavam títulos do VDRL $\leq 1/4$, não constando nos registros em prontuário da maioria dos pacientes os motivos para o não tratamento destes indivíduos, salvo raras situações em que foram solicitados novos exames confirmatórios ou o paciente foi considerado com cicatriz sorológica mas nenhum registro de tratamento prévio foi feito.

Dentre as comorbidades infecciosas investigadas, a coinfeção sífilis e HIV esteve presente em 54 (28,27%) dos pacientes do estudo, porém chama atenção a quantidade de pacientes com sífilis para os quais sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C não foram solicitadas. A associação do HIV e sífilis pode levar a apresentações atípicas da sífilis como a presença de múltiplos cancros e sobreposição de estágios, além de evidenciar a não adesão a práticas de sexo seguro em pacientes HIV positivos.

As apresentações mais graves da sífilis, estiveram presentes em 28 pacientes, destes, 12 com neurosífilis e 16 com sífilis ocular. O fato destas manifestações graves da sífilis poderem ocorrer em qualquer estágio da doença, principalmente nos estágios secundário e terciário, foi bem ilustrado, além da ampla variação dos títulos de VDRL destes pacientes, novamente chamando atenção para a necessidade do correto atendimento destes pacientes e interpretação dos resultados dos exames, principalmente em pacientes sintomáticos, com sífilis confirmada e títulos de VDRL baixo ou não reagentes, o que pode ocorrer em até 30 dos pacientes⁴²⁻⁴³.

Diferentemente da literatura, a neuríte foi a manifestação mais presente nos pacientes com sífilis ocular, mas a vitreíte e uveíte estiveram presentes em 3 pacientes cada, sendo que em duas ocasiões cada uma delas associadas a outras manifestações oculares. Assim como em outras publicações, a escassez de dados não permitiu classificar o estágio clínico de alguns pacientes com sífilis ocular⁴⁵. Neste estudo, 8 pacientes com envolvimento ocular estavam com sífilis recente, dos quais 6 com sífilis secundária e 2 com sífilis latente recente. Um paciente com neuríte óptica estava com sífilis terciária e o exame oftalmológico foi compatível com pupila de Argyll-Robertson. A recomendação de punção lombar dos pacientes com sífilis ocular foi seguida em apenas 6 pacientes, dos quais dois evidenciaram envolvimento do sistema nervoso central^{44,45}.

Os pacientes HIV positivo com sífilis ocular e neurosífilis apresentavam uma média de idade inferior a dos pacientes do estudo, assim como dos pacientes com as mesmas manifestações, mas HIV negativo, o que está em conformidade com a literatura^{46,47}.

O diagnóstico de neurosífilis costuma ser um desafio, visto que a sensibilidade do VDRL no líquido é baixa, em torno de 50% (30 a 70%) e o FTA-Abs, que apesar de muito sensível no líquido, tem baixa especificidade. O valor preditivo negativo do FTA-Abs para descartar neurosífilis é elevado, desta forma, caso negativo no líquido a possibilidade de neurosífilis é muito reduzida. Outros elementos utilizados para o diagnóstico de neurosífilis, são a contagem de leucócitos e as proteínas no líquido. Neste estudo, 7

pacientes tiveram neurosífilis comprovada e 5 neurosífilis presumida. Dos 10 pacientes com neurosífilis tratada, somente um foi puncionado novamente para avaliar resposta a terapia, apesar desta conduta ser recomendada na literatura⁴⁸⁻⁵¹.

Chama atenção nesta série de casos, a expressiva quantidade de pacientes com sífilis que não foram tratados, 81 (52,94%) dos 153 com indicação de tratamento, sendo a maioria destes com diagnóstico de sífilis latente tardia, porém pacientes com sífilis ocular (5) e neurosífilis (2) também não foram tratados.

O tratamento da sífilis com penicilina é efetivo, barato e simples. Nas formas de sífilis recente, o tratamento pode ser realizado com uma única dose de 2.400.000 UI intramuscular de penicilina G benzatina ou azitromicina 2 gramas, oral em dose única. O tratamento das formas tardias, sem envolvimento do sistema nervoso central ou olho, é realizado com a mesma medicação em três aplicações com intervalo de uma semana entre elas, requerendo adesão e comprometimento do paciente, pois intervalos superiores ha 10 a 14 dias, levaria ao reinício do esquema^{52,53}.

Os pacientes com neurosífilis e sífilis ocular devem ser tratados com os mesmos regimes de antibióticos. A medicação de escolha é penicilina cristalina que deve ser administrada por 10 a 14 dias, na dose de 4.000.000 UI endovenosa a cada 4 horas. Deve-se atentar para a sobrecarga de potássio que pode ocorrer, visto que cada 1.000.000 UI de penicilina cristalina possui 1,7 meq de potássio. O tratamento alternativo realizado no estudo, mediante a falta da penicilina, foi com ceftriaxona, na dose de 2 gramas endovenosa ao dia pelo mesmo período previamente citado. Alguns consensos recomendam realizar o tratamento para sífilis latente tardia com penicilina G benzatina após o término do ciclo endovenoso^{50,51}.

Por tratar-se de um estudo com dados secundários, a qualidade e quantidade das informações disponíveis foram insuficientes. Grande número de pacientes com sífilis foram excluídos devido a falta de dados nos registros em prontuário. Devido a pobreza das anamneses na busca de sinais e sintomas da sífilis em suas distintas fases, a grande maioria dos pacientes foi classificada como sífilis latente tardia. Dados relativos ao uso de drogas, tipo de relação sexual e exposição sexual sem preservativo também não foram coletados diante da absoluta falta de dados.

O Brasil conta com um protocolo de manejo de pacientes com infecções sexualmente transmissíveis bem atualizado e disponível para acesso dos profissionais de saúde na internet⁵⁴. No entanto, observou-se a necessidade

de atualização destes profissionais para o reconhecimento das formas clínicas e do manejo da sífilis no Hospital de Base do Distrito Federal, visto que o tratamento adequado destes pacientes leva a redução da transmissão vertical e sexual, além de reduzir a progressão da sífilis para formas graves, as quais necessitam de tratamento em regime hospitalar, elevando os custos para um sistema de saúde já sobrecarregado.

Conclusão

Dados recentes mostram avanço da sífilis no Distrito Federal, fato que requer preparo dos profissionais de saúde para reconhecimento e manejo adequado destes pacientes. Este estudo evidencia a necessidade de atualização dos profissionais do serviço terciário no atendimento a estes pacientes, os quais podem se apresentar de forma assintomática como a maioria dos pacientes desta série de casos ou com manifestações graves, ambos necessitando da mesma atenção para seu correto tratamento, evitando-se a progressão para formas graves ou possíveis sequelas com o atraso ou instituição inadequada do tratamento.

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que tornaram este projeto possível.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Referências

1. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico - Sífilis. Nº 01. 2012. Brasília. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52537/boletim_sifilis_2012_pdf_26676.pdf.
2. Brasília. Secretaria de estado de Saúde do Distrito Federal. Subsecretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico de Sífilis no Distrito Federal. Nº 1. 2015. 32 p. Disponível em : http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57978/_p_boletim_sifilis_2015_fechado_pdf_p__18327.pdf
3. Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DHS, Grewal R, et al. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection

among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases*; 2015;15:356. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4546079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

4. Chen G, Cao Y, Yao Y, Li M, Tang W, Li J, Babu GR5, Jia Y, Huan X, Xu G, Yang H, Fu G LL. syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2016;0(0):Epub ahead of prinpii: 0956462416638224.
5. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004;18(15):2075–9.
6. Jain A, Mendiratta V, Chander R. Current status of acquired syphilis: A hospital-based 5-year study. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. 2012;33(1):32-34.
7. Nishal PK, Kapoor A, Jain VK, Dayal S, Aggarwal K. Changing trends in acquired syphilis at a Tertiary Care Center of North India. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. 2015;36(2):149-153.
8. Palácios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2007;44(3):356–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46328355>
<http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e31802ea4c6>
http://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=15254135&id=doi:10.1097%2FQAI.0b013e31802ea4c6&atitle=Impact+of+syphilis
9. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: An update for physicians. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2013; 27 (4): 705-722.
10. Park H, Konda KA, Roberts CP, Maguiña JL, Leon SR, Clark JL, et al. Risk factors associated with incident syphilis in a cohort of high-risk men in peru. *PLoS One*. 2016;11(9):1–10.

11. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2006;33(3):143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505739>
12. Pathela P, Braunstein SL, Schillinger JA, Shepard C, Sweeney M, Blank S. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011;58(4):408–16. Available from: <http://ezp-prod1.hul.harvard.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2011-25222-003&site=ehost-live&scope=site ppathela@health.nyc.gov>
13. Gayet-ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger T V, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis : a systematic review and meta-analysis. 2013;251–6.
14. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N, Gerhardt P, et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):546–52.
15. Tipple C, Jones R, McClure M, Taylor G, Vinetz JM. Rapid *Treponema pallidum* Clearance from Blood and Ulcer Samples following Single Dose Benzathine Penicillin Treatment of Early Syphilis. 2015; Available from: <http://www.nihr.ac.uk>.
16. Tipple C, Taylor GP. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28 (1): 53-60
17. Seña AC, Wolff M, Martin DH., Behets F, Van Damme K, Leone P, Langley C, McNeil L, Hook EW. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clinical infectious diseases*.2011;53 (11): 1092-1099.
18. Shields M, Guy RJ, Jeffreys NJ, Finlayson RJ, Donovan B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12:353. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3541217&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

19. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, Blanche P, Salmon D, Parize P, et al. Clinical and Biological Characteristics of 40 Patients With Neurosyphilis and Evaluation of *Treponema pallidum* Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid Samples. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63:1180–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27585981>
20. Kremastinou J, Polymerou V, Lavranos D, Aranda Arrufat A, Harwood J, Martínez Lorenzo MJ, et al. Evaluation of Elecsys Syphilis Assay for Routine and Blood Screening and Detection of Early Infection. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016;54(9):2330–8. Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.02544-15>
21. Liu L, Lin L, Tong M, Zhang H, Huang S, Chen Y, et al. Incidence and Risk Factors for the Prozone Phenomenon in Serologic Testing for Syphilis in a Large Cohort. 2014;59:384–9.
22. Nayak S, Acharjya B. VDRL Test and its Interpretation. *Indian Journal of Dermatology*. 2012;57(1):3-8. doi:10.4103/0019-5154.92666.
23. Carbone PN, Capra GG, Nelson BL. Oral Secondary Syphilis. *Head Neck Pathol* [Internet]. Springer US; 2016;10(2):206–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-015-0623-3>
24. Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: Reemergence of an Old Adversary. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2074–9.
25. Clement ME, Okeke N, Hicks CB. Treatment of Syphilis: A Systematic Review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-1917.
26. Draper E, Malloy K. Progressive Visual and Hearing Loss Secondary to Neurosyphilis. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2012;89(11):e65–71. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=yrovftn&NEWS=N&AN=00006324-201211000-00023>
27. Nyatsanza F, Tipple C. Syphilis: Presentations in general medicine. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016;16(2):184–8.
28. Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's*

Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Livingstone; 2010. pp. 3035–54.

29. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crabtree-Ramírez B, Esquivel-Pedraza L, Saeb-Lima M, Sierra-Madero J. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients. *J Sex Transm Dis* [Internet]. 2013; 2013:1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4437426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Saraiva RS, Cesar CA, Mello MAA. Aortite sífilítica : diagnóstico e tratamento . Relato de caso. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(3): 415-418.
31. Smith JRM, Tsang RSW, Kadkhoda K. Tonsillar syphilis: An Unusual site of infection detected by *Treponema pallidum* PCR. *J Clin Microbiol*. 2015;53(9):3089–91.
32. Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC infectious diseases* , 2015; 15(1): 351-358.
33. Wong T, Fonseca K, Chernesky MA, Garceau R, Levett PN, Serhir B. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the diagnosis of neurosyphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26 Suppl A(Suppl A):18A–22A.
34. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):157–68.
35. Gleich LL, Linstrom CJ, Kimmelman CP. Ootosyphilis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *The Laryngoscope*.v 102, n. 11, p. 1255-1259, 1992.
36. Dai T, Wu X, Zhou S, Wang Q, Li D. Clinical manifestations and cerebrospinal fluid status in ocular syphilis in HIV-negative patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases*; 2016;16(245):(6 June 2016)-(6 June 2016). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1586-z>
37. Lee SY, Cheng V, Rodger D, Rao N. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis: a new face in the era of HIV co-infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [Internet]. 2015;5(1):56.

Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84940172062&partnerID=tZOtx3y1>

38. McKenzie BJ, Looock JW. Ootosyphilis and HIV: therapeutic dilemma and outcome of treatment. *BMJ Case Reports*. 2009;2009:bcr01.2009.1464. doi:10.1136/bcr.01.2009.1464.
39. Pasricha JM, Read TR, Street AC. Ootosyphilis: A cause of hearing loss in adults with HIV. *Med J Aust*. 2010;193(7):421–2.
40. Shen J, Feng L, Li Y. Ocular syphilis: an alarming infectious eye disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7770–7.
41. Aldave AJ, King JA, Cunningham Jr ET. Ocular syphilis. *Current opinion in ophthalmology*. 2001; 12(6), 433-441.
42. Herbort CP, Diseases IE, Montchoisi C. Ocular Syphilis Uveitis course , SOIE , Vilnius , Lituania. 2011;1–7.
43. Sahin O, Ziaei A. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis, co-infection, and therapy response. *Clin Ophthalmol*. 2015;10:13–28.
44. Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: A review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010.
45. Mathew RG, Goh BT, Westcott MC. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-year national surveillance study of intraocular inflammation secondary to ocular syphilis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5394–400.
46. Lasso B Martín, Balcells M M. Elvira, Fernández S Ana, Gaete G Pablo, Serri V Michel, Pérez G Jorge et al . Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2009 Dic [citado 2017 Ene 22] ; 26(6): 540-547. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000700009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000700009>.
47. Maves RC, Cachay ER, Young MA, Fierer J. Secondary syphilis with ocular manifestations in older adults. *Clin Infect Dis* [Internet].

2008;46(12):e142–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462103>

48. Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of Syphilis, 1998□: Nonpregnant Adults Is a Single Intramuscular Dosing of 2.4 Million Units of Benzathine Penicillin G Adequate Therapy for Early Stages of. 1998; 21–8.
49. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. (1992). Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *The American journal of medicine*. 1992; 93(5), 481-488.
50. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M, et al. 2014 European Guideline on the Management of Syphilis. 2014;1–29
51. Report MW. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines , 2015. Vol. 64. 2015.
52. Collart P, Poitevin M, Milovanovic A, Herlin A, Durel J. Kinetic study of serum penicillin concentrations after single doses of benzathine and benethamine penicillins in young and old people. *The British journal of venereal diseases*. 1980; 56(6), 355-362.
53. Dunlop EM. Survival of treponemes after treatment: comments, clinical conclusions, and recommendations. *Genitourinary medicine*. 1985; 61(5), 293-301.
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2015. 120 p. Available from:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/pcdt_ist_10_2015_final_2_pdf_15143.pdf

Tabelas e figuras

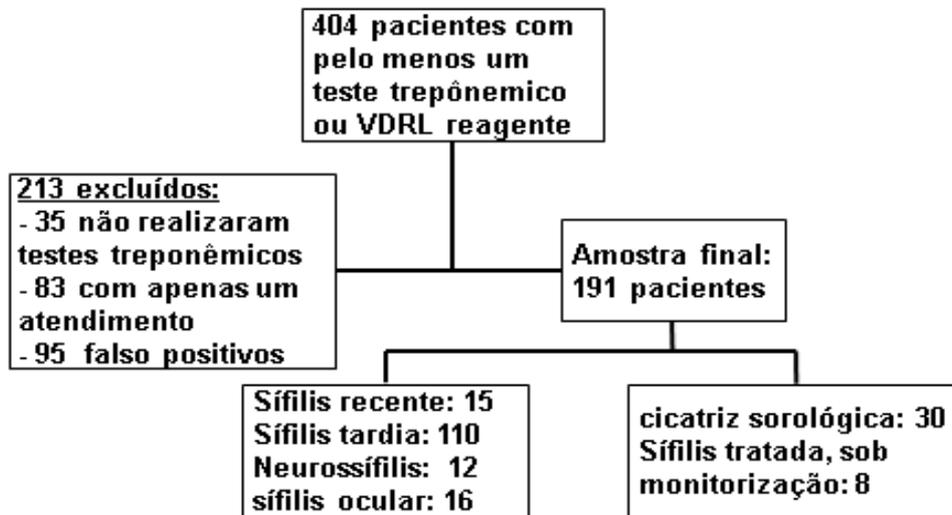


Figura 1. Fluxograma

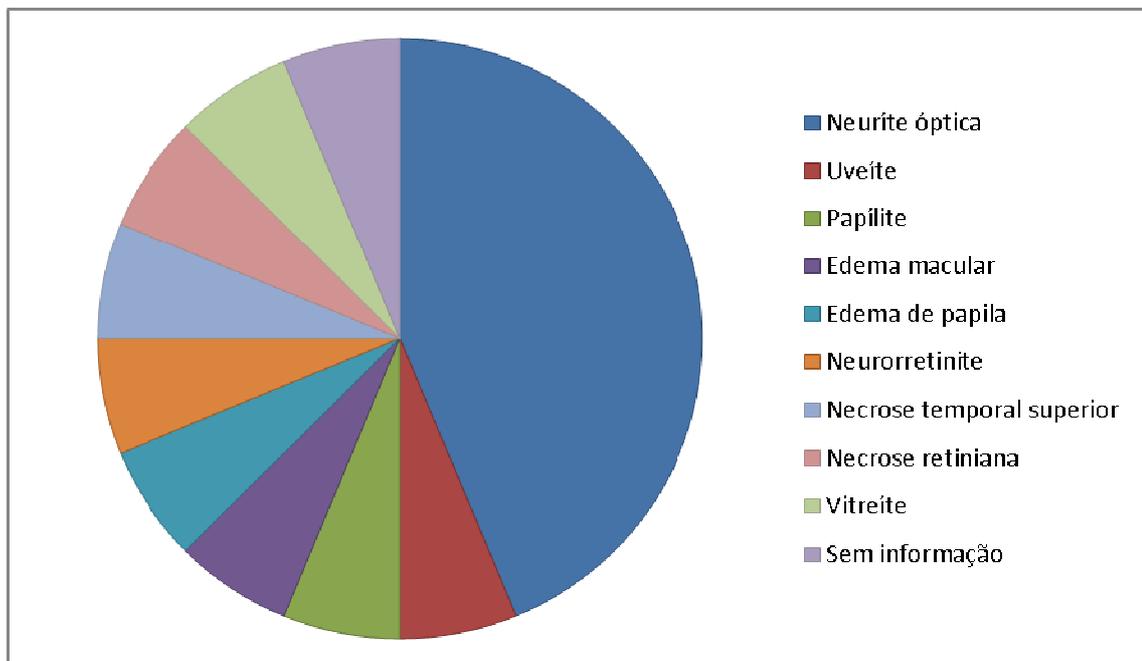


Figura 2. Distribuição dos resultados da fundoscopia

Tabela 1. Formas clínicas da sífilis

Formas clínicas	Definição
Sífilis primária	Presença de lesão úlcera compatível com o diagnóstico e teste sorológico reagente.
Sífilis secundária	Presença de lesões maculopapulares difusas compatíveis com o diagnóstico e com teste sorológico reagente.
Sífilis latente recente	Paciente assintomático com confirmação sorológica de sífilis em que a infecção ocorreu a menos de um ano.
Sífilis latente tardia	Paciente assintomático com confirmação sorológica de sífilis em que a infecção ocorreu a mais de um ano
Sífilis terciária	Paciente com presença de lesões típicas como goma sífilítica, envolvimento cardiovascular ou neurológico, com confirmação sorológica descartada outras causas
Sífilis congênita	Paciente com menos de 18 meses de idade, com VDRL reagente com título duas vezes maior que o da mãe e novamente reagente após ser repetido com nova amostra da criança
Sífilis ocular	Paciente com acometimento ocular compatível com sífilis e confirmação sorológica
Neurosífilis	Paciente com sífilis e sintomas neurológicos compatíveis com a doença e investigação segundo a figura 3 e 4.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes com sífilis como infecção única e associada a outras infecções no HBDF

Sífilis/ comorbidades	Número de pacientes	%
Sífilis	98	51.31
Sífilis + HIV	54	28.27
Sífilis + Hepatite C	6	3,14
Sífilis + Hepatite B	1	0.52
Sífilis + HIV + Hepatite B	1	0.52
Sífilis + HIV + Hepatite C	1	0.52
Sífilis sem testes para HIV, hepatite B e C	30	15.71
Total	191	100

Tabela 3 – Formas clínicas da sífilis diagnosticadas no Hospital de Base no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015.

Formas clínicas	Número de pacientes	%
Sífilis primária	8	4,18
Sífilis secundária	4	2,09
Sífilis latente recente	3	1,57
Sífilis latente tardia	110	57,59
Neurossífilis	12	6,28
Sífilis ocular	16	8,37
Sífilis tratada	8	4,18
Cicatriz sorológica	30	15,70
Total	191	100,00

Tabela 4. Características epidemiológicas dos pacientes com neurosífilis no HBDF no período de 01/01/2012 a 31/12/15.

Idade	Sexo	HIV	CD4	VDRL soro	VDRL líquor	Células /dl	Proteínas mg/dl
1m	F	-	NR	1/128	Reagente	2	104
26	M	+	167	1/256	NR	X	X
36	M	+	X	1/32	Não reagente	40	84
22	M	+	307	1/128	1/32	10	10
35	M	+	73	1/1024	1/4	25	63
38	M	-	NR	1/1	Não reagente	20	53
39	M	+	61	1/512	1/4	519	102
40	M	-	NR	1/32	1/4	X	X
56	F	-	NR	1/16	1/1	0	16
72	M	-	NR	1/128	Não reagente	0	81
76	F	NR	NR	1/1	Não reagente	3	71
78	M	NR	NR	1/8	Não reagente	0	93

F: feminino; M: masculino; m: mês; NR: não realizado; X: sem informação

Tabela 5. Dados epidemiológicos e exames complementares dos pacientes com sífilis ocular no HBDF de 01/01/2012 a 31/12/2015.

Idade anos	Sexo	HIV	Cd4 mm ³	VDRL Soro	VDRL líquido	Células /dl líquido	Proteína mg/dl (líquor)	Fundo de olho
25	M	+	660	1/512	NR	NR	NR	edema de papila D necrose retiniana E
26 *	M	-	NR	1/4	Não reagente	8	25	neuroretinite OE
28	M	+	420	1/256	Não reagente	X	23	NR
33	M	+	292	1/64	NR	NR	NR	uveíte OE
40	M	NR	NR	1/32	NR	NR	NR	neurite óptica OE
42	F	+	140	1/256	NR	NR	NR	vitrite OD
43	F	+	101	1/512	Não reagente	15	25	uveíte posterior e neurite OD
45	M	+	230	1/128	NR	NR	NR	edema macular OD
46	M	-	NR	1/128	NR	NR	NR	papilite e uveíte bilateral
46	M	+	167	1/128	Não reagente	NR	NR	edema de papila D
50 *	M	-	NR	1/32	Não reagente	10	37	neurite óptica bilateral
53	F	+	NR	1/128	Sem informação	0	43	neurite óptica bilateral
55	M	-	NR	1/32	Não reagente	0	18	neurite óptica OE
56	M	-	NR	1/128	NR	NR	NR	neurite óptica OD
60	M	-	NR	NR	NR	NR	NR	neurite óptica bilateral
70	M	-	NR	1/1	NR	NR	NR	necrose temporal superior OD

F: feminino; M: masculino; NR: não realizado; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; *: neurosífilis

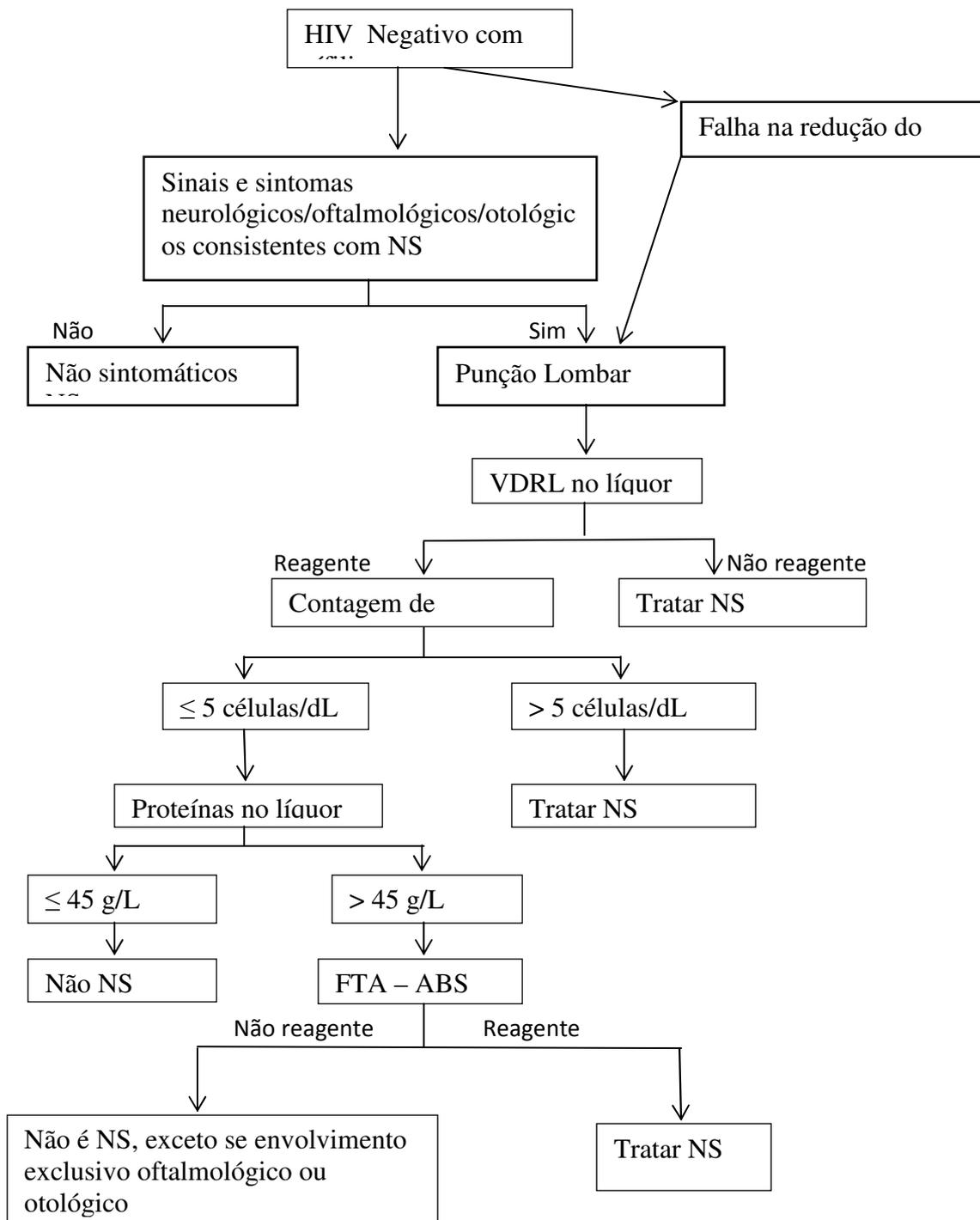


Figura 3. Sugestão de algoritmo para testagem e tratamento de indivíduos HIV negativo com suspeita de neurosífilis(NS). Adaptado de Wong.

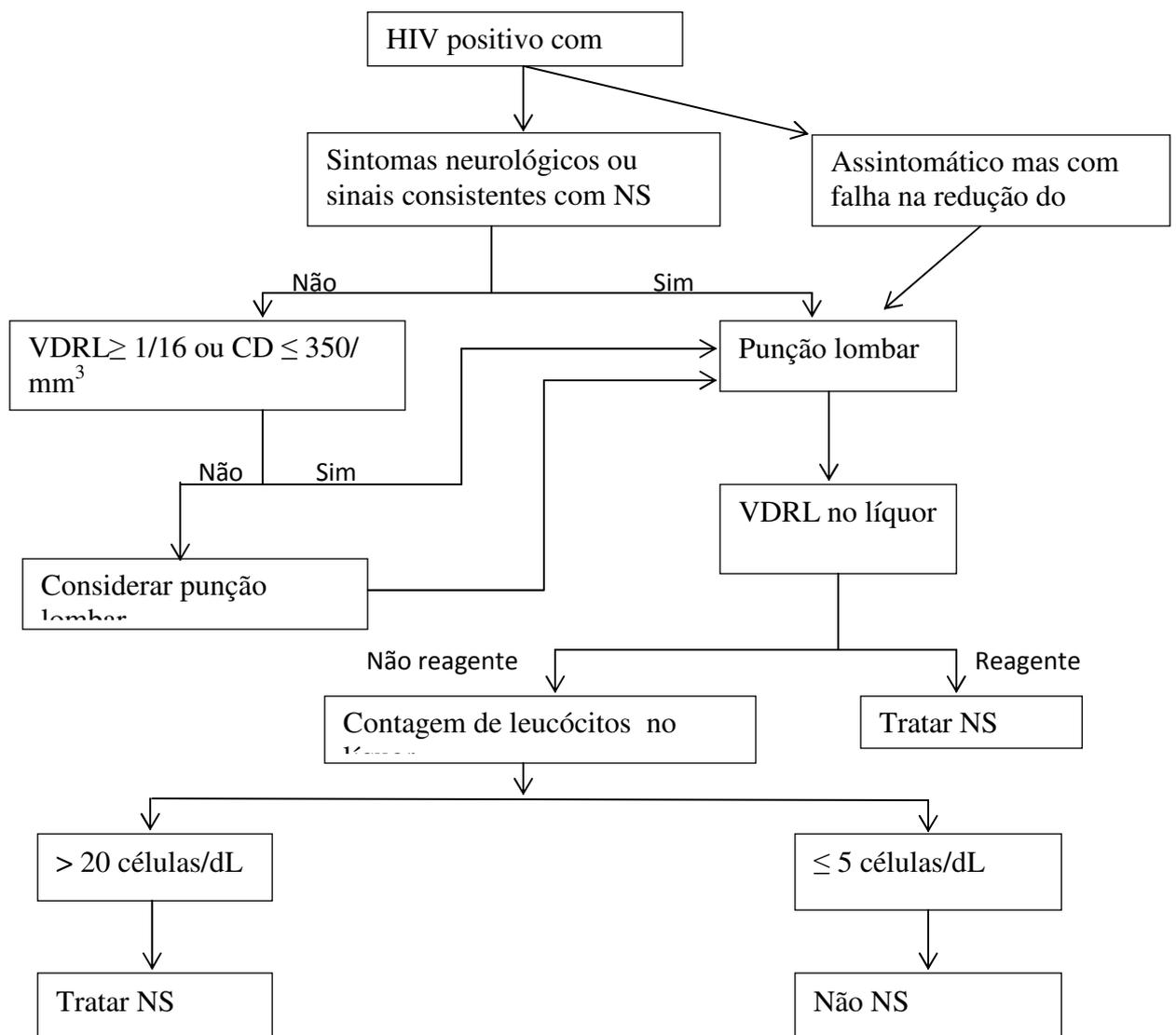


Figura 4. Sugestão de algoritmo para testagem e tratamento de indivíduos HIV positivo com suspeita de neurosífilis (NS). Adaptado de Wong.