

BÁRBARA LABELLA HENRIQUES

**Impacto da coleta de líquido cefalorraquidiano para
investigação de neurosífilis em pessoas vivendo com HIV sem
sintomas neurológicos: um estudo de coorte**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Prof.^a Dra. Vivian Helena Lida Avelino
da Silva

**SÃO PAULO – SP
2022**

BÁRBARA LABELLA HENRIQUES

**Impacto da coleta de líquido cefalorraquidiano para
investigação de neurosífilis em pessoas vivendo com HIV sem
sintomas neurológicos: um estudo de coorte**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Prof.^a Dra. Vivian Helena Lida Avelino
da Silva

**SÃO PAULO – SP
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Henriques, Bárbara Labella
Impacto da coleta de líquido cefalorraquidiano
para investigação de neurosífilis em pessoas vivendo
com HIV sem sintomas neurológicos : um estudo de
coorte / Bárbara Labella Henriques. -- São Paulo,
2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Vivian Helena Iida Avelino da Silva.

Descritores: 1.Neurossífilis 2.Infecções por
treponema 3.Sífilis 4.HIV 5.Estudos de coorte
6.Estudos transversais 7.Inquéritos e questionários

USP/FM/DBD-429/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todas as pessoas vivendo com HIV. Que essa tese possa contribuir para que os profissionais de saúde aprimorem cada vez mais os cuidados com essa população.

Agradecimentos

A minha orientadora Prof.^a Dra. Vivian, o mais profundo agradecimento pela tolerância, paciência e competência na condução desta tese. Tivemos um feliz encontro no final da minha residência em infectologia e foi um privilégio tê-la como orientadora da monografia de conclusão de curso e posteriormente da tese de doutorado. Foi interessante observar a sua habilidade em assumir diferentes papéis adaptando-se perfeitamente ao contexto. A sua criatividade, perspicácia e curiosidade são inspiradoras.

Ao Dr. José Vidal agradeço por disponibilizar o seu tempo e a sua larga experiência com neuroinfecções em pessoas vivendo com HIV para aprimorar esse trabalho com ricas sugestões.

A toda a equipe do SEAP mas especialmente ao Washington, à Márcia e à Delsa por estarem tão disponíveis em contribuir com a realização desse trabalho disponibilizando salas e separando semanalmente os prontuários para revisão.

Aos meus colegas infectologistas do Hospital Santa Catarina e do Hospital Nove de Julho por caminharmos juntos por um período tão sombrio, mas também de tanto trabalho e aprendizado como foi a pandemia da COVID 19.

Aos profissionais de saúde que disponibilizaram o seu tempo para contribuir com esse projeto respondendo questionários e divulgando aos colegas.

Aos meus pais Beatriz e Luiz, pelo carinho, apoio e amor incondicionais. Tenho hoje a oportunidade de escrever uma tese de doutorado por ter recebido todas as condições necessárias para o meu desenvolvimento pessoal. Eles são exemplos para mim.

Agradeço especialmente ao Thomás, o amor da minha vida, por me lembrar diariamente o que realmente importa, nos pequenos e grandes gestos. Testemunhar a sua trajetória e o profissional que se tornou é uma fonte de inspiração para mim e chegar aqui sem o seu incentivo não seria possível.

À minha filha Betina que não existia no início desse projeto, mas hoje enche a nossa família de alegria e virou a minha grande motivação.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO	19
1.1	História.....	19
1.2	Epidemiologia mundial.....	21
1.3	Epidemiologia brasileira.....	22
1.4	Patogênese	23
1.5	Características clínicas e histológicas	26
1.6	Neurossífilis	28
1.7	Coinfecção sífilis-HIV	31
1.8	Diagnóstico e tratamento.....	32
1.9	Neurossífilis em pessoas vivendo com HIV	34
2	OBJETIVOS.....	37
2.1	Estudo 1	37
2.1.1	Objetivo primário	37
2.1.2	Objetivos secundários	37
2.2	Estudo 2.....	37
2.2.1	Objetivo primário	37
2.2.2	Objetivo secundário	38
3	MÉTODOS.....	38
3.1	Estudo 1	38
3.1.1	Desenho do estudo.....	38
3.1.2	População do estudo	38
3.1.3	Definições.....	39
3.1.4	Procedimentos do estudo	39
3.1.5	Variáveis analisadas	40
3.1.6	Métodos Laboratoriais	41
3.1.7	Análise estatística	42
3.1.8	Aspectos éticos	43

3.2	Estudo 2.....	44
3.2.1	Desenho do estudo.....	44
3.2.2	População do estudo	44
3.2.3	Procedimentos do estudo	44
3.2.4	Variáveis analisadas.....	45
3.2.5	Questionário	45
3.2.6	Análise estatística	46
3.2.7	Aspectos éticos	47
4	RESULTADOS.....	48
4.1	Estudo 1.....	48
4.1.1	Identificação de participantes do estudo	48
4.1.2	Características demográficas e clínicas de PVHIV diagnosticados com sífilis incidente encaminhados ou não para punção líquórica	51
4.1.3	Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos encaminhados para a punção líquórica submetidos ao exame menos de 12 meses após o diagnóstico de sífilis incidente, conforme presença ou ausência de critério diagnóstico de NS.	53
4.1.4	Resultados em exames de LCR em participantes submetidos a punção líquórica com diagnóstico de NS.....	55
4.1.5	Presença de neurosífilis em indivíduos com sintomas neurológicos encaminhados para punção líquórica em até 1 ano após o episódio de sífilis	55
4.1.6	Evolução dos 256 participantes não encaminhados para punção de LCR após o primeiro diagnóstico de sífilis incidente.....	56
4.1.7	Ocorrência de sintomas neurológicos em indivíduos submetidos e não submetidos precocemente à coleta de LCR	57
4.1.8	Ocorrência de neurosífilis em indivíduos submetidos e não submetidos precocemente à coleta de LCR.....	59
4.1.9	Estratificação dos resultados por título de VDRL.....	61
4.2	Estudo 2.....	64
4.2.1	Identificação de participantes do estudo	64
4.2.2	Respostas aos casos clínicos	66
5	DISCUSSÃO.....	73
6	CONCLUSÃO.....	79
7	ANEXO	80
8	REFERÊNCIAS.....	86
	Apêndice	

Lista de siglas e abreviaturas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immune deficiency Syndrome</i>)
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLIA	Quimioluminescência (<i>chemiluminescence assay</i>)
CRT	Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS
CVHIV	Carga Viral do HIV
DLC	Divisão de Laboratório Central
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FTA-Abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test</i>
HCMFUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência Humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de confiança
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
IIQ	Intervalo interquartil
LCR	Líquor cefalorraquidiano
NS	Neurossífilis
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PS	Profissionais do sexo

PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RT	Razão de taxa de incidência
<i>RedCap</i>	<i>Research eletronic data capture</i>
RPR	<i>Rapid plasma reagin</i>
TARV	Terapia antirretroviral
SEAP	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes com HIV/Aids
SNC	Sistema Nervoso Central
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i>

Lista de símbolos

cel/mm ³	Células por milímetro cúbico
cp/mL	Cópias por mililitro
%	Porcentagem
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
p	Nível descritivo do teste

Lista de tabelas

- Tabela 1** - Características demográficas e clínicas de prontuários identificados para análise inicial, conforme inclusão ou exclusão - SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016.....49
- Tabela 2** - Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos com sífilis incidente e critérios laboratoriais de coleta de LCR, conforme indicação médica de coleta de LCR. – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201652
- Tabela 3** - Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos submetidos a punção liquórica para investigação de NS menos de 12 meses após o diagnóstico de sífilis incidente, conforme presença ou ausência de critério diagnóstico de NS ao exame do LCR - SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201654
- Tabela 4** - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, global – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016.....61
- Tabela 5** - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL < 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201662
- Tabela 6** - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL ≥ 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201662
- Tabela 7** - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, global – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201662
- Tabela 8** - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL < 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 201663

Tabela 9 - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL \geq 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016	62
Tabela 10 - Características demográficas e de práticas dos participantes do estudo, em geral e de acordo com a categoria do grupo	65
Tabela 11 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde na investigação e abordagem terapêutica da NS em PVHIV sem sintomas neurológicos	67
Tabela 12 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde em relação à interpretação de resultados do LCR e indicação de tratamento da NS em PVHIV	69
Tabela 13 - Respostas a perguntas sobre o manejo da sífilis em PVHIV sem sintomas neurológicos	71

Lista de figuras

- Figura 1** - Curso natural da sífilis não tratada30
- Figura 2** - Fluxograma da seleção dos participantes do estudo.....50
- Figura 3** - Fluxograma com evolução dos 256 participantes não submetidos a punção líquórica após a primeira avaliação que sucedeu o evento de sífilis incidente57
- Figura 4** - Curva de Kaplan-Meier – Ocorrência de sintomas neurológicos em até 5 anos de acompanhamento59
- Figura 5** - Curva de Kaplan-Meier – Diagnóstico de neurosífilis em até 5 anos de observação em participantes dos grupos 1 e 260
- Figura 6** - Título de VDRL como possível confundidor entre a associação de investigação precoce de neurosífilis e a ocorrência de sintomas neurológicos.....61
- Figura 7** - Percepção dos participantes quanto a dificuldade para coleta de líquido cefalorraquidiano.....64
- Figura 8** - Percepção dos participantes quanto a dificuldade para internação hospitalar.....65

RESUMO

Henriques BL. Impacto da coleta de líquido cefalorraquidiano para investigação de neurosífilis em pessoas vivendo com HIV sem sintomas neurológicos: um estudo de coorte [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A sífilis é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Nas pessoas que vivem com vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), há maior incidência de sífilis e neurosífilis. Entretanto, não está claro se diagnosticar e tratar precocemente a neurosífilis na ausência de sintomas neurológicos tem benefício clínico. O critério para encaminhar PVHIV com sífilis ativa e sem sintomas neurológicos para punção lombar é controverso e sofreu mudanças na última década, refletindo em heterogeneidade das condutas na prática clínica. Nesta tese, descrevem-se e comparam-se as ocorrências de sintomas neurológicos e de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente e título sérico de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) $\geq 1:16$ e/ou contagem de células T CD4⁺ ≤ 350 células/mm³ submetidas ou não a investigação precoce de neurosífilis na ausência de sintomas neurológicos (estudo 1). Avaliam-se, ainda, conhecimento, atitudes e práticas de infectologistas e residentes de infectologia quanto ao manejo da coinfeção HIV-sífilis através da aplicação de um questionário (estudo 2). **MÉTODOS:** No estudo 1, PVHIV em acompanhamento em um centro de referência de São Paulo, sem sintomas neurológicos e com sífilis incidente diagnosticada entre janeiro de 2000 e julho de 2016 foram identificadas e incluídas em uma coorte retrospectiva. Os indivíduos encaminhados para investigação precoce de neurosífilis foram categorizados em grupo 1 e os não submetidos a punção líquórica, em grupo 2. Compara-se a ocorrência de sintomas neurológicos e diagnósticos de neurosífilis entre os grupos usando razões de taxas de incidência e curvas de Kaplan-Meier. No estudo 2, médicos infectologistas e residentes de três instituições públicas de São Paulo, SP, foram convidadas a responder um questionário sobre o manejo da sífilis em PVHIV. **RESULTADOS:** No estudo 1, foram incluídos 403 participantes com seguimento médio de 6 anos. A taxa de

incidência de sintomas neurológicos foi de 36,5/1.000 pessoas-ano no grupo 1 e 40,6/1.000 pessoas-ano no grupo 2 (razão de taxas de incidência de 0,90; intervalo de confiança de 95% 0,57–1,39; $p = 0,623$). A taxa de incidência de neurosífilis foi 15,0 casos/1.000 pessoas-ano no grupo 1 e 6,7 casos/1.000 pessoas-ano no grupo 2 (razão de taxas de incidência 2,26; IC 95% 0,93-5,68; $p = 0,051$). No estudo 2, dos 98 participantes, 23% sabiam as recomendações brasileiras atuais, sem diferença estatística entre médicos residentes e infectologistas. A maioria dos participantes declarou acreditar que os critérios para punção lombar devem ser estendidos para PVHIV com baixa contagem de células T CD4⁺ (52%), título sérico de VDRL $\geq 1:32$ (22%) e sífilis latente tardia (30%). CONCLUSÃO: Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas taxas de incidência de sintomas neurológicos entre os grupos, inclusive após ajuste por título de VDRL sérico. Os dados obtidos são condizentes com as diretrizes atuais, que propõem uma investigação menos invasiva entre PVHIV com sífilis incidente. Entretanto, na prática clínica observa-se heterogeneidade no manejo desses pacientes, com muitos profissionais de saúde considerando relevantes critérios laboratoriais e clínicos adicionais para a decisão de investigar neurosífilis em pacientes sem sintomas neurológicos.

Palavras-chave: Neurosífilis, Infecções por treponema, Sífilis, HIV, Estudos de coorte, Estudos transversais, Inquéritos e questionários.

ABSTRACT

Henriques BL. Impact of cerebrospinal fluid collection for investigation of neurosyphilis in people living with HIV without neurological symptoms: a cohort study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Syphilis is an important public health problem worldwide. In people living with HIV, there is a higher incidence of syphilis and neurosyphilis. However, it is unclear whether early diagnosis and treatment of neurosyphilis in the absence of neurological symptoms has a clinical impact. The criteria for referring people living with HIV with active syphilis and no neurological symptoms for a lumbar puncture is controversial and has changed in the last decade, reflecting the heterogeneity of conduct in clinical practice. In this study, we included people living with HIV with incident syphilis and serum VDRL titer $\geq 1:16$ and/or CD4⁺ T cell count ≤ 350 cells/mm³, and compare the occurrence of neurological symptoms and neurosyphilis in participants with no neurological symptoms referred or not referred to early screening of neurosyphilis (study 1). We also evaluated the knowledge, attitudes, and practices of infectious disease specialists and residents regarding the management of HIV-syphilis coinfection using a questionnaire (study 2). **METHODS:** In study 1, people living with HIV followed in a referent center in São Paulo, Brazil, with incident syphilis diagnosed between January 2000 and July 2016 and without neurological symptoms were identified and included in a retrospective cohort. Individuals referred for early investigation of neurosyphilis were categorized into group 1 and those not referred to cerebrospinal fluid analysis, into group 2. We compared the occurrence of neurological symptoms and diagnoses of neurosyphilis between groups using incidence rate ratios and Kaplan-Meier curves. In study 2, infectious diseases specialists and residents of three public institutions in São Paulo, SP, were invited to answer a questionnaire on the management of syphilis in people living with HIV. **RESULTS:** In study 1, we included 403 participants with a mean follow-up of 6 years. The incidence rate of neurological symptoms was 36.5/1,000 person-years in group 1 and 40.6/1,000 person-years in group 2 (incidence rate

ratio 0.90; 95% confidence interval 0.57–1.39; $p = 0.623$). The incidence rate of neurosyphilis was 15.0 cases/1,000 person-years in group 1 and 6.7 cases/1,000 person-years in group 2 (incidence rate ratio 2.26; 95% CI 0.93-5.68; $p = 0.051$). In study 2, of the 98 participants, 23% knew the current Brazilian recommendations, with no differences between residents and infectious disease specialists. Most participants declared believing that that the criteria for lumbar puncture should be extended to people living with HIV with low CD4⁺ T-cell counts (52%); serum VDRL titers $\geq 1:32$ (22%), and late latent syphilis (30%).

CONCLUSION: We found no differences in the incidence rates of neurological symptoms between the groups, even after adjustment for serum VDRL titers. Our findings support current guidelines that recommend a less invasive investigation among people living with HIV with incident syphilis. However, in clinical practice, we observed heterogeneities in the management of these patients, with many health professionals responding that additional laboratory and clinical criteria should be considered in the decision to refer a patient for investigation of neurosyphilis in patients with no neurological symptoms.

Keywords: Neurosyphilis, Treponemal infections, Syphilis, HIV, Cohort study, Cross-sectional studies, Surveys and questionnaires.

1. INTRODUÇÃO

1.1 História

A sífilis é uma doença exclusivamente humana causada pela bactéria *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*. A origem da sífilis é discutida há séculos. Atualmente, três teorias principais embasam essa discussão: a Colombiana, a Pré-colombiana e a Unitária. A controvérsia principal é se a doença foi introduzida no continente europeu trazida do Novo Mundo pela tripulação de Cristóvão Colombo, ou se já era uma entidade estabelecida no Velho Mundo. Datações por radiocarbono e avaliação paleopatológica óssea na procura de lesões típicas de sífilis tentam resolver essa questão que ainda permanece em aberto (1).

Quanto à disseminação da doença na Europa, a teoria mais aceita é que a sífilis se alastrou no final do século XV, após o retorno de Colombo e sua frota da América, e foi impulsionada amplamente por guerras regionais (2). A doença foi descrita pela primeira vez em 1495, durante a batalha de Fornovo, por médicos italianos que observaram em soldados franceses a enfermidade que se manifestava por uma erupção generalizada potencialmente letal e transmitida sexualmente. O exército francês foi responsabilizado pela disseminação da doença na Itália, já marcando a estigmatização associada ao quadro, sendo comum aos futuros surtos serem atribuídos ao povo inimigo ou invadido (3).

O termo "sífilis" originou-se de um poema publicado pelo médico e poeta Girolamo Fracastoro em 1530, denominado *Syphilis sive morbus Gallicus* (Sífilis ou mal francês) que detalha características clínicas, tratamento e descreve uma paródia de um pastor que contraiu a doença por ofender o deus Apolo (4). Transcreve-se a seguir trecho do poema, com tradução do latim para o inglês de William Van Wyck:

*"An ancient king had we, Alcithous,
Who had a shepherd lad called Syphilus.
On our prolific meads, a thousand sheep,
A thousand kine this shepherd had to keep.
One day, old Sirius with his mighty flame,
During the summer solstice to us came,
Taking away the shade from all our trees,*

*The freshness from the meadow, coolth from breeze.
 His beasts expiring, then did Syphilus
 Turn to this horror of a brazen heaven,
 Braving the sun's so torrid terror even,
 Gazing upon its face and speaking thus:
 'O Sun, how we endure, a slave to you!
 You are a tyrant to us in this hour.
 (...)
 The sun went pallid for his righteous wrath
 And germinated poisons in our path.
 And he who wrought this outrage was the first
 To feel his body ache, when sore accursed.
 And for his ulcers and their torturing,
 No longer would a tossing, hard couch bring
 Him sleep. With joints apart and flesh erased,
 Thus was the shepherd flailed and thus debased.
 And after him this malady we call
 SYPHILIS, tearing at our city's wall
 To bring with it such ruin and such a wrack,
 That e'en the king escaped not its attack." (5)*

No início do século XVI, a sífilis era descrita como uma doença de rápida progressão, evoluindo de ulcerações genitais para goma sífilítica, frequentemente fatal. Não é claro se o fato de a doença ter progressão mais indolente nos dias atuais deve-se à menor virulência do *Treponema pallidum*, à adaptação do hospedeiro ou ao desaparecimento de outra patologia concomitante. Uma das dificuldades em caracterizar a doença é que, até a metade do século XIX, não havia distinção entre sífilis, gonorreia e outras doenças venéreas (3).

Evidências experimentais da sífilis foram registradas desde o início do século XX. Em 1903, o imunologista russo Élie Metchnikoff inoculou material de uma lesão sífilítica no clitóris de um chimpanzé fêmea; o animal evoluiu com cancro duro seguido por sífilis secundária (6). Em 1905, o *Treponema pallidum* foi identificado em microscópio pela primeira vez a partir de uma lesão vulvar em humano por Schaudinn e Hoffmann (7). Em 1906, o médico alemão August Wassermann desenvolveu o primeiro teste sorológico para sífilis, o precursor do atual teste não treponêmico VDRL.

Historicamente, diversos compostos já foram utilizados como tratamento da sífilis; um dos primeiros foi o guaiaco, derivado da planta *Guaiacum officinale*, tendo o seu uso disseminado em 1517. Em 1550, o mercúrio, utilizado amplamente para enfermidades cutâneas, tornou-se amplamente utilizado, com administração oral, por meio de supositórios, inalação, intramuscular e tópico, porém com efeitos colaterais graves, incluindo desfechos fatais. No século XIX, o francês Joseph Turenne propôs a "sifilização", um método de inoculação de material sifilítico com o intuito não somente de tratar, mas também de induzir imunidade duradoura, sem sucesso (8). Em meados do século XIX, compostos arsênicos foram introduzidos em monoterapia ou combinados com outras drogas e esse tratamento tornou-se a terapia de escolha até a década de 1940 (9).

Em 1943, o primeiro paciente com sífilis foi tratado com penicilina por John Mahoney, revolucionando o manejo dessa doença. Consequentemente, na década seguinte houve uma queda substancial no número de casos (10,11) com um nadir no final da década de 1950. As taxas de infecção começaram a subir paulatinamente a partir de então, concomitantemente a um período de maior liberação sexual, com predomínio de casos em homens e, em alguns contextos, homens que fazem sexo com homens (HSH) passaram a ser o grupo predominantemente acometido (12). No final da década de 1980, uma diminuição de casos foi observada, possivelmente relacionada ao crescente número de infecções por HIV e à apreensão referente à sua disseminação. Durante toda a década de 1990 as taxas permaneceram baixas, mas com predomínio de casos em usuários de drogas ilícitas (13). Novo aumento foi observado no início do século XXI, porém sem jamais se aproximar dos números de infectados na era pré-penicilina (12).

1.2 Epidemiologia mundial

A prevalência estimada de sífilis em 2016 era de 0,5% (intervalo de confiança [IC] 95% 0,4 – 0,6) para homens e mulheres, com variações regionais de 0,1% a 1,6% (14). Segundo documento da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicado em 2021, estima-se que em 2020 ocorreram 7,1 (2,4 - 11,5) milhões de novos casos da doença (15), com maior incidência na região das Américas. Países de baixa e média renda ainda apresentam taxas endêmicas

de sífilis na população geral, enquanto países de alta renda têm uma epidemia concentrada em subgrupos mais vulneráveis como HSH, PVHIV, pessoas transgênero e profissionais do sexo (PS) (15–18).

A prevalência global de sífilis de 2000 a 2020 entre HSH foi de 7% (IC 95% 7,0 - 8,0), segundo revisão sistemática e meta-análise publicada em 2021, sendo a maior prevalência encontrada na América Latina e Caribe, de 11% (IC 95% 8,5-12,9) (19).

Quanto a mulheres PS, um documento da OMS que reuniu dados de 38 países mostrou mediana de prevalência para o biênio 2016-2017 de 3,2%, variando de 0 a 35%; nesse estudo, 39% (15/38) dos países apresentava soroprevalência acima de 5% para essa população, incluindo o Brasil (20).

Em relação às PVHIV, a ocorrência de sífilis é especialmente elevada. Segundo relatório publicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 2014 nos Estados Unidos a prevalência de infecção por HIV em HSHs avaliados por sífilis primária ou secundária variou de 18 a 67%, a depender da localidade (21). Em PVHIV, um estudo de 2022 descreveu uma prevalência de sífilis de 12%, sendo menor somente que as hepatites virais dentre as comorbidades infecciosas (22). Um estudo norte-americano publicado em 2010 que avaliou mais de 4,5 milhões de pacientes demonstrou que a taxa de incidência de sífilis era de 62,3/1.000 PVHIV-ano e de 0,8/1.000 pessoas-ano em indivíduos sem infecção diagnosticada por HIV (23). Essa tendência é verificada também em outras partes do mundo, como no continente africano em um estudo que avaliou 2818 PVHIV em 4 países e encontrou 3% de indivíduos com sífilis confirmada (24); e em um estudo europeu com 34% de coinfeção sífilis-HIV entre HSH (25).

1.3 Epidemiologia brasileira

A sífilis adquirida é agravo de notificação compulsória desde 2010, sendo observado aumento da taxa de detecção até 2018 (chegando a 76,4 casos/100.000 habitantes). Em 2020, foram notificados 115.371 casos de sífilis adquirida, representando uma taxa de detecção de 54,5 casos/100.000 habitantes. Embora essa queda possa ser decorrente da redução de exposições sexuais, principalmente envolvendo parcerias eventuais, durante o período de

maior isolamento social da pandemia da COVID-19, é também plausível assumir que o menor registro de casos possa ter ocorrido por problemas de transferência de dados entre as esferas de gestão do SUS ou, ainda, devido a subnotificação dos casos devido a pandemia da COVID-19 (26). Mais de um terço das notificações ocorreu em indivíduos de 20 a 29 anos, com 39% dos casos, sendo que essa faixa etária representa somente 16% da população brasileira (27).

A distribuição de casos ocorre de maneira heterogênea, acometendo de forma mais intensa alguns subgrupos populacionais e redes específicas, com prevalências que chegam a 27% em mulheres transgênero (28); 25% em pessoas em situação de rua (29,30); 22% em usuários de drogas ilícitas (31); e 16% em pessoas privadas de liberdade (32). Fatores associados a um maior risco de sífilis incluem início da atividade sexual antes dos 14 anos; práticas sexuais com múltiplos parceiros; recebimento de presentes, drogas ou outros incentivos em troca de sexo; infecção por HIV e história prévia de sintomatologia de infecção sexualmente transmissível (30,33–39). Dentre as PVHIV, a prevalência de sífilis em diferentes regiões do Brasil variou de 6 a 51% em diferentes estudos (36–38,40–43).

1.4 Patogênese

A principal via de transmissão da sífilis é a sexual, por meio de contato com membranas mucosas ou regiões ulceradas da pele (sífilis adquirida), podendo ocorrer transmissão da doença por via transplacentária ou na passagem do conceito pelo canal vaginal (sífilis congênita) ou, mais raramente, por transfusão sanguínea (44) ou compartilhamento de drogas injetáveis (45).

A patogênese da sífilis não é totalmente compreendida. Obstáculos para a compreensão dos elementos envolvidos na patogênese dessa doença incluem o fato do *T. pallidum* não ser cultivável em meios artificiais de cultura (46); a incapacidade do uso de técnicas genéticas para identificar fatores de virulência; a ausência de modelos murinos que mimetizem a resposta clínica que ocorre em humanos (47); a fragilidade da bactéria fora do organismo do hospedeiro; e a heterogeneidade de manifestações clínicas, incluindo um grande número de assintomáticos e com clareamento espontâneo da infecção.

O genoma completo da cepa Nichols do *T. pallidum* foi sequenciado pela primeira vez em 1998 (48). Com o posterior sequenciamento de outras cepas ao redor do mundo verificou-se alta homologia entre as subespécies (49). A ausência de ilhas de patogenicidade, conseqüentemente com menor transferência horizontal de DNA, é uma possível explicação para a consistência genética observada entre as diferentes seqüências (50). O genoma do *T. pallidum* é pequeno e o patógeno tem alta dependência do maquinário celular do hospedeiro para a maioria dos processos metabólicos essenciais; essa característica pode ocorrer em bactérias altamente adaptadas a um ambiente específico (50) e representa mais uma dificuldade no estudo de sua patogênese, dado que a bactéria é marcadamente frágil fora do organismo do hospedeiro (51).

Apesar de frequentemente classificada como bactéria gram-negativa, o *T. pallidum* tem características bioquímicas e filogenéticas que o diferem dessa classe de bactérias, como não possuir camada de lipopolissacarídeo (LPS), mas sim uma estrutura de lipo-oligosacarídeos com função semelhante e raras proteínas transmembrana. Além disso, suas lipoproteínas apresentam marcada variação antigênica e localizam-se predominantemente abaixo da membrana externa, sendo menos acessíveis ao reconhecimento por células do sistema imune e anticorpos (48,52). Essas particularidades tornam sua membrana externa fracamente antigênica, o que colabora para a evasão imune, maior replicação local, disseminação e habilidade do patógeno em estabelecer latência (53). Por esses atributos, o *T. pallidum* foi designado como *stealth pathogen*, ou patógeno discreto em tradução livre (54).

O contato sexual, incluindo exposição de genitais, ânus ou mucosa oral, inicia o processo patogênico da sífilis adquirida. Indivíduos com formas precoces da sífilis são mais infectantes, especialmente na presença de lesões cutâneas ou mucosas (55,56). A espiroqueta penetra diretamente pela mucosa ou via micro abrasões cutâneas, particularmente em áreas menos queratinizadas como a região genital, sendo que a quantidade de treponemas necessária para a infecção pode ser tão baixa quanto 10 (57). Para estabelecer a infecção, o *T. pallidum* adere às células epiteliais e aos componentes da matriz extracelular, sendo as glicoproteínas laminina e a fibronectina essenciais para essa interação célula-matriz (58,59).

Uma vez invadido o epitélio ocorre a multiplicação bacteriana e disseminação via sistema linfático e corrente sanguínea, sendo demonstrada presença de DNA do *T. pallidum* em amostras de sangue e linfa 24h após a inoculação intratesticular da bactéria em coelhos (60). Durante a espiroquetemia inicial já pode haver invasão do sistema nervoso central (SNC), fígado, baço e rins (60,61).

O *T. pallidum* é um dos poucos patógenos capazes de cruzar barreiras endoteliais especializadas como a hematoencefálica, a placentária e a hemato-retiniana. Aproximadamente um terço dos indivíduos em estágios precoces tem evidência de acometimento do SNC (61,62). A proteína TP0751, ou paralisina, atua na interação da bactéria com as células endoteliais do hospedeiro e é um dos alvos no desenvolvimento de vacinas (63). No caso do acometimento neurológico, a interação ocorre com o receptor LamR, via comum a outras patógenos neuroinvasivos como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (64).

A bactéria atinge os tecidos atravessando as *tight junctions* endoteliais em um processo denominado penetração interjuncional (65,66); essa passagem leva a uma ativação dessas células com expressão de moléculas de adesão e recrutamento de fagócitos (67). Devido as particularidades da membrana externa, os padrões moleculares associados a patógenos (do inglês: *Pathogen-associated molecular pattern* ou PAMPs) não são prontamente reconhecidos e o patógeno consegue se replicar, inicialmente, sem desencadear franca resposta imune inata. Quando a carga de espiroquetas locais aumenta consideravelmente, uma pequena quantidade é captada pelas células dendríticas presentes no tecido e levada ao linfonodo regional onde então é reconhecida por linfócitos T naive e linfócitos B. A partir de então, são produzidos anticorpos opsonizantes que permitem uma maior destruição das bactérias e reconhecimento das PAMPs, ativando fagócitos. Entretanto, os anticorpos anti-treponema não são suficientes para controlar a disseminação bacteriana (65,67).

As lipoproteínas e PAMPs liberados com a degradação da espiroqueta são capazes de recrutar linfócitos T por vias dependentes de *Toll-like receptor* 1 e 2. Os linfócitos T ativados produzem IFN- γ , que promove o clareamento da bactéria mediado por macrófagos e estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF) (68). Embora

essa resposta imune adaptativa ocorra a favor do hospedeiro, as propriedades já descritas do patógeno, como escassez de alvos antigênicos na superfície celular e o surgimento de subpopulações com variações antigênicas, favorecem a permanência do *T. pallidum* no organismo. As manifestações clínicas decorrem do processo inflamatório desencadeado pelo treponema e seus componentes e essa resposta é fundamental tanto para a progressão da doença (formação de lesão tecidual) quanto para a eliminação bacteriana (resolução da lesão) (69).

Na medida em que a infecção persiste, a variedade de anticorpos aumenta a ponto de saturar os antígenos de superfície do *T. pallidum* e a sua capacidade de variação antigênica é exaurida (70). Nesse momento, a bactéria não mais se dissemina, mas pode permanecer latente por anos, estabelecendo nichos de inflamação principalmente nos ossos, pele, SNC, úvea posterior e aorta torácica. Em alguns pacientes, após meses ou anos e por razões desconhecidas, o ténue equilíbrio da resposta imune pende a favor do patógeno e desenvolvem-se as manifestações tardias da sífilis (71).

1.5 Características clínicas e histológicas

A sífilis pode ser acompanhada de manifestações clínicas que são divididas em apresentações primária, secundária e terciária, não sendo necessário o aparecimento de todas elas. A doença tipicamente tem períodos sem sintomas entre os estágios ou pode ser totalmente assintomática.

Na sífilis adquirida, após o contato inicial com o *T. pallidum*, o período de incubação pode variar de 10 a 90 dias, a depender do tamanho do inóculo, com mediana de 21 dias. Na forma primária, a doença se apresenta no local de entrada do treponema, classicamente como úlceras indolores de fundo limpo e bordas endurecidas e elevadas com linfadenopatia regional; entretanto mais de metade dos casos podem ter apresentação atípica (72). As úlceras ocorrem com maior frequência na vagina, pênis, ânus e boca (73). As lesões são chamadas de cancro duro e podem não ocorrer ou passar despercebidas, especialmente quando ocorrem em regiões pouco visíveis. Se não houver tratamento, a lesão regride espontaneamente em três a oito semanas (70).

Histologicamente, alterações epidérmicas incluem acantose (hiperplasia epidérmica), exocitose de linfócitos, espongirose (edema intercelular) e necrose

de queratinócitos (56). O tecido conjuntivo apresenta edema permeado de infiltrado inflamatório perivascular (74). Observa-se também vasculopatia, podendo evoluir para endarterite obliterante - inflamação crônica da íntima de pequenos vasos com proliferação tecidual, com curso progressivo podendo evoluir para suboclusão ou oclusão total (70,75) com conseqüente necrose tecidual, representando o aparecimento da úlcera. No centro do cancro, o epitélio pode estar ausente.

A forma secundária ocorre de duas a doze semanas após a forma primária e corresponde à disseminação sistêmica do treponema, com alta carga do microrganismo no sangue e tecidos. Clinicamente, o indivíduo pode apresentar sintomas constitucionais como febre, adenomegalia, perda ponderal e mialgia. Pelo caráter disseminado, outros sistemas podem ser acometidos, como renal, ósseo, hepático e neurológico. Erupções cutâneas são comuns e apresentam-se como exantema maculopapular difuso não pruriginoso, podendo acometer de maneira característica as palmas das mãos e solas dos pés; podem, ainda, evoluir para pústulas que se não tratadas, resolvem espontaneamente. Cerca de 5% a 6% dos pacientes têm perda de pelos na barba, couro cabeludo e sobrancelha, e até 22% apresentam lesões em mucosas ou áreas intertriginosas conhecidas como condiloma lata, que se manifestam como placas esbranquiçadas (73).

Na sífilis secundária há grande variedade de padrões histológicos. O infiltrado cutâneo ocorre principalmente na derme papilar, podendo atingir também a derme reticular. Achados comuns são exocitose, espongiose, hiperqueratose, acantose e necrose de queratinócitos. Em fases mais tardias do secundarismo, o infiltrado torna-se granulomatoso (76). Nos casos de alopecia e madarose, observa-se acometimento dos folículos capilares e glândulas sudoríparas, com envolvimento dessas estruturas por células inflamatórias. Também nessa fase, o acometimento vascular é comum, com proliferação de células endoteliais, hiperplasia epidérmica, dilatação de vasos e infiltrado inflamatório perivascular. Quando realizada pesquisa direta de espiroquetas em material biopsiado, elas são mais comumente encontradas na epiderme (77). Nessa fase, há grande quantidade de imunocomplexos circulantes, que podem ser encontrados no glomérulo renal de pacientes que desenvolvem síndrome

nefrótica (78). A maior infectividade da sífilis ocorre nas apresentações primária e secundária.

Entre os estágios primário, secundário e terciário ou mesmo na ausência de uma ou mais fases, os pacientes com sorologia positiva para sífilis e sem manifestações clínicas encontram-se na fase latente, sendo a demarcação entre precoce e tardia determinada tomando-se como referência o período de um ano de evolução na maioria das referências.

As apresentações terciárias podem ocorrer de meses a décadas após o contato inicial, apresentando-se como goma sífilítica, sífilis cardiovascular ou formas neurológicas (70) e cerca de 28% dos indivíduos não tratados evoluem para esta fase (79). A goma sífilítica representa tecido de granulação com denso infiltrado de linfócitos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas; muitas vezes acompanhada de fibrose. O tamanho da lesão gomatoza varia desde pequenos nódulos a grandes massas sujeitas a ulceração central, com surgimento em ossos, SNC, baço, fígado e pele (70,73).

A sífilis cardiovascular tem como maior representante a aortite. A endarterite obliterante, lesão chave nessa forma da sífilis, envolve os *vasa vasorum* (vasos que nutrem a aorta). Histologicamente há infiltrado perivascular composto de linfócitos, histiócitos e células plasmáticas com graus variados de edema e proliferação endotelial. Essas alterações na parede aórtica levam a enfraquecimento focal e/ou difuso da parede do vaso, colocando o paciente sob risco de aneurisma ou ainda estenose no óstio coronariano no processo de cicatrização e reparação tecidual. A manifestação mais comum é na aorta ascendente e crossa da aorta, pois são as regiões mais ricamente vascularizadas (80).

1.6 Neurosífilis

A invasão do SNC pelo *T. pallidum* ocorre precocemente e pode seguir três caminhos: clareamento espontâneo sem resposta inflamatória associada, inflamação transitória e autolimitada ou evolução para resposta inflamatória persistente sem manifestação clínica, o que define neurosífilis (NS) sem sintomas neurológicos, sendo esta uma condição necessária, mas não suficiente, para posterior evolução para NS sintomática (70,81). Sendo assim, a

NS pode ocorrer a qualquer momento da infecção por sífilis e pode apresentar ampla variedade de manifestações clínicas, não sendo acurado classificá-la somente como terciária (Figura 1).

Apesar de 25% a 40% dos indivíduos com as formas precoces de sífilis apresentarem alterações liquóricas (82,83), tais como aumento na celularidade, proteinorraquia e/ou VDRL reagente, apenas uma pequena parcela desses irá desenvolver sintomas neurológicos. Muitos autores têm debatido se a invasão do SNC ocorre por propriedades neuroinvasivas de algumas cepas do *T. pallidum*, por particularidades da resposta imune do hospedeiro ou por uma combinação de ambos (81,84–86).

A infecção do SNC nas formas precoces da sífilis envolve mais comumente as leptomeninges e vasos sanguíneos, podendo se apresentar clinicamente como meningite, doença meningovascular, sinal focal por obstrução arterial ou acometimento de pares cranianos. A meningite sintomática ocorre geralmente nos primeiros dois anos após a infecção e se apresenta clinicamente com sintomas de cefaleia, confusão, náusea, vômitos e rigidez de nuca, podendo evoluir para convulsão nos casos mais graves. A sífilis meningovascular, por sua vez, se apresenta como arterite infecciosa, podendo envolver qualquer vaso do espaço subaracnóide, levando a trombose, isquemia ou sangramento, sendo causa de acidente vascular cerebral em pacientes jovens sem fatores de risco; nesses casos, a artéria mais comumente afetada é a cerebral média (87). Histologicamente, observa-se endarterite de Heubner, acometimento de artérias médias e grandes com espessamento colagenoso da íntima, afilamento da média e alterações inflamatórias da adventícia; e endarterite de Nissl-Alzheimer, caracterizada por vasculopatia de pequenos vasos com proliferação de células da adventícia (88,89).

A NS como manifestação terciária envolve mais frequentemente o parênquima cerebral nas formas de paralisia geral e *tabes dorsalis*. Essas apresentações envolvem um processo neurodegenerativo desencadeado pela espiroqueta, até hoje pouco compreendido. A paralisia geral ou demência paralítica ocorre 15 a 20 anos após a infecção inicial, sendo caracterizada por alterações inflamatórias meningovasculares difusas associadas a perda progressiva dos neurônios da cortical, levando a atrofia cerebral com proliferação de células gliais e astrócitos, especialmente nos lobos frontal e temporal (70,90).

Clinicamente, inicia-se com alterações de comportamento, de personalidade e déficit de memória, evoluindo para disartria, hipotonia facial e de membros e alteração pupilar (pupila de Agryll-Robertson) na sua fase mais avançada (91); na era pré-tratamento, a progressão para morte era descrita em até 5 anos. Estima-se que na ausência de tratamento 5% dos indivíduos evoluem com essa apresentação (79).

Na *tabes dorsalis*, há desmielinização da raiz posterior da medula espinhal, com degeneração walleriana na coluna posterior, processo resultante da injúria axonal. Manifesta-se clinicamente com parestesias, perda das sensibilidades vibratória e proprioceptiva, evoluindo para alterações de marcha, dor lancinante, disfunção vesical e crises com dor epigástrica, náusea e vômito (92). Estima-se que essa apresentação acometa 3 a 9% dos indivíduos sem intervenção terapêutica (90).

O acometimento do SNC na sífilis também pode apresentar-se sob as formas de sífilis ocular, otológica ou, ainda, com manifestações atípicas. As lesões oculares podem ocorrer em qualquer estrutura do olho, mas mais comumente afetam a úvea posterior, levando a uma diminuição da acuidade visual (93). A sífilis otológica manifesta-se como perda da acuidade auditiva, vertigem e zumbido (94). Nas formas atípicas, que não se encaixam em nenhuma das definições anteriores, a sífilis pode apresentar-se como encefalite, sintomas psicóticos ou convulsões (95,96).

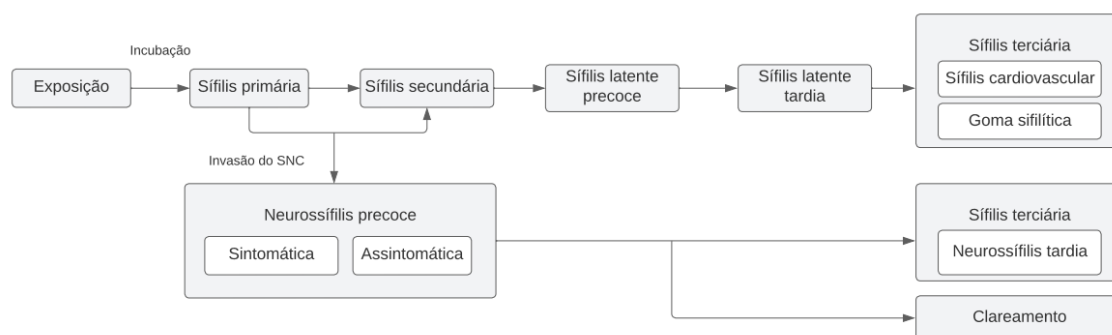


Figura 1 - Curso natural da sífilis não tratada

Adaptado pelo autor de Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA. 2003; 290:1510-1514 (98)

1.7 Coinfecção sífilis-HIV

A incidência de sífilis entre PVHIV é maior que a da população geral, como exposto anteriormente. Entre os fatores que explicam esta discrepância podemos citar a transmissão sexual comum a ambas infecções, aspectos comportamentais, maior frequência de uso de drogas recreativas (97) e a maior oportunidade diagnóstica entre PVHIV que fazem acompanhamento clínico regular (98). Alguns autores sugerem que o aumento da coinfecção nos últimos anos pode ser também parcialmente explicado por mudanças no comportamento sexual e redução do uso de métodos preventivos de barreira entre PVHIV decorrentes da demonstração do conceito indetectável = intransmissível (I = I, ou *undetectable* = *untransmissible*, U = U); esse conceito traduz os resultados de estudos clínicos que demonstraram que PVHIV sob tratamento com carga viral (CVHIV) indetectável há pelo menos seis meses deixam de apresentar risco de transmissão do HIV por via sexual, mesmo na ausência de uso de preservativos ou outros métodos de prevenção (99–103). Em uma coorte com mais de 6.000 PVHIV com mediana de seguimento de 5,2 anos nos Estados Unidos da América (EUA), identificou-se que 75% dos infectados com sífilis estava em tratamento e sob adequado controle da CVHIV (104).

A sífilis primária aumenta o risco de transmissão e aquisição do HIV devido à quebra da barreira epitelial (105,106). Quanto às manifestações clínicas, em comparação com a população geral, PVHIV podem apresentar cancros mais numerosos e extensos (107,108), apresentação concomitante das formas primária e secundária (109), manifestações neurológicas mais frequentes e precoces, incluindo as formas oculares e otológicas (110) e sífilis maligna, forma mais agressiva de sífilis secundária também chamada de nódulo ulcerativo (111). Além disso, a infecção treponêmica, à semelhança do que já foi observado em outras infecções agudas, pode reduzir as contagens de linfócitos T CD4⁺ e aumentar a CVHIV, principalmente entre PVHIV sem uso de terapia antirretroviral (TARV) (112–115).

Alguns estudos sugerem que a evolução para formas de NS é mais comum e mais rápida em PVHIV quando comparadas a indivíduos HIV negativos (116,117). Uma revisão de casos incluindo pacientes de Los Angeles, EUA, de 2001 a 2004, demonstrou uma incidência de NS de 2% entre PVHIV,

contrastando com 0,6% naqueles não infectados (118). Sugere-se que essa evolução esteja relacionada ao nível de imunossupressão, sendo até 3 vezes mais comum nos indivíduos com contagem de células T CD4⁺ ≤ 350 cel/mm³ (119).

O diagnóstico de NS em PVHIV pode ser mais complexo do que em pessoas soronegativas, uma vez que a infecção por HIV pode levar a alterações neurológicas e líquóricas mesmo na ausência de coinfeções e a falha na resposta sorológica após o tratamento das formas precoces, frequentemente atribuída à presença de NS, pode ocorrer por reinfeção (120).

Alguns estudos sugerem que a infecção por sífilis, mesmo sem evidente acometimento neurológico, pode ter impacto negativo em funções cognitivas em PVHIV. O impacto da sífilis no declínio cognitivo de PVHIV foi avaliado em um estudo caso-controle realizado nos EUA e publicado em 2015, em que pacientes com sífilis prévia foram comparados a controles sem evidência sorológica de sífilis pregressa. Após ajuste para variáveis de confusão, aqueles com antecedente de sífilis tiveram pior desempenho nas avaliações cognitivas (121). Um estudo similar foi realizado na Inglaterra, comparando parâmetros cognitivos em PVHIV em uso de TARV e com CVHIV indetectável, e observou que o antecedente de sífilis se associou a piores desempenhos em parâmetros de memória e aprendizado (122). A patogenia dessas apresentações poderia estar associada a formas subclínicas de NS, à persistência de antígenos treponêmicos no SNC ou, ainda, a um efeito neurológico deletério da inflamação sistêmica decorrente da infecção pelo *T. pallidum*.

1.8 Diagnóstico e tratamento

Como o *T. pallidum* não pode ser cultivado em meios habituais de cultura, o diagnóstico microbiológico pode ser feito somente por pesquisa direta com a técnica de campo escuro em raspado ou exsudato de lesões ricas em treponemas (primárias e secundárias), coloração por prata e/ou imunohistoquímica em tecidos ou, menos comumente na prática clínica, técnicas moleculares com amplificação de DNA.

Mais frequentemente, o diagnóstico clínico é feito com uso dos métodos sorológicos, que podem ser divididos em treponêmicos e não treponêmicos. Os

testes treponêmicos detectam anticorpos específicos contra proteínas da superfície do *T. pallidum*, são altamente sensíveis e específicos, porém após a infecção inicial permanecem positivos por toda a vida a despeito do tratamento, condição conhecida como cicatriz sorológica; dessa forma, os testes treponêmicos não são úteis para o acompanhamento da resposta terapêutica ou para o diagnóstico de reinfecções. Os mais conhecidos são TPPA (*Treponema pallidum Particle Agglutination Assay*), TPHA (*Treponema pallidum Haemagglutination Assay*) e FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed*).

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos contra lecitina e lipídios celulares, habitualmente presentes em infecções ativas pelo *T. pallidum*. Os dois testes mais utilizados são RPR (*rapid plasma reagin*) e VDRL. São altamente sensíveis, porém menos específicos na medida em que podem estar presentes em baixos títulos em condições não relacionadas à sífilis, como doenças do tecido conjuntivo, gestação e doenças virais (hepatites, infecção por coxsackie, mononucleose infecciosa). A positividade varia entre 70% em pacientes com cancro (sífilis primária) e 100% em pacientes com sífilis secundária e sífilis latente. Os testes não treponêmicos são úteis para seguimento após tratamento, observando-se queda nos títulos de quatro a oito vezes em seis a doze semanas após a administração da terapia. A ausência de redução nos títulos dos testes não treponêmicos sugere falha, tratamento inadequado ou reinfecção. Um resultado falso-negativo em um teste não treponêmico pode ocorrer devido ao efeito prozona, observado quando há uma quantidade muito elevada de anticorpos na amostra, levando a uma desproporção antígeno-anticorpo e à falha na precipitação do imunocomplexo na reação (123).

Quanto à NS, não há um exame considerado padrão-ouro, sendo o diagnóstico baseado em uma combinação de achados clínicos, quimiocitologia líquórica e imunologia. Pacientes com acometimento do SNC podem apresentar pleocitose com predomínio mononuclear, elevação de proteínas e VDRL reagente. O teste não treponêmico positivo no líquido cefalorraquidiano (LCR) na ausência de contaminação sanguínea é considerado confirmatório de NS, mas apresenta sensibilidade de que varia de 30 a 70% (124). O aumento de celularidade pode ocorrer unicamente devido à infecção por HIV, especialmente em PVHIV com contagens mais elevadas de linfócitos T CD4⁺ (125) e sem uso

de TARV (126), sendo um fator que adiciona complexidade diagnóstica nesse grupo de pacientes. Os testes treponêmicos no LCR tem elevada sensibilidade e baixa especificidade, sendo que em geral um teste treponêmico não reagente torna o diagnóstico de NS improvável (127).

O diagnóstico da sífilis e a definição de sua forma clínica são essenciais para definir as opções terapêuticas em cada caso. Na ausência de acometimento neurológico, o tratamento de escolha para todos incluindo PVHIV, gestantes e imunodeprimidos é penicilina G benzatina intramuscular. Como alternativa, pode-se utilizar penicilina G procaína, doxiciclina (exceto para gestantes), ceftriaxona ou, excepcionalmente, azitromicina. A fase clínica da doença orienta a duração do tratamento. Para neonatos com sífilis congênita, ou filhos de mães com sífilis na gestação não tratadas adequadamente, o tratamento deve ser feito com penicilina cristalina ou penicilina procaína (128).

1.9 Neurosífilis em pessoas vivendo com HIV

A invasão do SNC pelo *T. pallidum* ocorre independentemente da infecção por HIV, mas a progressão para um quadro sintomático pode ocorrer mais frequentemente em PVHIV, podendo estar relacionado à condição imunológica (129). Apesar da sífilis ser uma doença de notificação compulsória em muitos países, não há dados consistentes sobre a ocorrência de NS e as informações disponíveis advêm de estudos em populações específicas e pequenas coortes. Além disso, uma limitação para o detalhamento da epidemiologia da NS é a ausência de um critério diagnóstico universal.

No período de 2009 a 2015, dentre 48.045 casos de sífilis notificados pelo CDC, EUA, 403 (0,8%) eram de NS (130) na população geral. Outro estudo norte-americano avaliou 573 indivíduos com sífilis entre 2012 e 2013 e identificou 3% de acometimento neurológico, sem diferenças em pacientes com ou sem HIV. Entre PVHIV, um estudo publicado em 1993 com avaliação de 238 indivíduos coinfectados com sífilis identificou uma incidência de NS de 3%. Um estudo brasileiro realizado em um hospital terciário identificou o diagnóstico de NS em 1% das PVHIV com acometimento neurológico (131).

Em indivíduos com sífilis e sintomas neurológicos, há um consenso quanto à importância da realização de punção liquórica para investigação de NS.

Entretanto, apesar da invasão do SNC com alterações líquóricas ser frequente nas fases iniciais da doença, não é claro se o tratamento de indivíduos sem sintomas neurológicos nessa fase tem impacto no desfecho clínico (85). Na era pré-antibiótico, a identificação de NS era considerada um fator associado a maior risco de desenvolver complicações tardias (83). Na década de 1940, com a descoberta da penicilina, o número de casos de NS caiu de maneira vertiginosa, embora o antibiótico tipicamente atinja apenas níveis subterapêuticos em SNC (90), diminuindo a importância do rastreio de NS em pacientes sem sintomas neurológicos. A discussão foi retomada com a disseminação do HIV no final da década de 1980 e os relatos de falha terapêutica após tratamento (132,133). Em 1988, Lukehart e colaboradores descreveram que 3 de 4 PVHIV, todas sem sintomas neurológicos, falharam em clarear o *T. pallidum* do LCR ou normalizar as alterações quimiofisiológicas após tratamento com benzetacil (61), levantando questionamentos quanto à necessidade de uma abordagem diferente para esse grupo de pacientes.

Em 2004, Marra e colaboradores avaliaram 326 indivíduos com sífilis quanto à presença de alterações no LCR e verificaram que, entre PVHIV, um RPR $\geq 1:32$ e uma contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤ 350 células/mm³ tiveram associação estatisticamente significativa com NS, com razão de chances (*odds ratio*, OR) de 5,98 (IC 95%; 2,43–14,73) e OR = 3,10 (IC 95%; 1,40–6,86), respectivamente. Nesse estudo, os autores recomendam punção lombar imediata para todas as PVHIV com esses parâmetros laboratoriais, independentemente do estágio da sífilis ou da presença de sintomas neurológicos (134).

Estudos posteriores confirmaram a maior probabilidade de NS em indivíduos sem sintomas neurológicos com contagens de linfócitos T CD4⁺ mais baixas e/ou títulos mais elevados de VDRL (119,135); entretanto, o custo-benefício da indicação ampla da punção líquórica para o prognóstico neurológico desses indivíduos passou a ser questionado. Um estudo de coorte que analisou a acurácia dos critérios propostos por Marra e colaboradores para punção líquórica de PVHIV verificou alta sensibilidade (100%; IC 95% 70%–100%) e especificidade (87%; IC 95% 72%–96%); porém, os critérios de Marra e colaboradores demandaram a realização do procedimento de punção líquórica em 88% da coorte, sugerindo um possível excesso de exames (136). Dados

quanto à evolução clínica de pacientes com NS, sem sintomas neurológicos e com tratamento medicamentoso somente com penicilina G benzatina ainda são escassos (137–139), e estudos clínicos controlados não seriam factíveis por questões éticas.

Um interessante estudo publicado em 2017 avaliou resultados de exames de LCR de PVHIV sem sintomas neurológicos com sífilis precoce e com RPR \geq 1:32 e/ou contagem de linfócitos T CD4⁺ \leq 350 células/mm³, tratados com penicilina G benzatina, doxiciclina ou azitromicina, submetidos a punção liquórica após uma mediana de 8,2 meses do tratamento. Dos 59 indivíduos puncionados, somente um apresentou alterações compatíveis com NS. Entretanto, não houve acompanhamento posterior para avaliar a ocorrência de evolução para NS sintomática (140).

As recomendações mais recentes de órgãos de saúde dos EUA e Reino Unido reconhecem fatores de risco para desenvolvimento de NS, mas têm assumido posições mais conservadoras, orientando a coleta de LCR em PVHIV na presença de sintomas neurológicos, em casos de resposta inadequada ao tratamento com penicilina benzatina (ou equivalente) com queda insuficiente de títulos em testes não treponêmicos, ou em casos de sífilis terciária (141,142).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020, também aderiu a essas orientações, sugerindo a realização de exame do LCR nas seguintes situações: (a) presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos; (b) evidência de sífilis terciária ativa; (c) após falha ao tratamento clínico com penicilina benzatina (ou equivalente), independentemente de reexposição sexual em PVHIV (143).

Na prática clínica, entretanto, a conduta pode variar de acordo com o local de atendimento ou ainda de acordo com a experiência do médico assistente e o tópico permanece controverso. Atualmente não há dados suficientes para definir se a investigação de NS em pacientes sem sintomas neurológicos tem impacto no prognóstico neurológico de PVHIV e o manejo clínico desses casos é heterogêneo.

2 OBJETIVOS

2.1 Estudo 1

2.1.1 Objetivo primário

Entre PVHIV com sífilis incidente, sem sintomas neurológicos e com VDRL sérico $\geq 1:16$ e / ou contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤ 350 cel/mm³, avaliar a ocorrência de sintomas neurológicos ou visuais durante pelo menos 3 anos após o diagnóstico de sífilis incidente, comparando a ocorrência de sintomas entre participantes submetidos ou não à punção liquórica para investigação de NS.

2.1.2 Objetivos secundários

- Descrever a apresentação clínica de participantes no momento do diagnóstico da sífilis incidente;
- Descrever características clínicas e demográficas de participantes sem sintomas neurológicos submetidos a punção liquórica conforme diagnóstico ou não de NS;
- Descrever resultados do LCR de indivíduos com diagnóstico de NS;
- Descrever sintomas neurológicos observados na coorte;
- Descrever a evolução clínica (incidência de sintomas neurológicos e diagnóstico de NS) entre indivíduos não encaminhados precocemente para punção liquórica.

2.2 Estudo 2

2.2.1 Objetivo primário

Descrever os conhecimentos e práticas clínicas no manejo diagnóstico e terapêutico de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas utilizando um questionário com perguntas diretas e casos clínicos fictícios.

2.2.2 Objetivo secundário

- Identificar preditores demográficos e de formação acadêmica, relacionados ao conhecimento e práticas clínicas no manejo de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas.

3 MÉTODOS

3.1 Estudo 1

3.1.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

3.1.2 População do estudo

Foram selecionados PVHIV em seguimento ambulatorial no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids (SEAP) da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com infecção incidente por sífilis identificada de janeiro de 2000 a julho de 2016.

3.1.2.1 Critérios de inclusão

- Participantes com diagnóstico de sífilis incidente identificada no período de janeiro de 2000 a julho de 2016;
- Participantes com acompanhamento clínico de pelo menos três anos após o diagnóstico de sífilis incidente.

3.1.2.2 Critérios de exclusão

- Ausência de informações suficientes para atender aos objetivos propostos;
- A não realização de exames laboratoriais na Divisão de Laboratório Central (DLC) – HCFMUSP.

3.1.3 Definições

- Sífilis incidente: definida como viragem de teste treponêmico (primeiro teste treponêmico reagente com o exame imediatamente anterior não reagente), ou aumento do título do VDRL em pelo menos quatro vezes (duas diluições) em exames consecutivos;
- Critérios adaptados de Marra e colaboradores para punção liquórica em PVHIV: contagem de células T CD4⁺ ≤ 350 cel/mm³ e / ou título de VDRL ≥ 1:16 (134);
- Critérios diagnósticos de NS, pelo menos um dos abaixo (144):
 - a. VDRL no LCR positivo (qualquer título, na ausência de contaminação com sangue). A contaminação capaz de gerar um falso-positivo no VDRL leva a modificação da coloração do LCR. Os casos foram avaliados individualmente (145);
 - b. Se contagem de células T CD4⁺ > 200 cel/mm³ ou CVHIV detectável e celularidade > 20 células/mm³ sem evidência de outra etiologia (por meio da análise de biologia molecular e microbiologia como Tinta da China ou PCR para *M.tuberculosis* positivo em LCR);
 - c. Se contagem de células T CD4⁺ ≤ 200 cel/mm³, CVHIV indetectável e celularidade > 5 células/mm³ sem evidência de outra etiologia (por meio da análise de biologia molecular e microbiologia como Tinta da China ou PCR para *M. tuberculosis* positivo em LCR).

3.1.4 Procedimentos do estudo

- a. Todos os pacientes em seguimento no SEAP (totalizando 3.432 pessoas), tiveram seus laudos laboratoriais disponíveis no DLC revisados de 1 de janeiro de 2000 a 31 de julho de 2016 em relação aos testes treponêmicos e não treponêmicos. Aqueles com sífilis incidente segundo critério definido acima foram selecionados para o estudo;
- b. Participantes selecionados foram avaliados em relação à contagem de linfócitos T CD4⁺ e título de VDRL na data da definição de sífilis incidente ou da data imediatamente anterior;

c. Indivíduos que se encaixaram nos critérios para coleta líquórica segundo Marra foram selecionados para seguimento. Como na DLC HCFMUSP o teste não treponêmico utilizado é o VDRL, considera-se, como critério de equivalência para RPR \geq 1:32, VDRL \geq 1:16 (146);

d. Para os indivíduos selecionados, dados adicionais como data de nascimento, sexo, resultados de LCR subsequentes, CVHIV e episódios de sífilis posteriores foram coletados na página online de acesso a exames (HCMED);

e. Os prontuários físicos de participantes do estudo foram solicitados e analisados de janeiro de 2019 a abril de 2020. Os dados coletados incluíram a data do diagnóstico da infecção por HIV, data de última consulta (verificado até 30 de setembro de 2020), uso de TARV, apresentação clínica da sífilis, comorbidades, diagnóstico prévio de NS, tratamento antimicrobiano da infecção treponêmica, infecções oportunistas, ocorrência de sintomas neurológicos, indicação de coleta de LCR por médico assistente e motivação;

f. Sintomas neurológicos avaliados como possíveis evoluções clínicas de NS incluíram: cefaleia refratária ao tratamento clínico, déficit cognitivo, déficit motor, parestesia, convulsão, sintoma psicótico, encefalite, hipoacusia e alteração visual. Não foram consideradas como manifestações neurológicas condições pré-existentes ao episódio de sífilis incidente (como enxaqueca ou parestesia por diabetes mellitus), exceto se mudança do padrão ou intensidade. Não foi considerado sintoma neurológico se atribuído clara e explicitamente pelo médico assistente, em prontuário, a outro diagnóstico sindrômico (como cefaleia leve em contexto de infecção de vias aéreas superiores);

g. Participantes sem sintomas neurológicos no momento do diagnóstico de sífilis incidente, com critério de punção de acordo com as recomendações de Marra e colaboradores, submetidos ou não ao procedimento, foram comparados em relação à ocorrência de sintomas neurológicos.

3.1.5 Variáveis analisadas

Variáveis demográficas e clínicas:

- Idade;

- Sexo;
- Contagem de linfócitos T CD4⁺;
- CVHIV;
- Teste treponêmico;
- Título do VDRL (teste não-treponêmico) sérico e líquórico;
- Quimiocitologia líquórica;
- Exames microbiológicos e de biologia molecular líquóricos;
- TARV;
- Tratamento de sífilis;
- Tratamento da NS;
- Data do diagnóstico da infecção por HIV;
- Comorbidades;
- Histórico de infecções oportunistas;
- Episódios de NS;
- Manifestação clínica da sífilis;
- Ocorrência de sintomas neurológicos;
- Número de episódios de sífilis por indivíduo.

Todos os dados foram registrados em um formulário eletrônico específico, utilizando-se a plataforma *Research electronic data capture* (REDCap) (147).

3.1.6 Métodos Laboratoriais

3.1.6.1 Teste treponêmico

O teste treponêmico utilizado até 2014 foi o *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), do fabricante Symbiosis e similares. Após esse período, a técnica do teste treponêmico foi substituído pela quimioluminescência / *chemiluminescence assay* (CLIA), aparelho Liaison, marca Diasorin. Pelo protocolo institucional, quando há discordância entre os testes treponêmico e não-treponêmico, ou seja, quando o CLIA apresentar resultado positivo e o VDRL resultado não reagente, deve ser realizado teste treponêmico *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test* (FTA-Abs) para confirmação.

3.1.6.2 Teste não treponêmico

O teste não treponêmico utilizado, tanto no soro quanto no LCR, foi o VDRL, ou reação de floculação em placa.

3.1.6.3 Citologia líquórica

Para o estudo citológico do LCR, foi utilizada a coloração de Leishman, com visualização em microscópio óptico em câmara de Fuchs-Rosenthal.

3.1.6.4 Proteinorraquia

A mensuração de proteínas no LCR foi realizada pelo método turbidimétrico.

3.1.6.5 Glicorraquia

Para a avaliação de glicose no LCR foi realizado Teste UV com método enzimático de referência (hexoquinase).

3.1.6.6 Contagens de linfócitos T CD4⁺

As contagens de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ foram realizadas no Laboratório de Investigação Médica 56 (LIM 56) utilizando a técnica de imunofenotipagem por citometria de fluxo.

3.1.6.7 Carga viral do HIV

Os testes moleculares para quantificação da CVHIV foram realizados na DLC do HCFMUSP por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real (Abbott Real Time HIV-1), com limite de detecção de 40 cópias/mL ou 50 cópias/ml, dependendo do período do estudo.

3.1.7 Análise estatística

Para a descrição de características demográficas e clínicas da população do estudo foram utilizados frequências, porcentagens, médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, conforme adequado para a distribuição de cada variável. Para a verificação de ocorrência de sintomas neurológicos foi realizada análise de prontuários, e o dado foi apresentado através das porcentagens de participantes acometidos após o diagnóstico de sífilis incidente. Os participantes encaminhados ou não à punção líquórica pelo médico

assistente foram comparados quanto às suas características clínicas e demográficas e quanto à ocorrência de sintomas neurológicos, utilizando-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste T ou teste das somas dos postos de Wilcoxon para variáveis numéricas.

Dentre os participantes que prosseguiram à coleta de LCR, aqueles com e sem diagnóstico de NS foram comparados quanto às suas características clínicas e demográficas, utilizando-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste T ou teste das somas dos postos de Wilcoxon para variáveis numéricas. A incidência cumulativa de sintomas neurológicos e de NS foi calculada com o método Kaplan-Meier e a razão de taxas de incidência foi calculada comparando participantes encaminhados ou não à punção líquórica, considerando-se o denominador 1000 pessoas-ano. Para a análise da incidência de sintomas neurológicos e NS estratificada por categoria de VDRL ($\leq 1:16$ ou $> 1:16$) foi utilizado teste de Cochran-Mantel-Haenszel.

Para todas as análises foi utilizado o pacote estatístico Stata 13.1 (StataCorp. College Station, TX: StataCorp LP) com erro alfa bicaudal de 0,05.

3.1.8 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq – Parecer número 2.875.998 e CAAE 96920518.7.0000.0068; anexo B). Foi solicitada e autorizada a isenção de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de um estudo baseado na coleta de dados registrados em prontuário médico, sem a realização de procedimentos adicionais ou intervenções aos participantes. Os investigadores comprometeram-se a preservar o anonimato dos participantes e a confidencialidade de seus dados identificadores, bem como de dados relativos ao seu tratamento.

O risco relacionado à participação no presente estudo foi mínimo, uma vez que foi baseado em revisão retrospectiva de dados já coletados em prontuário e laudos laboratoriais, respeitando o sigilo e confidencialidade dos dados identificadores.

3.2 Estudo 2

3.2.1 Desenho do estudo

Estudo de corte transversal.

3.2.2 População do estudo

Médicos infectologistas e residentes em infectologia foram convidados a participar do estudo através de apresentação presencial do protocolo pelos investigadores durante reuniões clínicas ou atendimento de rotina dos serviços, em informativo por *e-mail* e/ou convite por *WhatsApp*. As três instituições participantes foram:

- HCFMUSP;
- Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), em São Paulo;
- Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP (CRT), em São Paulo.

As instituições foram selecionadas com base no número previsto de potenciais participantes. As respostas foram coletadas pessoalmente (formulário em papel) ou via formulário eletrônico enviado para um *mailing* institucional ou por *WhatsApp*. A opção de formulário eletrônico foi adicionada devido às restrições impostas pela pandemia da COVID-19 para reuniões presenciais.

3.2.2.1 Critérios de inclusão

Médicos infectologistas e residentes de infectologia que realizam atendimento em um dos serviços selecionados.

3.2.2.2 Critérios de exclusão

Recusa ou impossibilidade de fornecer consentimento formal para participação.

3.2.3 Procedimentos do estudo

Um investigador do estudo distribuiu o questionário aos participantes em potencial durante visitas realizadas a cada um dos serviços selecionados. Os

participantes que desejavam participar assinalaram seu consentimento para a participação ao responder a uma pergunta que antecedia o questionário do estudo (Anexo 1). O questionário era de autopreenchimento e anônimo. Os dados coletados foram inseridos na plataforma REDCap (147).

3.2.4 Variáveis analisadas

- Idade;
- Sexo;
- Ano de formação;
- Formação acadêmica (residência médica, pós-graduação);
- Tipo de atuação médica;
- Grau de conhecimento sobre recomendações de manuais nacionais;
- Indicação de punção líquórica em indivíduos com coinfeção sífilis-HIV apresentados em casos clínicos fictícios.

3.2.5 Questionário

O questionário do estudo 2 foi composto de três partes (Anexo I):

- Parte I: Aspectos demográficos;
- Parte II: Casos clínicos fictícios de PVHIV com sífilis;
- Parte III: Conhecimentos sobre recomendações atuais e atitudes.

Na primeira seção do questionário foram coletadas características demográficas, dados sobre formação e treinamento profissionais, e informações sobre a prática clínica dos participantes. Também foi investigada a percepção dos participantes sobre as barreiras para encaminhamento de pacientes para punção líquórica ou para tratamento de NS em regime intra-hospitalar, a fim de explorar se esses aspectos tiveram algum impacto nas respostas do questionário.

As barreiras para o procedimento de punção líquórica e tratamento hospitalar da NS foram exploradas usando perguntas com respostas categóricas ordinais. Os participantes foram questionados sobre o nível de dificuldade para

coleta de LCR na prática rotineira (nada difícil; um pouco difícil; muito difícil; não sabe informar) e sobre o nível de dificuldade para internar um paciente com NS para tratamento endovenoso com penicilina cristalina (nada difícil; um pouco difícil; muito difícil; não sei informar).

Os participantes do estudo foram categorizados em:

- (i) Grupo 1: participantes que não relataram dificuldades para punção líquórica ou internação do paciente;
- (ii) Grupo 2: participantes relatando pelo menos alguma dificuldade para punção líquórica e/ou aqueles que perceberam hospitalização como muito difícil.

Na segunda seção, foram avaliadas as respostas dos participantes em relação à conduta médica em dez casos clínicos hipotéticos, abordando indicação de coleta de LCR e tratamento de NS em PVHIV.

A seção final explorou o conhecimento sobre a indicação de investigação de NS na ausência de sintomas neurológicos em PVHIV de acordo com as Diretrizes Brasileiras; critérios para punção líquórica de acordo com a opinião do próprio participante; e interpretação dos resultados do LCR. O questionário completo encontra-se na seção Anexo.

3.2.6 Análise estatística

Para descrição de características demográficas da população do estudo foram utilizados frequências, porcentagens, médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis (IIQ), conforme adequado para a distribuição de cada variável. As comparações entre as respostas de participantes dos grupos 1 e 2 para os casos hipotéticos foram realizadas usando testes de qui-quadrado ou testes exatos de Fisher, conforme apropriado. Foi adotado nível de significância bicaudal de 0,05 para todas as comparações. Os dados foram inseridos na plataforma REDCap (146) e analisados usando o pacote estatístico Stata 13.1 (StataCorp; StataCorp LP, College Station, TX).

3.2.7 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq – Parecer número 3.614.519 e CAAE 19926919.1.0000.0068, apêndice), pelo comitê de ética em pesquisa do CRT Santa Cruz (CEP – Parecer número 3.676.444 e CAAE 19926919.1.3003.5375, anexo B) e pelo comitê de ética em pesquisa do IIER (Comitê de ética – Parecer número 3.717.589 e CAAE 19926919.1.3001.0061, apêndice). O consentimento para a participação foi solicitado antes do preenchimento do questionário, permitindo aos indivíduos que não desejavam participar da pesquisa a possibilidade de recusar sem necessidade de justificativa. A confidencialidade em relação a dados identificadores dos participantes foi garantida pelo pesquisador principal.

O risco relacionado à participação no presente estudo foi mínimo podendo ocorrer um aborrecimento ao responder o questionário ou constrangimento por não saber responder adequadamente às perguntas referentes as orientações brasileiras atuais para manejo de sífilis em PVHIV.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo 1

4.1.1 Identificação de participantes do estudo

Foram analisados os laudos de exames laboratoriais de 3.432 pacientes em seguimento no SEAP, identificados em registros de abril de 2018. Os exames foram avaliados por meio de consulta ao sistema de exames laboratoriais da DLC (sistema HCMED) e incluíram VDRL e testes treponêmicos (hemaglutinação, FTA-Abs e teste rápido utilizando quimioluminescência). Do total de pacientes do serviço, 2.416 (70%) eram do sexo masculino e a média de idade foi de 45,7 anos (desvio-padrão 9,2 anos).

Foram identificados 667 casos de sífilis incidente (19%; Figura 2) de janeiro de 2000 a julho de 2016, definidos por aumento de pelo menos quatro vezes no título (duas diluições) de VDRL entre coletas subsequentes, ou primeiro teste treponêmico reagente (“viragem” do teste treponêmico). Dentre esses 667 pacientes, foram constatados laudos laboratoriais de títulos do VDRL e contagem de linfócitos T CD4⁺ da mesma data do exame correspondente ao diagnóstico de sífilis incidente ou imediatamente anterior; 452 (68%) se encaixaram nos critérios de indicação laboratorial de punção líquórica sugeridos por Marra e colaboradores; desses, 364 (80%) apresentaram VDRL $\geq 1:16$, 170 (38%) contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤ 350 cel/mm³ e 84 apresentaram ambos os critérios laboratoriais. Dentre os 452 participantes selecionados, foram excluídos 27 prontuários por dados incompletos e 425 (94%) foram incluídos na análise.

Dos 27 participantes excluídos, 26 (93%) eram de indivíduos do sexo masculino e 25 tinham título de VDRL conhecido, sendo 76% com valores $\geq 1:16$. Quanto à contagem de linfócitos T CD4⁺, houve acesso aos laudos de 23 indivíduos, sendo que 13 (48%) apresentavam valores ≤ 350 cel/mm³, com mediana de 342 (IIQ 252-721). A CVHIV era indetectável em 20 de 23 indivíduos, representando 87%. Foram realizadas 9 coletas de LCR até um ano após o episódio de sífilis incidente, compreendendo 33% do total, com um diagnóstico de NS(Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de prontuários identificados para análise inicial, conforme inclusão ou exclusão - SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Todos os prontuários N = 452	Prontuários utilizados N = 425	Prontuários excluídos N = 27	p - valor
Sexo masculino, N (%)	427 (94,5)	411 (96,7)	26 (96,3)	0,908
Idade média, anos (DP)	45,5 (9,3)	45,6 (9,2)	43,9 (11,7)	0,283
CD4 mediano, cél/mm ³ (IIQ)†	466 (306-691)	471 (306-689) ^{*1}	342 (262-721) ^{*2}	0,320
CD4 ≤ 350 cél/mm ³ , n (%)	169 (37,4)	156 (36,7) ^{*1}	13 (48,1) ^{*2}	0,233
CVHIV indetectável, n (%) ‡	350 (78,5)	330 (78) ^{*3}	20 (87) ^{*2}	0,986
Título VDRL ≥ 1:16 (%)	369 (82,2)	350 (82,5) ^{*4}	19 (76) ^{*3}	0,406
Submetidos a punção líquórica ¥	182 (40,3)	173 (40,7)	9 (33,3)	0,641
Diagnóstico de neurosífilis ¥	21 (4,6)	20 (4,7)	1 (3,7)	0,810

*1 Informação ausente para 5 participantes

*2 Informação ausente para 4 participantes

*3 Informação ausente para 2 participantes

*4 Informação ausente para 1 participante

‡ No momento do episódio de sífilis incidente

¥ Em até 1 ano após o episódio de sífilis incidente

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

Nos 425 prontuários analisados, verificou-se a conduta do médico assistente em relação a indicação ou não de coleta de LCR na consulta após a sífilis incidente. O exame foi solicitado para 169 participantes, dentre os quais 20 receberam recomendação do exame por sintomas neurológicos e 2 por falha terapêutica. Os demais 147 participantes encaminhados para realização de LCR, doravante denominados grupo 1, estavam sem sintomas neurológicos e presumivelmente o procedimento foi indicado para rastreamento de NS. Os demais 256 participantes, para os quais não houve a indicação de coleta de LCR pelo médico assistente na consulta que sucedeu o diagnóstico de sífilis incidente, foram denominados grupo 2 (Figura 2). A soma dos grupos 1 e 2 totalizou 403 participantes.

A partir do diagnóstico de sífilis incidente, os prontuários foram analisados até setembro de 2019 para avaliação de ocorrência de sintomas neurológicos. Com isso, o tempo mínimo de observação após o episódio de infecção treponêmica foi de 3,0 anos, sendo o tempo médio de 6,0 anos (DP 3,2 anos). Os sintomas avaliados foram: cefaleia, parestesia, vertigem/tonitura, hipoacusia, encefalite, convulsão, sintoma psicótico, déficit motor, déficit cognitivo e

alteração visual, sendo incluídos quando não houve definição etiológica clara pelo médico assistente documentada em prontuário.

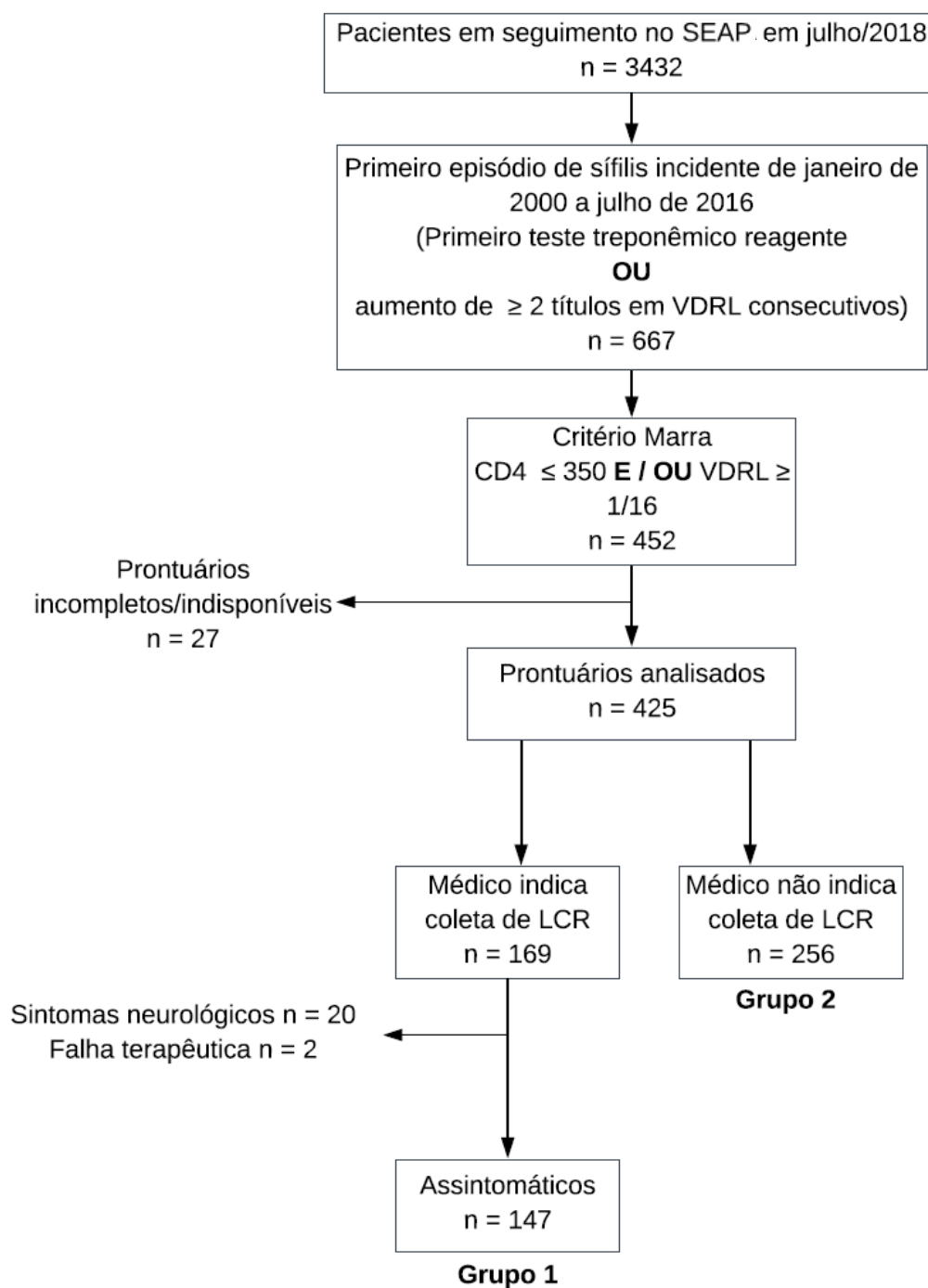


Figura 2 - Fluxograma da seleção dos participantes do estudo

4.1.2 Características demográficas e clínicas de PVHIV diagnosticados com sífilis incidente encaminhados ou não para punção líquórica

Dentre os 403 participantes com critérios laboratoriais de punção líquórica sugeridos por Marra e colaboradores, houve predomínio do sexo masculino (96%) e mediana de idade de 45,7 anos, ambos sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2. A maioria dos participantes tinha adequado controle clínico da infecção por HIV no momento do diagnóstico da sífilis incidente, com mediana de contagem de linfócitos T CD4⁺ de 481 cel/mm³, e mediana da relação CD4/CD8 de 0,63.

Em relação à CVHIV, 78% dos participantes apresentavam viremia indetectável (<50 cópias/ml ou <40 cópias/ml). Não encontramos diferença estatisticamente significativa dentre os grupos submetidos ou não à coleta de LCR em relação a esses parâmetros laboratoriais (Tabela 2).

Quanto às características da infecção por sífilis, 73 (18%) participantes tiveram tempo de viragem sorológica menor que 1 ano documentada por exames laboratoriais, enquadrando-se como sífilis precoce. Dos 403 participantes avaliados, 81% estavam assintomáticos, sendo a definição de sífilis incidente somente possível por meio de exames laboratoriais. Dos 79 participantes que apresentaram sintomas, 22 (5%) tiveram sífilis primária como apresentação clínica e 57 (14%) sífilis secundária.

No que se refere ao VDRL, ocorreu ampla variação de títulos entre os participantes. No grupo 1, 136 (92%) apresentaram título de VDRL \geq 1:16 e no grupo 2 esse número foi de 195 (76%), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; Tabela 1), para um participante não há informação de VDRL. A contagem de linfócitos T CD4⁺ foi semelhante nos dois grupos, sendo menor que 350 células/mm³ em 47 (32%) participantes do grupo 1 e 98 (38%) do grupo 2 ($p = 0,204$).

Tabela 2- Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos com sífilis incidente e critérios laboratoriais de coleta de LCR, conforme indicação médica de coleta de LCR. – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Todos os participantes N = 403	Grupo 1 N = 147	Grupo 2 N = 256	p - valor
Sexo masculino, n (%)	389 (96)	145 (99)	244 (95)	0,079
Idade média, anos (DP)	45,7 (9)	45,4 (9)	45,9 (9)	0,606
Média de anos do diagnóstico, anos, (DP) *1†	12,2 (6)	11,6 (5)	12,6 (7)	0,229
Tempo médio de seguimento, anos (DP) *2‡	6,0 (3)	6,3 (4)	5,9 (3)	0,123
Comorbidades, n (%)†	277 (69)	103 (70)	174 (68)	0,662
Dislipidemia, n (%)	153 (38)	62 (42)	91 (35)	0,187
Hipertensão, n (%)	74 (18)	24 (16)	50 (19)	0,424
Depressão, n (%)	63 (16)	26 (18)	37 (14)	0,390
Diabetes mellitus, n (%)	35 (9)	10 (7)	25 (10)	0,309
Hepatite C, n (%)	33 (8)	11 (7)	22 (9)	0,695
Hepatite B, n (%)	29 (7)	13 (9)	16 (6)	0,332
Infeção Oportunista				
Atual, n (%)†	4 (0,9)	0 (0)	4 (2)	0,128
Prévia, n (%)	184 (46)	66 (45)	118 (46)	0,817
Neurosífilis prévia, n (%)†	43 (11)	15 (10)	28 (11)	0,543
CD4 mediano, cél/mm ³ (IIQ) *3 †	481 (316-692)	505 (320-714)	471 (309-682)	0,394
CD4 ≤ 350 cél/mm ³ , n (%) *3	145 (36)	47 (32)	98 (38)	0,204
CD4/CD8, mediana (IIQ) *2 †	0,63 (0,38-0,93)	0,62 (0,38-0,82)	0,65 (0,38-0,98)	0,157
Uso de TARV, n (%)†	375 (93)	136 (92)	239 (93)	0,749
CVHIV indetectável, n (%) *4 †	314 (78)	113 (77)	201 (78)	0,891
CVHIV, cópias/ml mediana (IIQ) †	4008 (585-25.825)	9210 (909-23.683)	2878 (520-25.825)	0,433
Título VDRL ≥ 1:16 (%) *3	331 (82)	136 (92)	195 (76)	< 0,001
Título VDRL, n (%) *2				
1:1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
1:2	22 (5)	0 (0)	22 (9)	
1:4	21 (5)	4 (3)	17 (7)	
1:8	29 (7)	7 (5)	21 (8)	
1:16	74 (18)	26 (18)	48 (19)	
1:32	71 (18)	32 (23)	39 (15)	
1:64	65 (16)	25 (17)	40 (15)	
1:128	48 (12)	18 (12)	30 (12)	
1:256	21 (5)	9 (6)	12 (5)	
1:512	22 (5)	9 (6)	13 (5)	
1:1024	21 (5)	11 (7)	10 (4)	
>1:1024	9 (2)	6 (4)	3 (1)	

(continua)

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos com sífilis incidente e critérios laboratoriais de coleta de LCR, conforme indicação médica de coleta de LCR. – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	(conclusão)			
	Todos os participantes N = 403	Grupo 1 N = 147	Grupo 2 N = 256	p - valor
Sintomas sífilis, n (%)‡				
Primária	22 (5)	6 (14)	16 (6)	0,280
Secundária	57 (14)	23 (16)	34 (13)	
Primeiro episódio de sífilis*3¤	73 (18)	25 (17)	48 (19)	0,649

*1 Informação ausente para 20 participantes; *2 Informação ausente para 3 participantes; *3 Informação ausente para 1 participante; *4 Informação ausente para 2 participantes; ‡No momento do episódio de sífilis incidente; ¤Período entre o episódio de sífilis incidente e a última consulta ou sintoma neurológico; ¤ Considerado primeiro episódio quando há viragem do teste treponêmico; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

4.1.3 Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos encaminhados para a punção líquórica submetidos ao exame menos de 12 meses após o diagnóstico de sífilis incidente, conforme presença ou ausência de critério diagnóstico de NS.

Dos 169 indivíduos encaminhados para a punção líquórica pelo médico assistente após o diagnóstico de sífilis incidente, 20 apresentavam sintomas neurológicos, 2 foram encaminhados por falha na queda de títulos de VDRL esperada após tratamento e 147 não preenchem nenhum dos critérios anteriores. Dos 147 participantes sem sintomas neurológicos encaminhados para o procedimento, 129 participantes prosseguiram a coleta de LCR em até 1 ano após a indicação, sendo 12% a não adesão à conduta médica no período.

Dentre os indivíduos sem sintomas neurológicos rastreados foram feitos 13 diagnósticos de NS, sendo 6 (46%) por VDRL reagente no LCR e 7 (54%) por aumento de celularidade.

Dentre os participantes submetidos a coleta de LCR, não foi verificada diferença entre aqueles com ou sem NS em relação a idade ($p = 0,345$), presença de comorbidades ($p = 0,900$), contagem de linfócitos T CD4⁺ ($p = 0,228$) ou ainda títulos séricos de VDRL ($p = 0,993$). Os grupos diferiram significativamente em relação a tempo do diagnóstico de infecção por HIV, sendo

uma mediana de 14,2 anos nos diagnosticados com NS e 11,1 naqueles sem a doença ($p = 0,031$). O episódio de sífilis incidente que motivou a coleta do LCR foi o primeiro em 31% dos diagnosticados com NS e 15% dos não diagnosticados ($p = 0,166$). As características demográficas, laboratoriais e clínicas dos participantes estão descritas na Tabela 3.

Tabela 4 - Características demográficas e clínicas de participantes sem sintomas neurológicos submetidos a punção líquórica para investigação de NS menos de 12 meses após o diagnóstico de sífilis incidente, conforme presença ou ausência de critério diagnóstico de NS ao exame do LCR - SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Todos os participantes N = 129	Com Neurosífilis N = 13	Sem Neurosífilis N = 116	p - valor
Sexo masculino, n (%)	127 (98)	13 (100)	114 (98)	0,633
Idade média, anos (DP)	45 (9)	46,5 (5)	44,9 (9)	0,345
Anos do diagnóstico, anos (DP)*1 †	11,4 (5)	14,2 (3)	11,1 (6)	0,031
Comorbidades, n (%)	87 (67)	9 (69)	78 (67)	0,900
Dislipidemia, n (%)	50 (39)	5 (38)	45 (39)	0,981
Hipertensão, n (%)	20 (15)	2 (15)	18 (15)	0,990
Depressão, n (%)	22 (17)	4 (31)	18 (15)	0,166
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6)	1 (8)	7 (6)	0,814
Hepatite C, n (%)	9 (7)	2 (15)	7 (6)	0,210
Hepatite B, n (%)	9 (7)	1 (8)	8 (7)	0,915
Infecção Oportunista				
Atual, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Prévia, n (%)	57 (44)	4 (31)	53 (46)	0,304
Neurosífilis prévia, n (%)	13 (10)	1 (8)	13 (11)	0,699
CD4 mediano, células/mm ³ (IIQ)	509 (323-692)	450 (255-542)	512 (325-701)	0,228
CD4/CD8 mediana (IIQ) *2	0,62 (0,37-0,82)	0,4 (0,37-0,70)	0,64 (0,38-0,83)	0,244
Uso de TARV, n (%)	119 (92)	11 (85)	108 (93)	0,278
CVHIV indetectável, n (%) *3	100 (77)	11 (85)	89 (77)	0,550
Título VDRL \geq 1:16 (%)	119 (92)	12 (92)	107 (92)	0,993
CD4 \leq 350 cél/mm ³ (%) *2	41 (32)	6 (46)	35 (30)	0,242
Sintomas sífilis, n (%)				
Primária	5 (4)	0 (0)	5 (4)	0,610
Secundária	20 (15)	1 (8)	19 (16)	
Primeiro episódio de sífilis α	22 (17)	4 (31)	18 (15)	0,166

*1 Informação ausente para 4 participantes; *2 Informação ausente para 1 participante; †No momento do episódio de sífilis incidente; α Considerado primeiro episódio quando há viragem do teste treponêmico; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

4.1.4 Resultados em exames de LCR em participantes submetidos a punção liquórica com diagnóstico de NS

Os 13 participantes com alterações liquóricas compatíveis com NS corresponderam a 9% (IC 95% 5-15%) dos 129 participantes assintomáticos submetidos a punção liquórica até 12 meses após o diagnóstico de sífilis incidente. Dentre os 6 participantes com VDRL positivo no LCR, os títulos variaram de 1:1 a 1:32 e a celularidade teve mediana de 5 (IIQ 0,75-18,75). Dentre os 7 participantes que fecharam critério de NS por aumento de celularidade, a mediana foi de 25 células/mm³ (IIQ 12-33). O teste treponêmico mais frequentemente realizado no LCR foi a hemaglutinação (93%), com títulos variando entre 1:2 a 1:512; FTA-Abs foi realizado em somente um participante (8%). A mediana de proteinorraquia nos 13 diagnosticados foi de 30 mg/dL (IIQ 24,5-53).

Quanto à apresentação clínica inicial dos 13 participantes com NS, apenas um apresentou sífilis secundária (8%), enquanto os demais estavam assintomáticos. A mediana de seguimento do grupo foi de 7,3 anos (DP 2,2). Ao longo do período, 10 (77%) dos indivíduos tiveram episódios de sífilis posteriores, sendo que 4 desses tiveram 3 ou mais recorrências.

Em relação ao tratamento, 4 foram tratados com penicilina cristalina, 3 com ceftriaxona, 1 com penicilina procaína, 3 não receberam tratamento e 2 não possuíam informação disponível.

4.1.5 Presença de neurosífilis em indivíduos com sintomas neurológicos encaminhados para punção liquórica em até 1 ano após o episódio de sífilis

A presença de sintomas neurológicos motivou 20 dos 169 indivíduos encaminhados para a punção liquórica precocemente, sendo:

- 12 (63%) Cefaleia;
- 1 (5%) Déficit cognitivo;
- 1 (5%) Parestesia;
- 1 (5%) Hipoacusia;
- 5 (26%) Alteração visual;

- 1 (5%) Vertigem / tontura.

A punção líquórica ocorreu em 17 dos 20 indivíduos sintomáticos (85%). Foi observado um diagnóstico de neurocriptococose; dos 16 restantes, 4 (25%) fecharam critério diagnóstico de NS, sendo 3 (75%) por VDRL reagente no LCR e um (25%) por alteração de celularidade. Em relação aos sintomas dos diagnosticados, dois indivíduos apresentaram, inicialmente, alteração visual, um relatou cefaleia e um apresentou cefaleia associada a hipoacusia.

4.1.6 Evolução dos 256 participantes não encaminhados para punção de LCR após o primeiro diagnóstico de sífilis incidente

Após o episódio de sífilis incidente, 256 participantes com título de VDRL \geq 1:16 e/ou contagem de CD4⁺ \leq 350 células/mm³ sem sintomas neurológicos não foram encaminhados para a punção de LCR. Ao longo do acompanhamento, 127 (49%) tiveram episódios de sífilis subsequentes, sendo 9 participantes até 5 anos após o episódio relatado, 98 em até 10 anos e 127 em até 15 anos.

Dos 256 indivíduos, 26 foram encaminhados para coleta de LCR em até 12 meses, sendo 4 por sintomas neurológicos, 5 por falha de tratamento e 15 sem causa identificada; o diagnóstico de NS foi observado em 50%, 0% e 7%, respectivamente.

Após 12 meses do diagnóstico de sífilis incidente, houve mais 52 indivíduos encaminhados a punção líquórica, sendo 11 por sintomas neurológicos, 10 por falha na queda de VDRL e em 31 em indivíduos sem sintomas neurológicos a causa não estava definida em prontuário (presumivelmente para investigação de NS assintomática); identificou-se NS em 30%, 0% e 13%, respectivamente. Dos 52 encaminhados após 1 ano, 42 (81%) apresentaram episódios posteriores de sífilis incidente (Figura 3).

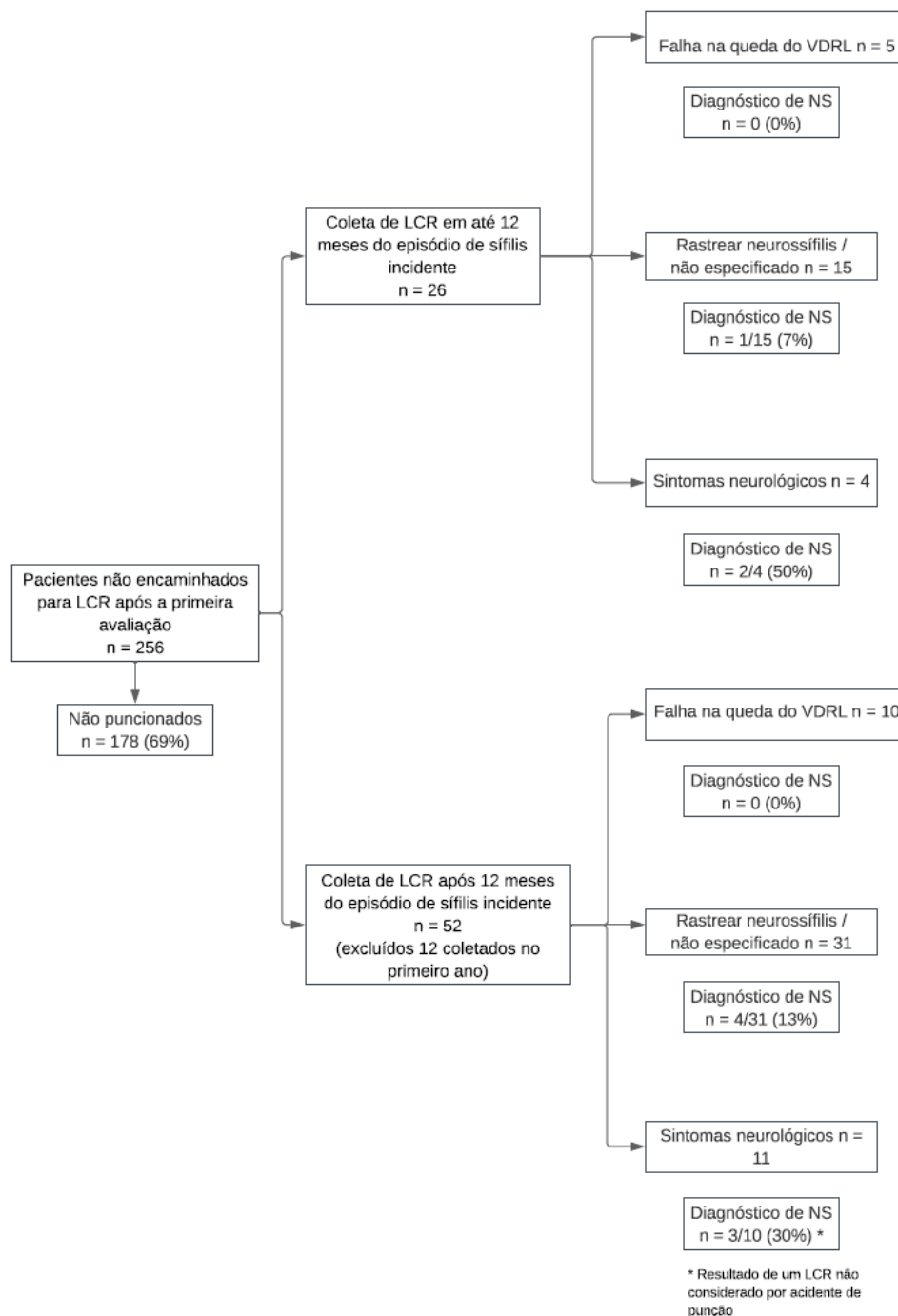


Figura 3 - Fluxograma com evolução dos 256 participantes não submetidos a punção líquórica após a primeira avaliação que sucedeu o evento de sífilis incidente

4.1.7 Ocorrência de sintomas neurológicos em indivíduos submetidos e não submetidos precocemente à coleta de LCR

Todos os prontuários de participantes dos grupos 1 e 2 foram avaliados, desde o primeiro episódio de sífilis incidente até setembro de 2019, quanto ao

surgimento de sintomas neurológicos registrados em prontuário. Não foram considerados os sintomas atribuídos a condições pré-existentes e sem mudança do padrão habitual ou, ainda, sintomas atribuídos explicitamente em prontuário pelo médico assistente a outra síndrome clínica, como cefaleia em contexto de infecção de vias aéreas superiores.

Os sintomas avaliados foram:

- Cefaleia;
- Déficit cognitivo;
- Déficit motor;
- Parestesia;
- Convulsão;
- Sintoma psicótico;
- Encefalite;
- Hipoacusia;
- Alteração visual;
- Vertigem/ tontura.

No grupo 1, indivíduos sem sintomas neurológicos submetidos precocemente a coleta de LCR, foram identificados 34 eventos; já no grupo 2, indivíduos sem sintomas neurológicos não encaminhados ao procedimento após a primeira avaliação, esse número foi de 61. Isso corresponde a uma taxa de incidência foi de 36,5 sintomas neurológicos/1.000 pessoas-ano (IC 95% 26-51,1) para o grupo 1 e de 40,6 sintomas neurológicos/1.000 pessoas-ano (IC 95% 31,6-52,3) para o grupo 2 (Figura 4). A razão de taxas de incidência não ajustada foi de 0,90 (IC 95% 0,57 – 1,39; $p = 0,623$). A incidência cumulativa da ocorrência de sintomas neurológicos chegou a 17% no grupo 1 (IC 95% 12 - 25%) e 18% no grupo 2 (IC 95% 14 - 24%) em 5 anos (Figura 4).

Assim, PVHIV sem sintomas neurológicos com sífilis incidente submetidas a punção líquórica de acordo com critérios sugeridos por Marra têm 0,90 vez a taxa de ocorrência de sintomas neurológicos quando comparados àqueles não submetidos ao procedimento, sem diferença estatisticamente significativa.

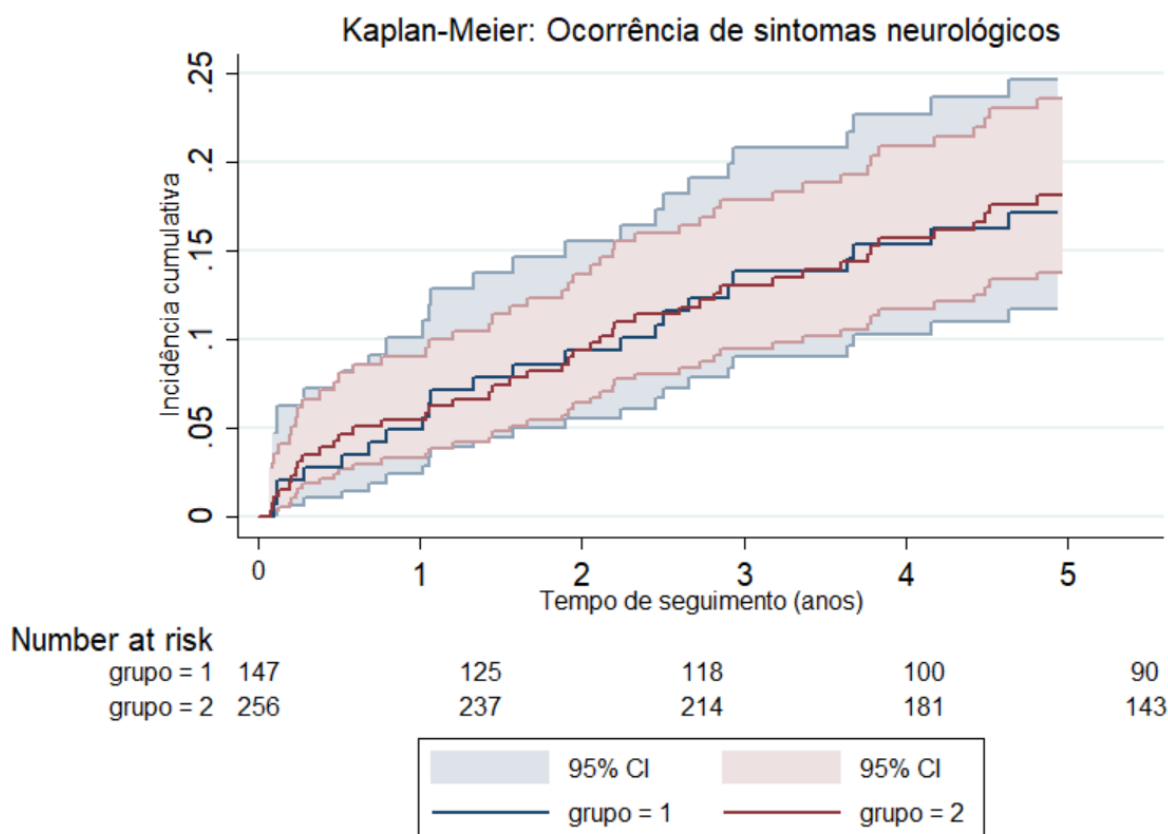


Figura 4 - Curva de Kaplan-Meier – Ocorrência de sintomas neurológicos em até 5 anos de acompanhamento

4.1.8 Ocorrência de neurosífilis em indivíduos submetidos e não submetidos precocemente à coleta de LCR

Na amostra selecionada de 425 participantes com tempo médio de seguimento de 6,0 anos (DP 3,2) foram identificados 28 episódios de NS, sendo:

- 4 participantes com sintomas neurológicos no primeiro episódio de sífilis incidente do período;
- 13 episódios em participantes sem sintomas neurológicos rastreados para NS com indicação de coleta de LCR após a primeira avaliação (grupo 1);
- 1 participante que desenvolveu sintomas neurológicos ao longo do seguimento no grupo 1;
- 5 participantes que desenvolveram sintomas neurológicos ao longo do seguimento no grupo 2;

- 5 participantes assintomáticos submetidos, posteriormente, a rastreamento de NS na ausência de sintomas neurológicos no grupo 2.

Considerando a amostra de 403 PVHIV sem sintomas neurológicos ao primeiro episódio de sífilis incidente do período com contagem de células T CD4+ ≤ 350 células/mm³ ou título de VDRL $\geq 1:16$, a taxa de incidência geral de NS foi de 9,9 casos/ 1.000 pessoas-ano (IC 95% 6,6-14,7) sendo de 15 casos/ 1.000 pessoas-ano (IC 95% 8,9-25,4) no grupo 1 e 6,7 casos/ 1.000 pessoas-ano (IC 95% 3,6-12,4) no grupo 2 (Figura 3). A razão de taxas de incidência, comparando os grupos 1 e 2, foi de 2,26 (IC 95% 0,93-5,68; $p = 0,051$). A incidência cumulativa da ocorrência de neurosífilis chegou a 9% no grupo 1 (IC 95% 5 - 15%) e 3% no grupo 2 (IC 95% 2 - 7%) em 5 anos (Figura 5).

Indivíduos sem sintomas neurológicos submetidos a punção líquórica precocemente apresentam tendência a receberem mais diagnósticos de NS, ainda que, pelo pequeno tamanho amostral, essa diferença não tenha significância estatística.

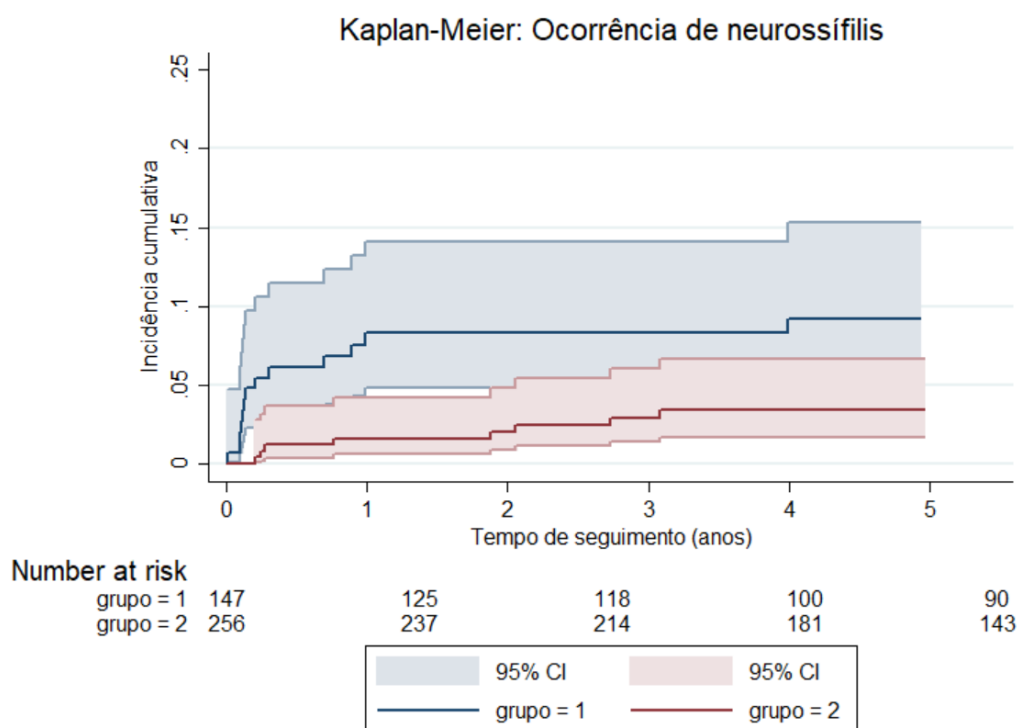


Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier – Diagnóstico de neurosífilis em até 5 anos de observação em participantes dos grupos 1 e 2

4.1.9 Estratificação dos resultados por título de VDRL

Os grupos 1 e 2 foram semelhantes quanto a grande parte das variáveis analisadas, exceto quanto ao título de VDRL, que foi significativamente maior no grupo 1. Sendo assim, infere-se que o título de VDRL pode ter influenciado a decisão do médico assistente em indicar a investigação precoce de NS mesmo na ausência de sintomas neurológicos. Além disso, dados de literatura já expostos corroboram que títulos mais elevados de VDRL estão associados a ocorrência de NS (134, 135, 148). Uma vez que o título do VDRL sérico diferiu entre os grupos 1 e 2 e está associado ao desfecho, é plausível assumir que essa variável atue como confundidor na associação entre a exposição principal de interesse (realização de punção liquórica) e o desfecho (NS). No diagrama causal abaixo, ilustramos essa relação:

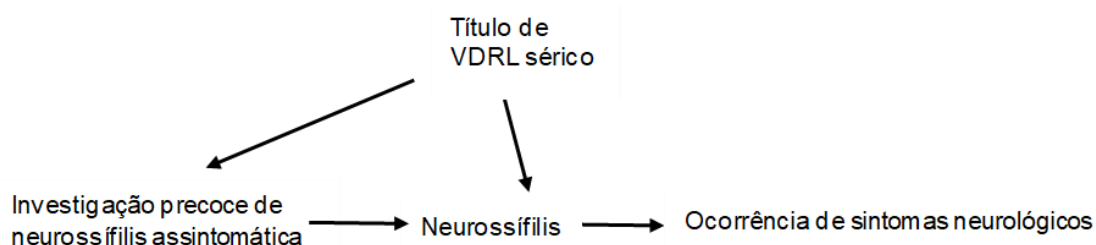


Figura 6 Título de VDRL como possível confundidor entre a associação de investigação precoce de neurosífilis e ocorrência de sintomas neurológicos

Para esclarecer esse ponto, prossegue-se com análise estratificada, utilizando a técnica de *Mantel-Haenszel* para ocorrência de sintomas neurológicos (Tabelas 4, 5 e 6) e NS (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 5 - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, global – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com sintomas neurológicos	Sem sintomas neurológicos
Investigação precoce de NS (grupo 1)	34	113
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	61	195

Razão de taxas de incidência (RT) = 0,90 (IC 95%: 0,57 - 1,39)

Tabela 6 - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL < 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com sintomas neurológicos	Sem sintomas neurológicos
Investigação precoce de NS (grupo 1)	4	7
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	16	44

RT = 1,50 (IC 95%: 0,36 – 4,66)

Tabela 6 - Ocorrência de sintomas neurológicos em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL ≥ 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com sintomas neurológicos	Sem sintomas neurológicos
Investigação precoce de NS (grupo 1)	30	106
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	44	151

RT = 0,86 (IC 95%: 0,52 - 1,40)

A razão de taxas de incidência da ocorrência de sintomas neurológicos ajustada por VDRL foi de 0,92 (IC 95% 0,61 - 1,42).

Tabela 7 - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, global – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com neurosífilis	Sem neurosífilis
Investigação precoce de NS (grupo 1)	14	133
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	10	246

RT = 2,26 (IC 95% 0,93-5,68)

Tabela 8 - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL < 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com neurosífilis	Sem neurosífilis
Investigação precoce de NS (grupo 1)	1	10
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	3	57

RT = 2,00 (IC 95% 0,04-24,94)

Tabela 9 - Ocorrência de neurosífilis em PVHIV com sífilis incidente, participantes com título sérico de VDRL ≥ 1:16 – SEAP, São Paulo/SP - 2000 a 2016

	Com neurosífilis	Sem neurosífilis
Investigação precoce de NS (grupo 1)	13	123
Sem investigação precoce de NS (grupo 2)	7	188

RT = 2,35 (IC 95% 0,87-6,95)

A razão de taxa de incidências de neurosífilis ajustada por VDRL foi de 2,31 (IC 95% 0,98-5,42). Foi realizado um teste de homogeneidade entre os estratos, que resultou em p-valores 0,360 para a ocorrência de sintomas neurológicos e 0,898 para ocorrência de NS. Portanto, não foi rejeitada a hipótese nula de que há homogeneidade entre os estratos, isto é, não há modificação de efeito pelo VDRL sérico. Além disso, nos dois casos, a diferença das razões de taxas de incidência bruta e ajustada distingue-se em menos de 10%, não sendo considerada de relevância clínica (149).

4.2 Estudo 2

4.2.1 Identificação de participantes do estudo

Entre dezembro de 2019 e setembro de 2020, 98 infectologistas ou residentes de infectologia responderam ao questionário. A idade dos participantes variou de 25 a 68 anos (mediana de 35,5 anos). A maioria dos participantes era do sexo feminino (65%) e havia concluído a residência de infectologia (72%). Do total, 93% relataram prestar assistência médica a PVHIV. Em relação às atividades profissionais, 76 participantes (78%) declararam trabalhar em hospital público, 48 (49%) em hospital privado, 15 (15%) em projeto de pesquisa, 9 (9%) em unidade de terapia intensiva e 8 (8%) em programas de controle de infecção hospitalar (Tabela 10).

Em relação às barreiras para punção líquórica para investigação de NS e internação, 27 (27%) dos participantes do estudo declararam a percepção de que o acesso ao procedimento é um *pouco difícil* e 3 (3%) a classificaram como *muito difícil*. Quanto a internação para administração de antibioticoterapia intravenosa, 56 (58%) percebem o acesso ao tratamento hospitalar como algo difícil e 14 (15%) declararam como muito difícil. O grupo 2 incluiu 37 (38%) participantes que consideraram o acesso à punção líquórica algo difícil ou muito difícil e/ou a internação muito difícil.

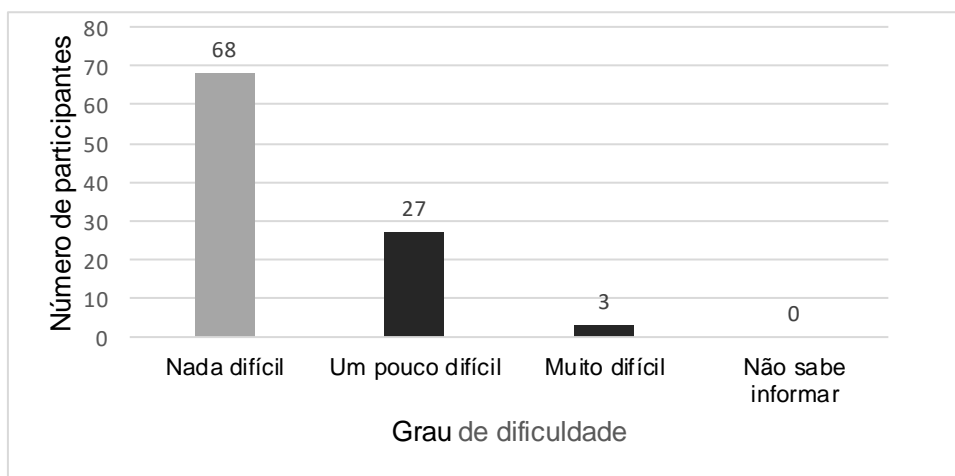


Figura 7 - Percepção dos participantes quanto a dificuldade para coleta de líquido cefalorraquidiano

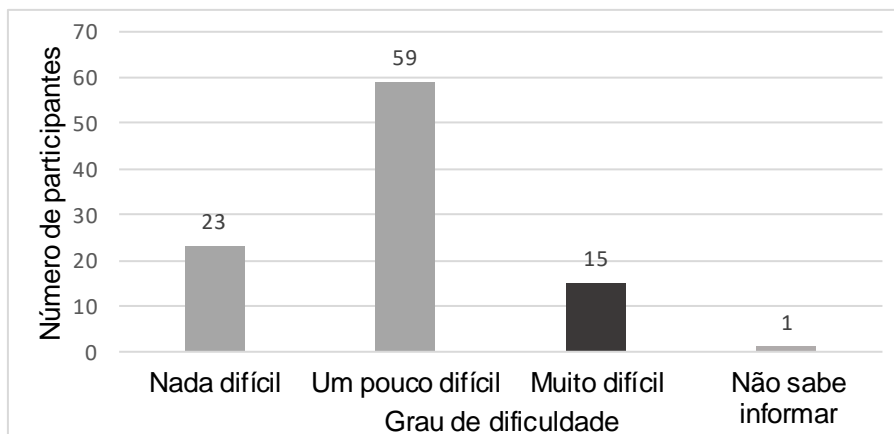


Figura 8 - Percepção dos participantes quanto a dificuldade para internação hospitalar

Comparações quanto às características demográficas e de práticas de acordo com a categorização do grupo são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Características demográficas e de práticas dos participantes do estudo, em geral e de acordo com a categoria do grupo

	Todos os participantes n = 98	Grupo 1 n=61	Grupo 2 n=37	p-valor
Idade mediana (IIQ)	34,5 (30-44)	36,0 (31-48)	33,0 (30-41)	0,138
Sexo feminino, n (%)	64 (65)	43 (70)	21 (57)	0,193
Tempo de formação médica n, (%)*				
< 5 anos	18 (18)	12 (20)	6 (16)	0,477
5 - 10 anos	31 (32)	15 (26)	14 (38)	
11 - 20 anos	22 (22)	13 (21)	9 (24)	
20 - 30 anos	18 (18)	12 (20)	6 (16)	
> 30 anos	10 (10)	9 (15)	1 (3)	
Residência médica completa n, (%)	71 (72)	45 (74)	26 (70)	0,816
Mestrado / Doutorado n, (%)	43 (44)	28 (46)	15 (40)	0,677
Atendimento a PVHIV n, (%)	91 (93)	56 (92)	35 (95)	0,707
Atividade profissional n, (%)				
Hospital público	76 (78)	48 (79)	28 (76)	0,805
Hospital Privado	48 (49)	29 (47)	19 (51)	0,835
Pesquisa Clínica	15 (15)	6 (10)	9 (24)	0,081
Unidade de Terapia Intensiva	9 (9)	5 (8)	4 (11)	0,726
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar	8 (8)	4 (7)	4 (11)	0,471

*Informação ausente para 1 participante; IIQ Intervalo interquartil

4.2.2 Respostas aos casos clínicos

Na segunda parte do questionário, foram apresentados aos participantes casos clínicos hipotéticos com situações abordando investigação de NS e interpretação do laudo laboratorial do LCR, conforme apresentado nas Tabelas 11 e 12.

Quanto a investigação de NS, os dois primeiros casos clínicos descreviam uma PVHIV com sífilis em estágio latente precoce e título de VDRL de 1:128. Com a contagem de células T CD4⁺ > 350 células/mm³, 21% dos médicos declararam que encaminhariam o paciente para investigação com punção líquórica; essa porcentagem subiu para 65% com a contagem de células CD4⁺ < 350 células/mm³.

O terceiro caso clínico descrevia um paciente com sífilis latente precoce com contagem de células T CD4⁺ > 350 células/mm³ e título de VDRL de 1:128 com diminuição de 2 diluições no título em 12 meses após tratamento adequado. Esse paciente deveria ser encaminhado a punção líquórica segundo 68% dos entrevistados.

O quarto e quinto casos apresentavam um paciente recentemente diagnosticado com infecção pelo HIV, com sífilis latente de duração indeterminada. Para o paciente com contagem de células T CD4⁺ de 110 células/mm³ e título de VDRL de 1:4, 52% dos participantes encaminhariam o paciente para coleta de LCR. Para o caso cujo paciente tinha contagem de células T CD4⁺ > 350 células/mm³ e título de VDRL de 1:32, o percentual de médicos que indicou investigação com coleta de LCR foi de 41%. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 nas respostas aos casos clínicos de 1 a 5 (Tabela 11).

Nos cinco casos clínicos fictícios, abordando a interpretação do laudo laboratorial do LCR, apresentaram-se PVHIV diagnosticadas com sífilis com diferentes contagens de células T CD4⁺. Em todas as situações, havia alterações quimio citológicas no LCR e VDRL não reagente. As diretrizes brasileiras atuais não definem critérios específicos para o tratamento da NS em PVHIV com VDRL não reagente no LCR, mas destacam a pleocitose como um achado comum (150).

Os dois primeiros casos desta seção apresentam pacientes com título de VDRL de 1:128, celularidade elevada no LCR e níveis proteicos normais. Para o caso com contagem de células T CD4⁺ > 350 células/mm³, 76% dos médicos indicaram tratamento para NS; com a contagem de células T CD4⁺ < 350 células/mm³, esse percentual foi de 88%.

O terceiro e quarto casos descreveram pacientes com contagens de células líquóricas normais e proteinorraquia elevada; o tratamento da NS foi indicado por 58% e 76% dos médicos para indivíduos com maior e menor contagem de células T CD4⁺, respectivamente. O último caso descrevia uma PVHIV sem TARV com contagem elevada de células e proteínas no LCR; o tratamento de NS foi indicado por 92% dos entrevistados (Tabela 12). Novamente, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 nas respostas aos casos nesta seção.

Tabela 11 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde na investigação e abordagem terapêutica da NS em PVHIV sem sintomas neurológicos
(continua)

Caso 1: PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV, CD4 ⁺ = 510 células/mm ³ e CVHIV indetectável; FtaAbs reagente e VDRL 1:128 (FtaAbs era negativo no exame anterior). ¹				
	Total n = 78	Grupo 1 n = 48	Grupo 2 n = 30	p-valor
Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%) [#]	60 (85)	35 (73)	25 (83)	
Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis n, (%)	17 (21)	12 (25)	5 (17)	0,638
Outra conduta n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Caso 2: PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV, CD4 ⁺ = 110 células/mm ³ e CVHIV indetectável; FtaAbs reagente e VDRL 1:128 (FtaAbs era negativo no exame anterior).				
	Total n = 98	Grupo 1 n = 61	Grupo 2 n = 37	p-valor
Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%) [#]	33 (34)	18 (30)	15 (41)	
Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis n, (%)	64 (65)	42 (69)	22 (59)	0,485
Outra conduta n, (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tabela 11 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde na investigação e abordagem terapêutica da NS em PVHIV sem sintomas neurológicos
(conclusão)

Caso 3: Paciente da letra A, 12 meses após tratamento com Penicilina G Benzatina prescrita por seu colega, persiste com VDRL=1:32. Nega reexposição. ²				
	Total n = 96	Grupo 1 n = 59	Grupo 2 n = 37	p-valor
Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%)	28 (29)	16 (27)	12 (32)	
Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%) [#]	2 (2)	0 (0)	2 (5)	
Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis n, (%)	65 (68)	42 (71)	23 (62)	0,221
Outra conduta n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Caso 4: PVHIV em primeira consulta sem uso de ARV, CD4 ⁺ = 110 células/mm ³ e CVHIV 112.900/mL; VDRL 1:4 e FtaAbs reagente. Nega tratamento prévio para sífilis. ³				
	Total n = 97	Grupo 1 n = 61	Grupo 2 n = 36	p-valor
Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%)	3 (3)	2 (3)	1 (3)	
Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%) [#]	43 (44)	25 (41)	18 (50)	
Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis n, (%)	50 (52)	33 (54)	17 (47)	0,866
Outra conduta n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Caso 5: PVHIV em primeira consulta sem uso de ARV, CD4 ⁺ = 430 células/mm ³ e CVHIV 112.900/mL; VDRL 1:32 e FtaAbs reagente. Nega tratamento prévio para sífilis ³				
	Total n = 97	Grupo 1 n = 61	Grupo 2 n = 36	p-valor
Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%)	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses n, (%) [#]	54 (55)	30 (49)	24 (67)	
Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis n, (%)	40 (41)	29 (47)	11 (31)	0,104
Outra conduta n, (%)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	

¹Informação ausente para 20 participantes (20%); ²Informação ausente para 2 participantes (2%);

³Informação ausente para 1 participante (1%); [#]Conduta orientada pelo PCDT.

Tabela 12 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde em relação à interpretação de resultados do LCR e indicação de tratamento da NS em PVHIV

Caso 1: PVHIV diagnosticada há 5 anos em uso regular de TARV, CD4 ⁺ = 510 células/mm ³ e CVHIV indetectável, FtaAbs reagente (treponêmico não reagente no último exame com menos de um ano) e VDRL 1:128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 25 células/mm ³ , proteína 40mg/dL. ¹				
	Total n = 95	Grupo 1 n = 59	Grupo 2 n = 36	p-valor
Tratamento da neurosífilis com Penicilina G Cristalina ou Ceftriaxona n, (%)	72 (76)	41 (69)	31 (86)	
Penicilina G Benzatina n, (%)	22 (23)	17 (29)	5 (14)	0,161
Outra opção n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
)Caso 2 PVHIV diagnosticada há 5 anos em uso regular de TARV CD4 ⁺ = 110 células/mm ³ e CVHIV indetectável FtaAbs reagente (treponêmico não reagente no último exame com menos de um ano) e VDRL 1:128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 25 células/mm ³ , proteína 40mg/dL. ¹				
	Total n = 95	Grupo 1 n = 59	Grupo 2 n = 36	p-valor
Tratamento da neurosífilis com Penicilina G Cristalina ou Ceftriaxona n, (%)	84 (88)	50 (85)	34 (94)	
Penicilina G Benzatina n, (%)	10 (10)	8 (14)	2 (6)	0,378
Outra opção n, (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Caso 3: PVHIV diagnosticada há 5 anos em uso regular de TARV; CD4 ⁺ = 510 células/mm ³ e CVHIV indetectável; FtaAbs reagente (treponêmico não reagente no último exame com menos de um ano) e VDRL 1:128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 8 células/mm ³ , proteína 55mg/dL. ²				
	Total n = 97	Group 1 n = 60	Group 2 n = 37	p-valor
Tratamento da neurosífilis com Penicilina G Cristalina ou Ceftriaxona n, (%)	56 (58)	33 (55)	23 (62)	
Penicilina G Benzatina n, (%)	37 (38)	23 (38)	14 (38)	0,384
Outra opção n, (%)	4 (4)	4 (7)	0 (0,0)	
Caso 4: PVHIV diagnosticada há 5 anos em uso regular de TARV; CD4 ⁺ = 110 células/mm ³ e CVHIV indetectável; FtaAbs reagente e VDRL 1:128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 8 células/mm ³ , proteína 55mg/dL. ¹				
	Total n = 95	Grupo 1 n = 59	Grupo 2 n = 36	p-valor
Tratamento da neurosífilis com Penicilina G Cristalina ou Ceftriaxona n, (%)	72 (76)	45 (76)	27 (75)	
Penicilina G Benzatina n, (%)	21 (22)	12 (20)	9 (25)	0,659
Outra opção n, (%)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	

(continua)

Tabela 12 - Conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da saúde em relação à interpretação de resultados do LCR e indicação de tratamento da NS em PVHIV

(conclusão)

Caso 5: PVHIV recém-diagnosticado sem uso de TARV, CD4⁺ = 110 células/mm³ e CVHIV indetectável, FtaAbs reagente e VDRL 1:128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 22 células/mm³, proteína 55mg/dL.³

	Total n = 96	Grupo 1 n = 60	Grupo 2 n = 36	p-valor
Tratamento da neurosífilis com Penicilina G Cristalina ou Ceftriaxonan, (%)	88 (92)	54 (91)	34 (94)	
Penicilina G Benzatina n, (%)	8 (8)	6 (10)	2 (6)	0,706
Outra opção n, (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

¹Informação ausente / não sabe para 3 participantes (3,1%); ²Informação ausente / não sabe para 1 participante (1,0%); ³Informação ausente / não sabe para 2 participantes (2,0%).

4.2.2.1 Conhecimentos e atitudes sobre critérios de punção lombar e manejo clínico da sífilis

A terceira e última parte do questionário explorou o conhecimento dos profissionais a respeito das orientações brasileiras atuais e opiniões quanto à investigação de NS em pacientes sem sintomas neurológicos; somente 23% (IC 95% 15-32%) dos participantes forneceram respostas de acordo com o PCDT. Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre participantes com Residência em Infectologia concluída ou em curso (21% versus 30%; $p = 0,427$) ou entre médicos respondendo em papel ou formulários online (23% versus 26%; $p = 0,781$). A grande maioria dos profissionais concorda que as PVHIV que apresentam falha no tratamento da sífilis devem ser investigadas para NS (Tabela 13).

Entre os 23 participantes que forneceram respostas de acordo com a atual recomendação brasileira para investigação de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos, 5 (22%) expressaram a opinião de que as indicações de punção lombar deveriam ser mais abrangentes, assim distribuídas:

- Indivíduos com sífilis latente de duração tardia/desconhecida, $n = 1$
- Indivíduos com contagem de células CD4⁺ ≤ 350 mm³, $n=5$
- Indivíduos com título de VDRL $\geq 1:32$, $n = 2$

A maioria dos participantes declarou que a investigação de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos deveria ser mais ampla que a recomendada

atualmente; 52% acreditam que $CD4^+ \leq 350$ céls/mm³ deveria ser considerado; 30% que pacientes com estágio latente tardio ou duração desconhecida deveriam ser puncionados e 22% que VDRL $\geq 1:32$ deveria ser um critério para coleta de LCR. Quanto à opinião dos profissionais, 30% responderam alternativas em concordância com a orientação brasileira atual; considerando aqueles que responderam corretamente as indicações do PCDT, esse percentual sobe para 76%.

Quanto à interpretação do LCR para o diagnóstico de NS, 89% consideram que um VDRL reagente no LCR, independentemente do conteúdo celular ou proteico, é critério suficiente. Para os resultados do LCR com VDRL não reagente e um FTA-Abs reagente, a maioria dos participantes considera a contagem elevada de células do LCR (59%) e a contagem elevada de proteínas (50%) como critérios para o diagnóstico de NS. Em relação ao tratamento, todos os entrevistados consideraram a penicilina cristalina como uma opção adequada; ceftriaxona foi relatada como opção de tratamento adequado para 44% (IC 95% 34-54%). Não foi avaliado se os participantes consideram a ceftriaxona como tratamento de primeira linha confiável.

Tabela 13 - Respostas a perguntas sobre o manejo da sífilis em PVHIV sem sintomas neurológicos

De acordo com as recomendações nacionais atuais, quais indivíduos ASSINTOMÁTICOS com coinfeção sífilis-HIV deveriam ser encaminhados para punção líquórica para investigação de neurosífilis?		
	n (%)	IC 95%
Todos os pacientes n, (%)	10 (10)	4 – 16
Sífilis latente tardia ou indeterminada n, (%)	26 (26)	18 – 35
Queda de menos de 2 diluições após 3 meses de tratamento adequado ou menos de 4 diluições após 6 meses de tratamento adequado n, (%)	78 (80)	71 – 88
Pacientes com contagem de células T $CD4^+ \leq 350$ mm ³ n, (%)	55 (56)	46 – 66
Pacientes com título de VDRL $\geq 1:16$ n, (%)	7 (7)	2 – 12
Pacientes com título de VDRL $\geq 1:32$ n, (%)	24 (24)	16 – 33
Na sua opinião, quais indivíduos assintomáticos coinfectados sífilis-HIV deveriam ser encaminhados a punção líquórica para investigação de neurosífilis?		
	n (%)	IC 95%
Todos os pacientes n, (%)	10 (10)	4 – 16
Pacientes com sífilis latente tardia/indeterminada n, (%)	29 (30)	20 – 39
Pacientes com redução de menos de 2 títulos de VDRL em 12 meses após tratamento adequado n, (%)	82 (84)	76 – 91
Pacientes com contagem de células T $CD4^+ \leq 350$ mm ³ n, (%)	51 (52)	42 – 62
Pacientes com título de VDRL $\geq 1:16$ n, (%)	10 (10)	4 – 16

(continua)

Tabela 13 - Respostas a perguntas sobre o manejo da sífilis em PVHIV sem sintomas neurológicos

		(conclusão)
Pacientes com título de VDRL \geq 1:32 n, (%)	22 (22)	14 – 31
Quais critérios diagnósticos você considera para neurosífilis em PVHIV assintomática?		
	n (%)	IC 95%
VDRL reagente no LCR, independentemente da celularidade ou contagem de proteínas no líquido n, (%)	87 (89)	82 – 95
Celularidade no LCR elevada com FTA-Abs reagente n, (%)	58 (59)	49 – 69
Celularidade no LCR elevada, independentemente do FTA-Abs n, (%)	36 (37)	28 – 46
Proteína no LCR elevada com FTA-Abs reagente n, (%)	49 (50)	40 – 60
Proteína no LCR elevada, independentemente do FTA-Abs n, (%)	37 (38)	28 – 47

5 DISCUSSÃO

No estudo de coorte retrospectivo (estudo 1), foram incluídas PVHIV com sífilis incidente e sem sintomas neurológicos, com contagem de linfócitos T CD4⁺ ≤ 350 células/mm³ e/ou título de VDRL ≥ 1:16, e comparou-se a ocorrência de sintomas neurológicos e NS em participantes, com e sem investigação precoce de NS, através da coleta de LCR, com acompanhamento de pelo menos 3 anos para cada participante. Observaram-se taxas de incidência semelhantes para sintomas neurológicos em ambos os grupos ao longo de um tempo médio de acompanhamento de 6,0 anos (DP 3,2), inclusive quando ajustado por título de VDRL sérico. Os participantes encaminhados imediatamente para punção lombar tiveram 2,26 vezes a taxa de diagnóstico de NS em comparação com aqueles não encaminhados para coleta de LCR (IC 95% 0,93–5,68). A comparação direta das taxas de incidência de NS pode não ser apropriada, uma vez que todos os participantes do grupo 1 foram investigados para NS, o que ocorreu somente em um subconjunto do grupo 2. É possível inferir que a ocorrência verdadeira de NS no grupo 2 foi superior ao observado. Esses dados sugerem que a busca ativa de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos aumenta os diagnósticos; entretanto, neste estudo, não houve impacto no desfecho clínico, considerando que a ocorrência de sintomas neurológicos foi semelhante entre os grupos.

As diretrizes atuais brasileira, europeia e estadunidense não recomendam exame de rotina do LCR em PVHIV coinfectadas com sífilis na ausência de sintomas neurológicos, exceto quando há falha na queda de títulos séricos do teste não treponêmico após tratamento adequado, ou sífilis terciária. No entanto, essa recomendação sofreu mudanças ao longo das últimas décadas. Atualmente, ainda há controvérsia em torno do manejo clínico dessa condição e alguns autores sugerem uma abordagem mais invasiva baseada na contagem de linfócitos T CD4⁺, título de teste não treponêmico e/ou estágio clínico da sífilis (127). A realização do estudo 1 foi possível pois há heterogeneidade de condutas frente ao manejo clínico de PVHIV com sífilis em nosso serviço, refletindo a discussão ainda presente na literatura médica.

No estudo 2, foram incluídos médicos infectologistas e residentes em infectologia e exploradas controvérsias observadas na literatura e na prática

clínica através da aplicação de um questionário. A maioria dos participantes declarou acreditar que os critérios para investigação de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos deveriam ser mais amplos; quase 60% responderam que contagem de células T CD4+ ≤ 350 células/mm³ deveria ser considerada; cerca de um terço considerou que sífilis latente tardia deveria ser um critério para coleta de LCR e perto de 20% encaminhariam PVHIV para punção lombar quando os títulos de VDRL são $\geq 1:32$. Do total, 30% consideraram que os critérios de investigação deveriam ser aqueles orientados pelo PCDT; quando considerados somente aqueles que responderam corretamente quais são as recomendações atuais, essa porcentagem subiu para 76%.

No estudo apresentado, a incidência de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos nos participantes do grupo 1 foi de 10% (13/129). Na literatura, alguns estudos exploram a incidência de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos, mas informações sobre o desfecho após seguimento longitudinal são escassas (151). Um estudo observacional publicado em 2017 investigou a prevalência de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos com sífilis precoce após tratamento com dose única de penicilina G benzatina ou outros esquemas antimicrobianos por via oral e identificou somente um caso dentre 59 pacientes submetidos a punção lombar, representando 2% da amostra (140). Outro estudo de corte transversal publicado em 2016 avaliou a ocorrência de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos com RPR ou VDRL sérico $\geq 1:32$, contagem de células T CD4+ ≤ 350 células/mm³, *serofast* ou com sífilis latente tardia e encontrou uma prevalência de 43% (152). Possíveis razões para esta grande variação nos achados incluem a ausência de critérios universalmente aceitos para a indicação de punção lombar e para o diagnóstico de NS. Um estudo observacional publicado em 2009 avaliou o desempenho de diferentes critérios para a investigação de NS com punção líquórica; dentre 46 pacientes sem sintomas neurológicos puncionados, a coleta de exame baseada em contagem de células T CD4+ ≤ 350 células/mm³ e/ou RPR $\geq 1:32$ detectaria todos os casos da amostra, com sensibilidade de 100% (IC 95% 70–100) e especificidade de 87% (IC 95% 72–96). Porém, seria necessário que 88% dos participantes fossem puncionados, o que representa um elevado custo para o sistema de saúde; além disso, apesar da baixa ocorrência de complicações, o exame é pouco aceito por

alguns pacientes. No estudo integrante deste trabalho, 12% dos participantes encaminhados para a punção não realizaram o procedimento.

Quanto às limitações do estudo 1, por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo baseado na revisão de dados de prontuário, alguns prontuários apresentam informações incompletas, faltantes ou pouco detalhadas quanto às características clínicas e desfechos neurológicos. Para minimizar essa limitação, os prontuários médicos foram revisados por uma infectologista, que utilizou critérios pré-definidos para avaliação de sintomas neurológicos e, quando necessário, interpretação clínica. Além disso, neste trabalho os participantes imediatamente encaminhados à punção lombar tinham títulos de VDRL mais altos e esse dado pode caracterizar um viés de indicação, considerando que pode ter influenciado a indicação da intervenção e o desfecho. Diante dessa limitação, realizou-se análise estratificada por valores de VDRL e não foram encontradas diferenças em relação à análise não ajustada.

O acompanhamento médio dos participantes do estudo 1 foi de 6,0 anos, tempo suficiente para observação da maioria das formas de NS precoce, mas insuficiente para avaliação de formas terciárias como *tabes dorsalis* ou demência paraplégica, caracterizando uma limitação adicional do estudo 1. Entretanto, as manifestações precoces de NS são mais frequentes que as tardias, com um pico de incidência de 12 a 18 meses após a sífilis primária (129,153,154).

Outra limitação relaciona-se às definições de sífilis incidente e NS utilizadas no estudo, que não são uniformemente adotadas em outros estudos ou na prática clínica. Adicionalmente, no grupo 1 os participantes com NS foram encaminhados para tratamento com penicilina cristalina ou ceftriaxona; esta intervenção pode ter influenciado a ocorrência posterior de sintomas neurológicos. No entanto, como o grupo 2 teve incidência semelhante de sintomas neurológicos, é plausível assumir que a intervenção com punção líquórica e tratamento com penicilina cristalina ou ceftriaxona teve pouco ou nenhum efeito sobre o desenvolvimento de NS com manifestações clinicamente relevantes. Por fim, a amostra foi restrita a participantes em acompanhamento em abril de 2018. Alguns participantes com sífilis incidente entre janeiro de 2000 a julho de 2016, que não estavam mais em seguimento, foram perdidos com a estratégia de seleção adotada.

No estudo 2 foram incluídos participantes de três centros de referência em São Paulo, dos quais 44% declararam ter pós-graduação, e mais de 90% relataram prestar assistência médica a PVHIV. Esta amostra não é representativa de todos os médicos que cuidam de pacientes com coinfeção HIV/sífilis no Brasil pois os participantes, provavelmente, são mais atualizados e interessados pelo tema. Ainda assim, neste trabalho, menos de um quarto dos participantes forneceu respostas corretas quanto à indicação de punção lombar para investigação de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos. É razoável supor que essa porcentagem é ainda menor entre os médicos não especialistas e entre especialistas fora de centros de referência. Um trabalho publicado em 1999 por Cabana et al. descreveu a falta de familiaridade com as recomendações em manuais como a razão para a não adesão em até 89% dos médicos (155). A existência de informações conflitantes na literatura, além das modificações recentes nas diretrizes nacionais e internacionais, provavelmente contribuiu para a baixa porcentagem de respostas corretas.

A adesão às diretrizes também pode ser influenciada por barreiras relacionadas ao acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos (155,156). Uma das hipóteses iniciais para o estudo 2 foi que as barreiras percebidas pelos médicos para encaminhar pacientes para punção lombar ou para tratamento mediante internação hospitalar poderiam influenciar as respostas ao questionário. Quase 40% dos participantes consideram o acesso a punção lombar algo difícil ou muito difícil e/ou a internação muito difícil, compondo o grupo 1. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes nas respostas comparando os grupos 1 e 2. É plausível supor que diferenças podem surgir entre profissionais de saúde atuando em serviços com menos recursos, em que as barreiras para coleta de exames e hospitalização são maiores.

Além da controvérsia sobre a indicação de punção lombar, a interpretação das alterações quimioцитológicas do LCR é outro ponto de discussão, pois não existe um exame com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de NS. O VDRL reagente no LCR em qualquer título na ausência de contaminação sanguínea confirma NS, mas tem baixa sensibilidade. Para indivíduos com VDRL líquido não reagente, o PCDT não define limites específicos de celularidade ou proteinorraquia e não há consenso em literatura. Para PVHIV, alterações quimioцитológicas podem ocorrer devido à infecção por HIV,

especialmente para contagens mais elevadas de linfócitos T CD4⁺. Alguns autores sugerem que as condições imunológicas do hospedeiro sejam consideradas juntamente com a celularidade para conclusão diagnóstica (144).

A análise da proteinorraquia não é sensível, nem específica para o diagnóstico de NS (156). No entanto, é levada em consideração por alguns autores e o ponto de corte sugerido varia de 45 a 50 mg/dL (119,134,158). Neste estudo, celularidade líquórica e proteinorraquia foram considerados como critérios de NS por 59% e 50% dos participantes respectivamente, para pacientes com VDRL não reagente e teste treponêmico reagente no LCR.

Quanto ao tratamento da NS, a recomendação brasileira indica penicilina cristalina intravenosa como tratamento de primeira linha e ceftriaxona intravenoso como alternativa. A recomendação mais recente de órgãos de saúde dos EUA acrescenta penicilina G procaína intramuscular e a do Reino Unido adiciona ainda doxiciclina e amoxicilina via oral como opções (141,142). Um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2021 comparou o desfecho clínico de pacientes com NS precoce que receberam penicilina G procaína ou doxiciclina em Londres e verificou que a resposta sorológica e resolução de sintomas foi semelhante em ambos os grupos (159).

Quanto ao uso da ceftriaxona, um ensaio clínico multicêntrico incluindo 36 PVHIV com sífilis abordou esse tópico. Os autores randomizaram os participantes para receber ceftriaxona 2g/dia ou penicilina G cristalina 24 milhões de unidades/dia por 10 dias. Apenas 30 participantes foram incluídos na análise final e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à normalização de parâmetros líquóricos (160). Apesar do esquema terapêutico com ceftriaxona poder ser feito uma vez ao dia em esquema de hospital-dia e, presumivelmente, facilitar o acesso ao tratamento, especialmente em contextos de baixa disponibilidade de leitos de internação, ainda não há evidências suficientes para permitir a adoção da ceftriaxona como tratamento de primeira escolha para a NS, pela escassez de dados e limitações de estudo (161). Na pesquisa integrante desta tese, todos os profissionais consideraram a penicilina G cristalina como opção adequada para tratamento e apenas 44% indicaram ceftriaxona como opção satisfatória.

O estudo 2 teve algumas limitações. Apenas 33% de todos os profissionais elegíveis responderam ao questionário, o que pode representar um

viés de seleção, assumindo a participação preferencial de indivíduos mais interessados na temática. O instrumento de estudo, um questionário de autopreenchimento com respostas categóricas, pode ter favorecido a seleção de respostas corretas ao acaso. Para participantes que responderam ao questionário em sua versão eletrônica, é possível que tenha existido consulta às recomendações oficiais, levando a respostas que não refletem o seu conhecimento. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes nas respostas obtidas de forma eletrônica ou presencial. Por fim, a amostra deste trabalho limitou-se a centros de referência da cidade de São Paulo. A inclusão de participantes de outras regiões poderia evidenciar lacunas mais amplas no conhecimento do tema e identificar maiores barreiras para o encaminhamento de pacientes para punção líquórica e internação hospitalar.

6 CONCLUSÃO

O estudo de coorte retrospectivo (estudo 1), comparando a incidência de sintomas neurológicos em 403 PVHIV com sífilis incidente segundo investigação precoce de NS, não encontrou diferenças no desfecho após um acompanhamento médio de 6,0 anos. A incidência de NS no grupo 1 foi 2,26 vezes aquela observada no grupo 2 (IC 95% 0,93–5,68; $p = 0,051$). Embora sem diferença estatisticamente significativa, o dado sugere que a busca ativa de NS em pacientes sem sintomas neurológicos leva a mais diagnósticos, sem impacto no desfecho clínico. Os achados reforçam as recomendações atuais, que sugerem a adoção de uma abordagem menos invasiva na investigação de NS em PVHIV sem sintomas neurológicos.

O estudo 2 destaca a diversidade no manejo clínico de PVHIV com sífilis e ausência de sintomas neurológicos, apesar da existência de uma recomendação nacional. Os resultados encontrados sugerem que a não adesão às diretrizes pode ser tanto pela falta de atualização, quanto pela não concordância. A maioria dos infectologistas e residentes de infectologia considerou que o título de VDRL, a contagem de células T CD4⁺ e/ou o estágio de sífilis são parâmetros importantes na definição de quais PVHIV devem ser encaminhados à punção líquórica. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas atitudes e práticas de acordo com a percepção de dificuldade para coleta de LCR e internação hospitalar na amostra.

7 ANEXO

1

Questionário

Projeto de pesquisa:

Manejo diagnóstico e terapêutico em pessoas vivendo com HIV com sífilis incidente: Estudo de corte transversal entre médicos infectologistas

Pesquisadores responsáveis:

Profa. Dra. Vivian Avelino-Silva e Dra. Bárbara Labella Henriques

Convidamos o(a) Sr(a). Médico infectologista / Residente de Infectologia a participar

dessa pesquisa, que pretende investigar conhecimentos e atitudes de profissionais de saúde no diagnóstico e tratamento de pessoas com coinfeção HIV-sífilis. Ao responder o questionário você não terá nenhum benefício direito. No entanto, os resultados desta pesquisa poderão contribuir para o melhor atendimento e manejo dos pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfectados com sífilis no Brasil.

Considerações sobre essa pesquisa:

1. A informação coletada é confidencial e anônima
2. Não existem respostas certas ou erradas, apenas gostaríamos de saber a sua opinião/condução em cada item.
3. A sua participação é voluntária, você pode desistir a qualquer momento do questionário
4. O questionário é composto por 3 partes e leva cerca de 10 minutos para ser preenchido

Consentimento de participação

Você concorda voluntariamente em participar deste estudo?

() Sim

() Não

Parte I: Aspectos Demográficos:

1. Qual é sua idade (em anos)? ____
2. Qual o seu sexo?
 Feminino Masculino Não quero declarar
3. Em que ano você formou em medicina? _____
4. Qual é a sua formação acadêmica? Assinale a titulação mais alta
 Não tenho residência em infectologia Cursando a residência em infectologia Residência em infectologia concluída Mestrado em andamento
 Mestrado concluído
 Doutorado em andamento
 Doutorado concluído
 Pós-doutorado em andamento
 Pós-doutorado concluído
5. Você faz atendimento de pessoas vivendo com HIV? Sim Não
6. Em qual desses locais você trabalha? Assinale todas as alternativas pertinentes
 Hospital Público
 Hospital Privado
 Hospital relacionado à instituição de ensino (Hospital-escola)
 Ambulatório relacionado ao SUS
 Ambulatório particular
 Projeto de pesquisa
 Unidade de terapia intensiva
 Comissão de controle de infecção hospitalar
7. No seu ambiente de trabalho, qual o grau de dificuldade para realizar uma coleta de líquido para investigação de neurosífilis?
 Nenhuma dificuldade
 Alguma dificuldade
 Muita dificuldade
 Não sei informar
8. No seu ambiente de trabalho, qual o grau de dificuldade para obter vaga de internação para tratamento de neurosífilis?
 Nenhuma dificuldade
 Alguma dificuldade
 Muita dificuldade
 Não sei informar

Parte II. Casos clínicos

Para as seguintes situações clínicas em um indivíduo vivendo com HIV e **ASSINTOMÁTICO**, assinale qual seria a sua conduta diagnóstica e terapêutica:

Abreviações:

LCR = Líquido cefaloraquidiano

TARV = terapia antirretroviral

PVHIV = pessoa vivendo com HIV

Caso clínico / conduta diagnóstica	Conduta expectante e repetir VDRL em 3 - 6 meses	Tratar com Penicilina G Benzatina e repetir VDRL em 3 - 6 meses	Encaminhar para coleta de LCR para investigação de neurosífilis	Outra conduta	Não sei
A. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 510 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128 (FtaAbs era negativo no exame anterior)					
B. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 110 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128 (FtaAbs era negativo no exame anterior)					
C. Paciente da letra A, 12 meses após tratamento com Penicilina G Benzatina prescrita por seu colega persiste com VDRL=1/32. Nega reexposição					
D. PVHIV em primeira consulta sem uso de ARV, CD4+ = 110 céls/mm ³ e carga viral 112.900/mL VDRL 1/4 e FtaAbs reagente. Nega tratamento prévio para sífilis					
E. PVHIV em primeira consulta sem uso de ARV, CD4+ = 430 céls/mm ³ e carga viral 112.900/MI. VDRL 1/32 e FtaAbs reagente. Nega tratamento prévio para sífilis					

Caso clínico / conduta terapêutica	Tratamento com Penicilina Cristalina	Tratamento com Ceftriaxona	Tratamento com Penicilina Benzatina	Outro	Não sei
A. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 510 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 25 céls/mm ³ , proteína 40mg/dl					
B. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 110 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 25 céls/mm ³ , proteína 40mg/dl					
C. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 510 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 8 céls/mm ³ , proteína 55mg/dl					
D. PVHIV diagnosticado há 5 anos em uso regular de TARV CD4+ = 110 céls/mm ³ e carga viral indetectável FtaAbs reagente e VDRL 1/128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 8 céls/mm ³ , proteína 55mg/dl					
E. PVHIV recém-diagnosticado sem uso de ARV, CD4+ = 110 céls/mm ³ e carga viral indetectável, FtaAbs reagente e VDRL 1/128. LCR: VDRL não reagente, Fta-Abs reagente, 22 céls/mm ³ , proteína 55mg/dl					

Parte III. Conhecimentos e atitudes

1. Quais indivíduos **ASSINTOMÁTICOS** com coinfeção sífilis-HIV deveriam ser encaminhados para punção líquórica para investigação de neurosífilis conforme as recomendações nacionais atuais? Assinale mais de uma opção caso pertinente

- Todos os indivíduos
- Indivíduos com sífilis latente tardia ou de tempo de evolução indeterminado
- Indivíduos com falha na queda de título de VDRL (redução menor que 2 diluições em 3 meses ou 4 diluições em 6 meses após o tratamento)
- Indivíduos com contagem de células CD4⁺ ≤ 350 mm³
- Indivíduos com VDRL ≥ 1:16
- Indivíduos com VDRL ≥ 1:32

2. Na sua opinião, quais indivíduos **ASSINTOMÁTICOS** com coinfeção sífilis-HIV deveriam ser encaminhados para punção líquórica para investigação de neurosífilis? Assinale mais de uma opção caso pertinente

- Todos os indivíduos
- Indivíduos com sífilis latente tardia ou de tempo de evolução indeterminado
- Indivíduos com falha na queda de título de VDRL (redução menor que 2 diluições mais de 12 meses após o tratamento)
- Indivíduos com contagem de células CD4⁺ ≤ 350 mm³
- Indivíduos com VDRL ≥ 1:16
- Indivíduos com VDRL ≥ 1:32

3. Quais são os critérios diagnósticos para neurosífilis em pessoas vivendo com HIV **ASSINTOMÁTICAS** com aumento de pelo menos 2 títulos no título de VDRL que você considera na prática clínica? Assinale mais de uma opção caso pertinente.

- VDRL reagente no líquido independentemente da celularidade e/ou proteinorraquia
- Celularidade elevada com FtaAbs reagente
- Celularidade elevada com FtaAbs reagente ou não reagente
- Proteinorraquia elevada com FtaAbs reagente
- Proteinorraquia elevada com FtaAbs reagente ou não reagente

4. Na sua opinião, quais são as opções de tratamento adequadas

6

para neurosífilis em pacientes vivendo com HIV? Assinale mais de uma opção caso pertinente.

O Penicilina Cristalina 4.000.000 IU intravenoso a cada 4h por 10-14 dias

O Ceftriaxona 2g intravenoso ou intramuscular 1x/dia por 10-14 dias

Muito obrigada pela sua participação!

8 REFERÊNCIAS

1. Fillippini J. Treponematoses e Outras Paleopatologias em Sítios Arqueológicos Pré-Históricos do Litoral Sul e Sudeste do Brasil. São Paulo. Tese [Doutorado em Biologia] - Universidade de São Paulo; 2012.
2. Neto B, Soler Z, Braile D, Daher W, Outbreaks D. A sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença Syphilis in the 16th century : the impact of a new disease. *Arq Ciênc Saúde*. 2009 jul-set; 16(3):127-9
3. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. *J Med Life*. 2014 Mar 15; 7(1): 4–10. 6. Ferreira, L., Ramos, F. and Assmann, S., 2010. O encontro de Fracastoro com Descartes: reflexão sobre a temporalidade do método. *Texto Contexto Enferm*, 19(1), pp.168-175.
4. Ferreira, L., Ramos, F. and Assmann, S., 2010. O encontro de Fracastoro com Descartes: reflexão sobre a temporalidade do método. *Texto Contexto Enferm*, 19(1), pp.168-175.
5. Pou, R., 2013. Syphilis, or the French Disease [homepage na internet]. Books, Health and History. [Acesso em 4 Ago 2022]. Disponível em: <https://nyamcenterforhistory.org/2013/04/19/syphilis-or-the-french-disease>
6. Karamanou M, Chatzipanagiotou S, Nikolaou C. Preventing syphilis in the 20th century-the metchnikoff pomade. *JAMA Dermatology*. 2016 Dec 1;152(12):1334.
7. Souza EM de. A hundred years ago, the discovery of *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol*. 2005 Dec;80(5):547–8.
8. Stillians AW. Syphilization: An episode in the evolution of syphilology. *Arch Derm Syphilol*. 1938 Feb;37(2):272–8.
9. Ros-Vivanco C, González-Hernández M, Francisco Navarro-Gracia J, Sánchez-Payá J, González-Torga A, Portilla-Sogorb J. Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Rev Esp Quim*. 2018 Nov;31(6):485–92.
10. Moore JE, Mahoney JF, Schwartz W, Sternberg T, Wood WB. The treatment of early syphilis with penicillin: A preliminary report of 1,418 cases. *J Am Med Assoc*. 1944 Sep 9;126(2):67–73.

11. Parascandola J. John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis. *Am Inst Hist Pharm*. 2001;43(1):3–13.
12. Mohammed H, Blomquist P, Ogaz D, Duffell S, Furegato M, Checchi M, et al. 100 Years of STIs in the UK: A review of national surveillance data. *Sex Transm Infect*. 2018 Dec 1;94(8):553–8.
13. Hook EW. Syphilis. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1550–7.
14. Jane Rowley A, Stephen Vander Hoorn B, Eline Korenromp C, Nicola Low D, Magnus Unemo E, Laith J AbuRaddad F, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019. p. 548–562.
15. World Health Organisation. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Vol. 53, Who. 2021. 1689–1699 p.
16. Jama Ahmed H, Omar K, Adan SY, Guled AM, Grillner L, Bygdeman S. Syphilis and human immunodeficiency virus seroconversion during a 6-month follow-up of female prostitutes in Mogadishu, Somalia. *Int J STD AIDS*. 1991 Mar-Apr;2(2):119–23.
17. Nelson KE, Eiumtrakul S, Celentano D, Maclean I, Ronald A, Suprasert S, et al. The association of herpes simplex virus type 2 (HSV-2), *Haemophilus ducreyi*, and syphilis with HIV infection in young men in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1997 Dec 1;16(4):293–300.
18. Hung P, Osias E, Konda KA, Calvo GM, Michael Reyes-Díaz E, Vargas SK, et al. High Lifetime Prevalence of Syphilis in Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Versus Low Lifetime Prevalence in Female Sex Workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis*. 2020 Aug;47(8):549–55.
19. Chico M, Tsuboi M, Evans J, Davies EP, Rowley J, Korenromp L, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health*. 2021 Jul; 9(8): 1110–28.
20. WHO Department of Reproductive Health and Research. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. World Health Organization. 2018. 6–7 p.

21. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2013..
22. Ahmed S, Algarin AB, Thadar H, Zhou Z, Taskin T, Vaddiparti K, et al. Comorbidities among persons living with HIV (PLWH) in Florida: a network analysis. *AIDS Care* (periódicos na Internet). 2022 Feb (acesso em 23 Mar 2022);1–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172664/>
23. Horberg MA, Ranatunga DK, Quesenberry CP, Klein DB, Silverberg MJ. Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected patients in kaiser permanente Northern California. *Sex Transm Dis*. 2010 Jan;37(1):53–8.
24. Gilbert L, Dear N, Esber A, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, et al. Prevalence and risk factors associated with HIV and syphilis co-infection in the African Cohort Study: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* (Periódicos disponível na Internet). 2021 Dec 1 (acesso em 23 Mar 2022);21(1):1–7. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8557019/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172664/)
25. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018 Mar;5(1):24–38.
26. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis. Brasília. Secretaria de Vigilância em Saúde, Out 2021. Ano V, número 1.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da população [acesso em 29 mar 2022]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock
28. Fernandes FRP, Zanini PB, Rezende GR, Castro LS, Bandeira LM, Puga MA, et al. Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: A cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2015 Mar 1;91(2):142–9.
29. Felipetto LG, Teider-Junior PI, da Silva FFV, Couto AC do, Kmetiuk LB, Martins CM, et al. Serosurvey of anti-treponema pallidum (syphilis), anti-hepatitis C virus and anti-HIV antibodies in homeless persons of São Paulo city, southeastern Brazil. *Brazilian J Infect Dis* (Periódicos na Internet). 2021 Jul 1 (citado em 25 Mar 2022);25(4):1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101602>

30. Pinheiro RS, Carvalho PMR dos S, Matos MA de, Caetano KAA, Paula AC de, Carneiro MA dos S, et al. Human immunodeficiency virus infection and syphilis among homeless people in a large city of Central-Western Brazil: prevalence, risk factors, human immunodeficiency virus-1 genetic diversity, and drug resistance mutations. *Brazilian J Infect Dis*. 2021 Jan 1;25(1): 1-11.
31. Ribeiro A, Trevizol A, Oluwoye O, Mcpherson S, Mcdonell MG, Briese V, et al. HIV and syphilis infections and associated factors among patients in treatment at a Specialist Alcohol, Tobacco, and Drugs Center in São Paulo's "Cracolândia." *Trends Psychiatry Psychother*. 2020;42(1):1–6.
32. Soledade Garcia Benedetti MI, Stella Akemi Nogami AI, Belo da Costa BI, Iago Feitosa da Fonsêca HI, dos Santos Costa II, de Souza Almeida II, et al. Sexually transmitted infections in women deprived of liberty in Roraima, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2020;54(105): 1-11.
33. Freitas FLS, Bermúdez XPD, Merchan-Hamann E, Da Motta LR, Paganella MP, Sperhacke RD, et al. Syphilis in young Brazilian military recruits in 2016: Sociodemographic, behavioral, and clinical aspects. *Cad Saude Publica*. 2021;37(8):1–13.
34. Daiane de Peder L, Mesquita da Silva C, Nascimento BL, Malizan JA, Madeira HS, Horvath JD, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Infections and Risk Factors Among Young People in a Public Health Center in Brazil: A Cross-Sectional Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Aug 1;33(4):354–62.
35. Rodrigues Id LLS, Hardick J, Nicol AF, Morgado MG, Id KGM, De Paula VS, et al. Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. clinician-collected samples. *PLoS One*. 2019;14(4):1–21.
36. Silva BEBD, Santos VS, Santos IER, Batista MVA, Gonçalves LLC, Lemos LMD. Prevalence of coinfections in women living with human immunodeficiency virus in Northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Dec 20;53
37. Szwarcwald CL, Damacena GN, De Souza-Junior PRB, Guimarães MDC, De Almeida WDS, De Souza Ferreira AP, et al. Factors associated with HIV infection among female sex workers in Brazil. *Medicine (Baltimore)*.

- 2018 May 1;97(1 Suppl):S54–61.
38. Mesquita Callegari F, Ferreira da Silva Pinto-Neto L, Jesus Medeiros C, Binsi Scopel C, Page K. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil: Syphilis and HIV infection. *AIDS Behav.* 2014 Jan;18(1):1–10.
 39. Da Silva CM, De Peder LD, Jorge FA, Thomazella MV, Horvath JD, Silva ES, et al. High seroprevalence of syphilis among HIV-Infected patients and associated predictors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Oct 1;34(10):821–2.
 40. Mischnik A, Muhammad D, Khan I, Fernando L, Machado A, Plif N, et al. Prevalence and Factors Associated With Syphilis in People Living With HIV/AIDS in the State of Pará, Northern Brazil. *Front Public Heal.* 2021 Aug; 9: 1-7.
 41. Luppi CG, Gomes SEC, Silva RJC da, Ueno AM, Santos AMK Dos, Tayra Â, et al. Fatores associados à coinfeção por HIV em casos de sífilis adquirida notificados em um Centro de Referência de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids no município de São Paulo, 2014. *Epidemiol e Serv saude.* 2018;27(1): 1-12.
 42. Neto PLF, Fernandes ÉMF, Do Nascimento MRO, Paes RP, Irias SDF, Avelino MES, et al. Syphilis Among Newly Diagnosed Therapy-Naive HIV Patients in Belém, Pará, Amazon Region of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Jun 1;35(6):511–2.
 43. Santos AMG, de Souza Júnior VR, de Melo FL, Aquino AEC de A, Ramos MOA, Araújo LM, et al. Prevalence and risk factors of syphilis and human immunodeficiency virus co-infection at a university hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018 Nov 1;51(6):813–8.
 44. Schryver A, Meheus A. Syphilis and blood transfusion: a global perspective. *Transfusion.* 1990 Nov;30(9):844–7.
 45. López-Zetina J, Ford W, Weber M, Barna S, Woerhle T, Kerndt P, et al. Predictors of syphilis seroreactivity and prevalence of HIV among street recruited injection drug users in Los Angeles County, 1994-6. *Sex Transm Infect.* 2000Dec;76(6):462–9.

46. Cox DL. Culture of *Treponema pallidum*. *Methods Enzymol.* 1994 Jan 1;236(C):390–405.
47. Lu S, Zheng K, Wang J, Xu M, Xie Y, Yuan S, et al. Characterization of *Treponema pallidum* Dissemination in C57BL/6 Mice. *Front Immunol.* 2021 Jan 8;11: 1-8.
48. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science (80-)*. 1998 Jul 17;281(5375):375–88.
49. Čejková D, Zobaníková M, Chen L, Pospíšilová P, Strouhal M, Qin X, et al. Whole Genome Sequences of Three *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* Strains: Yaws and Syphilis Treponemes Differ in Less than 0.2% of the Genome Sequence. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jan;6(1):e1471.
50. Šmajš 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.
51. Radolf JD, Steiner B, Shevchenko D. *Treponema pallidum*: Doing a remarkable job with what it's got. *Trends Microbiol.* 1999;7(1):7–9.
52. Kelesidis T, Rasley A, Livermore L, Dennis VA, Narasimhan S. The cross-talk between spirochetal lipoproteins and immunity. *Front Immunol.* 2014;5:1–12.
53. Cox DL, Chang P, McDowall AW, Radolf JD. The Outer Membrane, Not a Coat of Host Proteins, Limits Antigenicity of Virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun.* 1992 Mar;60:1076–83.
54. Radolf JD, Hazlett KRO, Lukehart SA. *Pathogenic Treponemes: Cellular and Molecular Biology*. Norfolk,UK: Caister Academic Press; 2006. pp. 197–236..
55. Turner TB, Hardy PH, Newman B. Infectivity tests in syphilis. *Br J Vener Dis.* 1969 Sep; 45(3): 183–195.
56. Quatresooz P, Piérard GE. Skin homing of *Treponema pallidum* in early syphilis: An immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009 Jan;17(1):47–50.
57. Magnuson HJ, Thomas EW, Olansky S, Kaplan BI, de Mello L, Cutler JC.

- Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine (Baltimore)*. 1956 Feb;35(1):33-82. 58. Beth Brinkman M, McGill MA, Pettersson J, Rogers A, Matějková P, Šmajls DS, et al. A Novel *Treponema pallidum* Antigen, TP0136, Is an Outer Membrane Protein That Binds Human Fibronectin. *Infect Immun*. 2008 May;76(5):1848–57.
59. Cameron CE, Brown EL, Kuroiwa JMY, Schnapp LM, Brouwer NL. *Treponema pallidum* Fibronectin-Binding Proteins. *J Bacteriol*. 2004 Oct;186(20):7019–22.
60. Salazar JC, Rathi A, Michael NL, Radolf JD, Jagodzinski LL. Assessment of the kinetics of *Treponema pallidum* dissemination into blood and tissues in experimental syphilis by real-time quantitative PCR. *Infect Immun*. 2007 Jun;75(6):2954–8.
61. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. *Ann Intern Med*. 1988 Dec 1;109(11):855.
62. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis*. 2004 Feb 1;189(3):369–76.
63. Lithgow K V, Hof R, Wetherell C, Phillips D, Houston S, Cameron CE. A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Nat Commun*. 2017 Feb;8:1–10.
64. Lithgow K V, Church B, Gomez A, Tsao E, Houston S, Swayne LA, et al. Identification of the Neuroinvasive Pathogen Host Target, LamR, as an Endothelial Receptor for the *Treponema pallidum* Adhesin Tp0751. *mSphere*. 2020 Apr;5(2):1–20.
65. Braga A de O, Souto JT de. Aspectos gerais da infecção pela bactéria *Treponema pallidum*: uma revisão. Natal. Monografia [Título de Bacharel em Biomedicina] - Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2018
66. Denee Thomas D, Navabo M, Haaket DA, Fogelmant AM, Miller JN, Lovett MA. *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cell monolayers (bacterial virulence/syphilis/adherence). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988 May;85(10):3608–12.

67. Salazar JC, Hazlett KRO, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1133–40.
68. Lukehart SA. Scientific monogamy: Thirty years dancing with the same bug - 2007 Thomas Parran award lecture. *Sex Transm Dis.* 2008 Jan;35(1):2–7.
69. Cruz AR, Ramirez LG, Zuluaga A V, Pillay A, Abreu C, Valencia CA, et al. Immune Evasion and Recognition of the Syphilis Spirochete in Blood and Skin of Secondary Syphilis Patients: Two Immunologically Distinct Compartments. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jul;6(7):1–10.
70. Radolf JD, Tramont ED, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th edition. Philadelphia, 2015: Elsevier/Saunders. 2684-709
71. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Oct;3:1–49.
72. Chapel TA. The variability of syphilitic chancres. *Sex Transm Dis.* 1978 Apr-Jun;5(2):68–70.
73. Ficarra G, Carlos R. Syphilis: The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications. *Head Neck Pathol.* 2009 Jul;3(3):195–206.
74. Barrett AW, Dorrego MV, Hodgson TA, Porter SR, Hopper C, Argiriadou AS, et al. The histopathology of syphilis of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2004 May;33(5):286–91.
75. Kramer DW. Endarteritis obliterans (obliterative endarteritis). *Angiology* . 1950 Jul 2;1(1):53–63.
76. Abell E, Marks R, Jones EW. Secondary syphilis: a clinico-pathological review. *Br J Dermatol.* 1975 Jul;93(1):53–61.
77. Jeerapaet P, Ackerman AB. Histologic Patterns of Secondary Syphilis. *Arch Dermatol.* 1973 Mar;107(3):373–7.
78. Eknayan G, Györkey F, Dichoso C, Martinez-Maldonado M, Suki WN, Györkey P. Renal morphological and immunological changes associated with acute viral hepatitis. *Kidney Int.* 1972 Jun;1(6):413–9.
79. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. *J Chronic Dis.* 1955 Sep;2(3):311–44.

80. Jackman JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med.* 1989 Oct;87(C):425–33.
81. Tantaló LC, Lukehart SA, Marra CM. *Treponema pallidum* strain-specific differences in neuroinvasion and clinical phenotype in a rabbit model. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):75–80.
82. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493–505.
83. Moore JE, Faupel M. Asymptomatic neurosyphilis: V. A comparison of early and late asymptomatic neurosyphilis. *Arch Derm Syphilol.* 1928 Jul 1;18(1):99–108.
84. Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced Molecular Typing of *Treponema pallidum*: Geographical Distribution of Strain Types and Association with Neurosyphilis. *J Infect Dis.* 2010;202(9):1380–8.
85. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A Randomized Trial of Enhanced Therapy for Early Syphilis in Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med.* 1997 Jul 31;337(5):307–14.
86. Pastuszczyk M, Jakiela B, Jaworek AK, Wypasek E, Zeman J, Wojas-Pelc A. Association of Interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis. *Hum Immunol.* 2015 Jul 1;76(7):469–72.
87. Merritt HH. The early clinical and laboratory manifestations of syphilis of the central nervous system. *N Engl J Med.* 1940 Sep;223:446–50.
88. Holland BA, Perrin LV, Mills CM. Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology.* 1986 Feb 1;158(2):439–42.
89. Nathan CL, Berger JR. The relationship of syphilis to small vessel stroke in the absence of neurosyphilis: real or imaginary? *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Feb;79(2):101–2.
90. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Oct;16(5):157–68.
91. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu Z, Xiao S, Xing Y, et al. The Clinical Presentation and Imaging Manifestation of Psychosis and Dementia in General Paresis: A Retrospective Study of 116 Cases. *J Neuropsychiatry*

- Clin Neurosci.* 2011 Summer; 23(3):300–7.
92. Barros AM, Cunha AP, Lisboa C, Sá MJ, Resende C. Neurosífilis Revisão Clínica e Laboratorial. *Arq med.* 2015;40(2):92–5.
 93. 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):334–43.
 94. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K, Kaen K. Ootosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007 Jan; 136(1):67–71.
 95. Karsan N, Barker R OJ. Clinical reasoning: the “great imitator.” *Am Acad Neurol.* 2014 Nov;83(22):e188-96.
 96. Yao Y, Huang E, Xie B, Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus. *Neurol Sci.* 2012 Feb;33:99–102.
 97. Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis.* 2005 Jul;32(7):458–63.
 98. Metsch LR, Pereyra M, Messinger S, Del Rio C, Strathdee SA, Anderson-Mahoney P, et al. HIV Transmission Risk Behaviors among HIV-Infected Persons Who Are Successfully Linked to Care. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug;47:577–84.
 99. Clement ME, Hicks CB. Syphilis on the rise: What went wrong? *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016 Jun 7;315(21):2281–3.
 100. Mayor S. Syphilis and gonorrhoea increase sharply in England. *BMJ.* 2015 Jun;350:h3457.
 101. Rodger AJ., Cambiano V, Phillips AN, Bruun T, Raben D, Lundgren J, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2428–38.
 102. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):171–81.
 103. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in

- serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018 Aug 1;5(8):e438–47.
104. Novak RM, Ghanem A, Hart R, Ward D, Armon C, Buchacz K. Risk Factors and Incidence of Syphilis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Persons: The HIV Outpatient Study, 1999–2015. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec];67(11):1750–9.
 105. Greenblatt R, Lukehart S, Plummer F. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 1988 Feb;2(1):47-50.
 106. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L. The Association Between Genital Ulcer Disease and Acquisition of HIV Infection in Homosexual Men. *JAMA*. 1988 Sep 9;260(10):1429–33.
 107. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2001 Aug;28(8):448–54.
 108. Mayer KH, Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: An Update. *Clin Infect Dis*. 2007 May;44(9):1222–8.
 109. Hutchinson CM, Hook EW, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med*. 1994 Jul 15;121(2):94–9.
 110. A Orlova, O Smirnova, A V Korobko, Y G Petunova TSS. Ophthalmic and otolaryngological manifestations of syphilis in patients with HIV. *Sex Transm Infect*. 2013 Jul; 89:A1–428.
 111. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med*. 1996 Jun 1;72(3):176–81.
 112. Ghanem KG. Evaluation and management of syphilis in the HIV-infected patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Mar;12(2):140–6.
 113. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, Bennett J, Edwards SJ, Kaye S, et al. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sex Transm Infect*. 2005 Oct ;81(5):380–5.
 114. 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.
115. 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 Oct 21;18(15):2075–9.
 116. Katz DA, Berger JR, Duncan RC. Neurosyphilis: A Comparative Study of the Effects of Infection With Human Immunodeficiency Virus. *Arch Neurol.* 1993 Mar 1;50(3):243–9.
 117. Bordón J, Martínez-Vázquez C, Alvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, et al. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 Oct;14(10):864–9.
 118. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith L V., Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis.* 2008 May;35(5):430–4.
 119. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008 Jun;22(10):1145–51.
 120. Phipps W, Kent CK, Kohn R, Klausner JD. Risk factors for repeat syphilis in men who have sex with men, San Francisco. *Sex Transm Dis.* 2009 Jun;36(6):331–5.
 121. Marra C, Deutsch R, Collier A, Morgello S, Letendre S, Clifford D, et al. Neurocognitive impairment in HIV-infected individuals with previous syphilis HHS Public Access. *Int J STD AIDS.* 2013 Jun;24(5):351–5.
 122. Vera J, Garvey L, Tipple C, Goldmeier D, Winston A. A past history of syphilis is associated with poorer performance in the cognitive domains of memory and learning in HIV-1 infected subjects on stable cart. *HIV Med.* 2012 Apr;13:51–51.
 123. Nayak S, Acharjya B. VDRL test and its interpretation. *Indian J Dermatol.* 2012 Jan;57(1):3–8.
 124. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med.* 1986 Mar;104(3):368–76.
 125. Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, Houk RW, Zajac RA, Boswell RN.

- Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1988 Sep ;45(9):954–8.
126. de Almeida SM, Rotta I, de Pereira AP, Tang B, Umlauf A, Ribeiro CEL, et al. Cerebrospinal fluid pleocytosis as a predictive factor for CSF and plasma HIV RNA discordance and escape. *J Neurovirol*. 2020 Apr 1;26(2):241.
 127. Marra CM. Neurosyphilis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Dec;4(6):435–40.
 128. World Health Organizations. WHO Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva. 2016
 129. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis*. 1998 Apr;177(4):931–40.
 130. De Voux A, Kidd S, Torrone EA. Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases— United States, 2009 to 2015. *Sex Transm Dis*. 2018 Jan;45:39–41.
 131. De Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Crosland Guimarães MD, Corrêa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 Apr;39(2):146–51.
 132. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic Relapse after Benzathine Penicillin Therapy for Secondary Syphilis in a Patient with HIV Infection. *N Engl J Med*. 1987 Jun 18;316(25):1587–9.
 133. Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. A prospective study. *Arch Neurol*. 1991 Jul;48(7):700–2.
 134. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis*. 2004 Feb 1;189(3):369–76.
 135. Sun J-J, Wang Z-Y, Shen J-Y, Shen Y-Z, Liu L, Wang J-R, et al. Serum TRSUT Titer 1:16 Is a Predictor for Neurosyphilis Among HIV-Infected Patients With Concurrent Syphilis and No Neurological Symptoms. *Med*. 2015 Nov;94(45):1–6.

136. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo K a. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 15; 48(6): 816–821.
137. Tsai HC, Sy CL, Lee SSJ, Wann SR, Chen YS. Optimal treatment for asymptomatic neurosyphilis. *Int J STD AIDS*. 2012 Oct;23(10):756–7.
138. Cuddy PG. Benzathine penicillin G in the treatment of neurosyphilis. *Drug Intell Clin Pharm*. 1982 Mar;16(3):205–10.
139. Greene BM, Miller NR, Bynum TE. Failure of Penicillin G Benzathine in the Treatment of Neurosyphilis. *Arch Intern Med*. 1980 Aug;140(8):1117–8.
140. Tomkins A, Ahmad S, Cousins DE, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: An observational study. *Sex Transm Infect*. 2018 Aug;94(5):337–9.
141. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016 May 1;27(6):421–46.
142. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015 Aug 28;64(33):924.
143. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: MS; 2020. 248 p.
144. Marra CM. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015 Dec;21(6):1714–28.
145. Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, Holder WR, Knox JM. Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Brit J vener Dis*. 1971;47(3):162.
146. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The Rapid Plasma Reagin Test Cannot Replace the Venereal Disease Research Laboratory Test for Neurosyphilis Diagnosis. *Sex Transm Dis*. 2012 Jun;39(6):453–7.

147. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.
148. Martínez-Ayala P, Quiñonez-Flores A, González-Hernández LA, Ruíz-Herrera VV, Zúñiga-Quiñones S, Alanis-Sánchez GA, et al. Clinical features associated with neurosyphilis in people living with HIV and late latent syphilis. *Int J STD AIDS.* 2022 Mar 1;33(4):330–6.
149. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993 Dec 1;138(11):923–36.
150. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: MS; 2018. 210 p.
151. Davis AP, Maxwell CL, Mendoza H, Crooks A, Dunaway SB, Storey S, et al. Cognitive impairment in syphilis: Does treatment based on cerebrospinal fluid analysis improve outcome? *PLoS One.* 2021 Jul 13;16(7)
152. Salamano R, Ballesté R, Perna A, Rodriguez N, Lombardo D, García N, et al. El examen del líquido céfalo raquídeo puede ser útil en el diagnóstico de neurosífilis en pacientes VIH + asintomáticos con sífilis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Feb;74(2).
153. Poliseli R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC, Hernandez A V. 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.
154. Lynn WA, Lightman S. Review Syphilis and HIV Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jul;4(7):456–66.
155. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines?: A framework for improvement. *JAMA.* 1999 Oct 20;282(15):1458-65.
156. Koseoff J, Kanouse DE, Rogers WH, Mccloskey L, Winslow CM, Brook RH. Effects of the National Institutes of Health Consensus Development

- Program on Physician Practice. *JAMA J Am Med Assoc.* 1987 Nov 20;258(19):2708–13.
157. Tuddenham S, Hopkins J, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis.* 2018 Mar;45(3):147-151158. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients with Syphilis and No Neurologic Symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul;48(6):816–21.
 158. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients with Syphilis and No Neurologic Symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):816–21.
 159. Girometti N, Junejo MH, Nugent D, McOwan A, Whitlock G. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(7):1916–9.
 160. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, Haslett PAJ, et al. A Pilot Study Evaluating Ceftriaxone and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals. *Clin Infect Dis.* 2000 Mar;30(3):540–544.
 161. Buitrago-Garcia D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 27;(5):1–40.

Apêndice 1 – Artigo científico 1

Received: 27 October 2021 | Accepted: 14 March 2022

DOI: 10.1111/hiv.13306

ORIGINAL RESEARCH

Clinical outcomes of HIV–syphilis coinfection among patients with no neurological symptoms: a retrospective cohort study

Barbara L. Henriques¹ | André L. Cortez¹ | Nathália N. Nunes¹ |
José E. Vidal^{1,2} | Vivian I. Avelino-Silva¹

¹Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brazil

²Department of Neurology, Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Sao Paulo, Brazil

Correspondence

Barbara L. Henriques, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brazil.
Email: labella.bh@gmail.com

Abstract

Objective: Our objective was to describe and compare the occurrence of neurological outcomes and neurosyphilis in people living with HIV with incident syphilis and no neurological symptoms who underwent early screening for asymptomatic neurosyphilis (ANS) or regular clinical management without a lumbar puncture.

Methods: This was a retrospective cohort study in a single referral centre of Sao Paulo, Brazil. Patients with incident syphilis diagnosed between January 2000 and August 2016 and meeting the adapted criteria for ANS investigation suggested by Marra et al. (CD4⁺ T-cell counts ≤ 350 cells/mm³ and/or venereal disease research laboratory test results $\geq 1:16$) were identified. Those with no neurological symptoms and immediately referred for lumbar puncture were categorized as group 1, and those not referred for cerebrospinal fluid collection were categorized as group 2. We compared the occurrence of neurological symptoms and neurosyphilis diagnoses between the groups using incidence rates and Kaplan–Meier curves.

Results: We included 425 participants with a median follow-up of 6 years. The incidence rate of neurological symptoms was 36.5/1000 person-years in group 1 and 40.6/1000 person-years in group 2 (incidence rate ratio [IRR] 0.90; 95% confidence interval [CI] 0.57–1.39; $p = 0.62$). The incidence rate of neurosyphilis was 15.0 cases/1000 person-years in group 1 and 6.7 cases/1000 person-years in group 2 (IRR 2.26; 95% CI 0.93–5.68; $p = 0.05$).

Conclusions: We found no statistically significant differences between groups in the incidence rates of neurological symptoms and neurosyphilis. Our findings support the current guidelines, which suggest a less invasive approach regarding ANS investigation among people living with HIV with incident syphilis.

KEYWORDS

cerebrospinal fluid, HIV, neurologic manifestations, neurosyphilis, syphilis

INTRODUCTION

Syphilis is a major public health issue worldwide, with detection rates of 72.9 cases/100 000 individuals in Brazil [1] and 39.5 cases/100 000 in the United States in 2019 [2]. Syphilis has resurged in recent years, with a higher occurrence among men who have sex with men and people living with HIV/AIDS [3,4].

At any time after the initial infection, *Treponema pallidum* can invade the central nervous system (CNS) and cause either a transient or a persistent local infection. A study by Lukehart et al. published in 1988 demonstrated that 30% of those with early syphilis had evidence of CNS invasion [5]. CNS invasion is usually associated with abnormal cerebrospinal fluid (CSF) findings, even in the absence of symptoms, and it is generally accepted that patients with CNS invasion are more likely to develop clinically significant neurosyphilis [5]. This phenomenon occurs independently of HIV coinfection, but people living with HIV progress more frequently to neurosyphilis, possibly because of impairments to the immune system [6]; however, alternative explanations such as an increased incidence of reinfection with the same or other strains of *T. pallidum* and a higher frequency of diagnostic testing could also play a role. The incidence of neurosyphilis is 0.6% in the general population and 2.1% among people living with HIV [7].

The presence of neurological symptoms in the context of syphilis infection suggests neurosyphilis, and the diagnosis is confirmed via analysis of a CSF sample. However, neurosyphilis can also occur without neurological symptoms. The identification and management of asymptomatic neurosyphilis (ANS), characterized by abnormal CSF (pleocytosis and/or positive treponemal/non-treponemal tests) among patients with syphilis and without any neurological symptoms, is controversial; the debate around this issue is enhanced in the context of HIV infection. The current Brazilian [8], European [9] and Centers for Disease Control and Prevention [10] guidelines do not recommend regular screening for ANS among people living with HIV, even acknowledging that some subgroups are more prone to developing neurosyphilis, depending on the immunological status and non-treponemal serum titres. Lumbar puncture was routinely performed for all patients with syphilis in the pre-antibiotic era; neurologically asymptomatic individuals with the most abnormal CSF results were considered at greatest risk for symptomatic neurosyphilis [11]. However, data supporting clinical benefits of the early identification of ANS in the post-antibiotic era are scarce, particularly for people living with HIV. A recent study suggested that antibiotic treatment of patients with ANS may mitigate subsequent cognitive decline; however, this study was limited by a small sample

size and reduced follow-up period [12]. In clinical practice, the management of people living with HIV with syphilis is still controversial. In this cohort study, we followed people living with HIV with incident syphilis and no neurological symptoms who underwent early screening for ANS or regular clinical management without a lumbar puncture. We describe and compare the occurrence of neurological outcomes and neurosyphilis in these groups after a median follow-up of 6 years.

METHODS

We conducted a retrospective cohort study at the HIV/AIDS Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo Medical School, Brazil. All patients aged ≥ 18 years living with HIV/AIDS under follow-up in July 2018 at our clinic were initially considered for participation. Patients with incident syphilis were identified using electronic institutional records of laboratory results from 1 January 2000 to 31 August 2016. The final date of follow-up was 30 September 2019.

Incident syphilis was defined as a first reactive treponemal test or a ≥ 4 -fold increase in the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test titres (two dilutions) in two consecutive exams. We included patients followed for at least 3 years after a diagnosis of incident syphilis. Patients with no neurological symptoms at the time of incident syphilis diagnosis who met criteria for CSF collection according to the adapted Marra et al. recommendation ($CD4^+$ T-cell count ≤ 350 cells/mm³ and/or VDRL $\geq 1:16$) and were immediately referred for a lumbar puncture were categorized as group 1; such patients not immediately referred for CSF collection were categorized as group 2 (Figure 1). We considered patients referred to a lumbar puncture at the first medical appointment after incident syphilis diagnosis as 'immediately referred'. The original article by Marra et al. considered a serum rapid plasma reagin (RPR) titre $\geq 1:32$ as non-treponemal test criterion; our service uses serum VDRL, so we assumed VDRL $\geq 1:16$ to be an equivalent criterion for RPR $\geq 1:32$ [13,14]. We extracted $CD4^+$ T-cell counts and VDRL titres from the date of incident syphilis detection or the immediately preceding available date.

For the selected sample, additional data were collected from electronic and paper records, including demographics and clinical information. Neurological symptoms possibly interpreted as neurosyphilis included headache refractory to symptomatic treatment, cognitive deficit, motor deficit, paraesthesia, seizure, psychotic symptoms, behaviour changes, hearing loss, and visual impairment. Pre-existing and well-characterized neurological manifestations reported prior to the episode of incident syphilis,

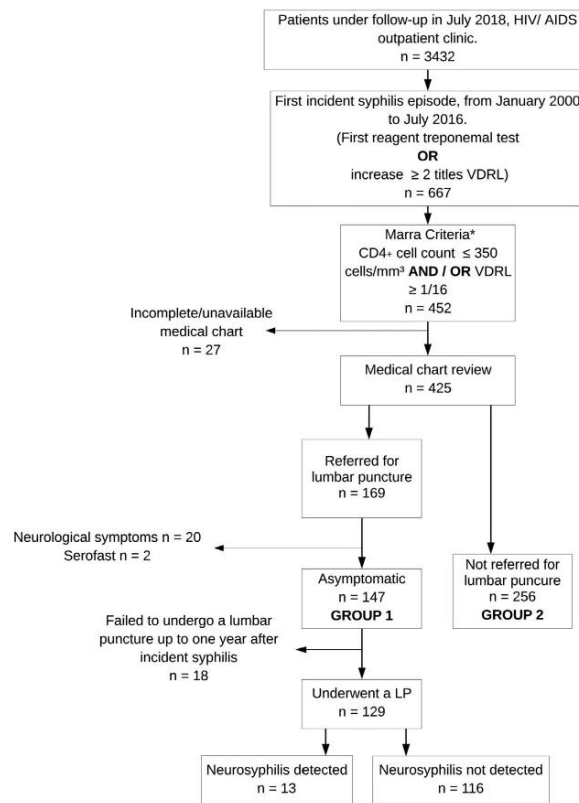


FIGURE 1 Flow diagram of patients selected for the cohort of patients, 2000 to 2016

for instance migraine or paraesthesia due to diabetes mellitus, were considered only if significant changes in the usual pattern or intensity were documented. We also disregarded neurological symptoms that were clearly and explicitly attributed to another syndromic diagnosis by the attending physician, for instance, mild headache in the context of upper airway infection.

We used the following neurosyphilis diagnosis criteria [15]: 1. reactive VDRL in CSF (any titre); 2. negative CSF VDRL with a reactive CSF treponemal test and CSF cell count >5 cells/ μ l, with no evidence of other aetiology (through molecular biology and microbiology analysis; e.g. India ink or polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*) if the CD4⁺ T-cell count was <200 cells/ mm^3 and viral load was undetectable on antiretroviral therapy; or 3. negative CSF VDRL with a reactive CSF treponemal test and CSF cell count >20 cells/ μ l with no evidence of other aetiology if the CD4⁺ T-cell count

was >200 cells/ mm^3 or plasma HIV RNA was detectable or the patient was not taking antiretroviral medications.

The primary care provider determined the antibiotic treatment for patients with neurosyphilis according to one of the following options:

- First choice: Aqueous crystalline penicillin G 18–24 million units per day, administered as 3–4 million units IV every 4 h for 10–14 days
- Second choice: Ceftriaxone 1–2 g daily either IM or IV for 10–14 days
- Alternative regimen: Procaine penicillin G 2.4 million units IM once daily PLUS probenecid 500 mg orally four times/day, both for 10–14 days.

A patient was defined as having a serofast status if they had a <4 -fold (two dilution) decline in non-treponemal antibody titres at 6–12 months following treatment [11,16].

Molecular tests for HIV RNA were performed using the real-time polymerase chain reaction (Abbott RealTime HIV-1), with a limit of detection of 40 or 50 copies/ml depending on the study period. CD4⁺ T-cell count measurements were performed using immunophenotyping by flow cytometry. VDRL (flocculation) was the non-treponemal test performed in serum and CSF. Serum treponemal tests for syphilis were performed using chemiluminescence immunoassay or enzyme-linked immunosorbent assay. Treponemal tests performed in the CSF were *T. pallidum* particle agglutination or the fluorescent antibody absorption test.

Statistical methods

All data were registered in a standardized electronic form using the REDCap platform [17]. Demographic and clinical characteristics were described using frequencies, percentages, medians, and interquartile ranges (IQRs). Comparisons between groups 1 and 2 were performed using chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables and the Wilcoxon rank-sum tests for numeric variables. We used Kaplan-Meier incidence curves to show the cumulative incidence of neurological symptoms and neurosyphilis by group. We calculated the incidence rates of neurological symptoms in each group, along with their respective 95% confidence intervals (CIs) and incidence rate ratios comparing groups 1 and 2. We used the statistical software Stata 15.1 (StataCorp LP, StataCorp College Station, TX, USA) with a two-tailed significance level of 0.05 in all analyses.

RESULTS

Screening and selection for the study

In July 2018, a total of 3432 patients were under follow-up at the HIV/AIDS Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo Medical School, Brazil. Their laboratory records were analysed from January 2000 to July 2016, and a total of 667 (19.4%) patients with at least one episode of incident syphilis were identified in this period. Of those, 452 (67.8%) met the adapted criteria for CSF collection suggested by Marra et al.; 364 (80.5%) had VDRL $\geq 1:16$; 170 (37.6%) had CD4⁺ T-cell counts ≤ 350 cells/mm³; and 84 patients met both laboratory criteria. The final analysis included 425 (94.2%) medical records, with 27 exclusions because of incomplete or unavailable data (Figure 1).

Among the 425 participants initially identified, 169 were referred for a lumbar puncture; 20 of those were

referred because of neurological symptoms and two because of a documented failure of VDRL titres to reduce as expected after treatment (serofast). The remaining 147 patients were asymptomatic, and, presumably, the procedure was indicated for screening of ANS. These patients were categorized as group 1. The remaining 256 patients were not referred for CSF collection upon diagnosis of incident syphilis and so were categorized as group 2.

Characteristics of the study sample

The 403 patients with a laboratory indication for CSF collection as per the adapted criteria of Marra et al. were predominantly male (96.5%) and had a median age of 45.7 years. Clinical control of HIV infection at the time of diagnosis of incident syphilis was adequate in most patients, with a median CD4⁺ T-cell count of 481/mm³, and 77.9% had an undetectable HIV viral load. Overall, 93.1% were receiving antiretroviral therapy.

Regarding the characteristics of syphilis infection, 330 patients (79.9%) had previously received a diagnosis of syphilis. Most (324 [80.4%]) were asymptomatic, characterizing latent syphilis. Of those with symptoms, 22 (5.4%) had primary syphilis and 57 (14.1%) had secondary syphilis. We also observed a wide variation of VDRL titres: 136 (92.5%) in group 1 and 195 (76.2%) in group 2 had VDRL titres $\geq 1:16$ ($p < 0.001$; Table 1).

Incidence of neurological symptoms and neurosyphilis cases after incident syphilis

All medical records were analysed from the moment of incident syphilis detection to the end of follow-up for the presence or absence of neurological symptoms suggesting neurosyphilis. The median follow-up time was 6.3 years (IQR 3.6–9.1).

In group 1, we identified 34 events of neurological symptoms (incidence rate 36.5/1000 person-years, 95% CI 26.0–51.1); in group 2, we identified 61 events (incidence rate 40.6/1000 person-years, 95% CI 31.6–52.3) (Figure 2). We found no statistically significant differences between groups 1 and 2, with an incidence rate ratio of 0.90 (95% CI 0.57–1.39; $p = 0.62$). Among group 1 patients who developed symptoms, 4 of 34 were investigated, with one subsequent neurosyphilis diagnosis. Among group 2 patients who developed symptoms, 14 of 61 were investigated, with three additional neurosyphilis diagnoses. A total of 24 episodes of neurosyphilis were identified in the 403-patient sample included in the study: ANS was detected in 13 patients in group 1; one patient in group 1 developed neurological symptoms; four patients in group 2 developed

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of patients living with HIV with incident syphilis and laboratory criteria for cerebrospinal fluid collection for asymptomatic neurosyphilis investigation according to Marra et al., overall and by lumbar puncture referral

Characteristics	All participants, N = 403	Referred for LP, N = 147	Not referred for LP, N = 256	p-value
Male sex	389 (96.5)	145 (98.6)	244 (94.9)	0.079
Age, years	45 (40–51)	45 (40–52)	45 (40.5–51)	0.606
Years since HIV diagnosis ^{ab}	12 (8–16)	12 (8–15)	13 (9–16)	0.229
Follow-up time after incident syphilis, years ^{cd}	6.3 (3.6–9.1)	6.9 (3.5–9.2)	6.1 (3.8–7.8)	0.123
Comorbidities ^b	277 (68.7)	103 (70.3)	174 (68.0)	0.662
Dyslipidaemia	153 (38)	62 (42.2)	91 (35.5)	0.187
Hypertension	74 (18.4)	24 (16.3)	50 (19.5)	0.424
Depression	63 (15.6)	26 (17.7)	37 (14.4)	0.390
Diabetes mellitus	35 (8.7)	10 (6.8)	25 (9.8)	0.309
Hepatitis C	33 (8.2)	11 (7.5)	22 (8.6)	0.695
Hepatitis B	29 (7.2)	13 (8.8)	16 (6.2)	0.332
Opportunistic infection				
Current ^b	4 (0.9)	0 (0)	4 (1.6)	0.128
Previous	184 (45.6)	66 (44.9)	118 (46.0)	0.817
Previous neurosyphilis ^b	43 (10.7)	15 (10.2)	28 (10.9)	0.543
CD4 ⁺ cell count, cells/mm ³ ^{bc}	481 (316–692)	505 (320–714)	471 (309–682)	0.395
CD4 ⁺ cell count \geq 350 cells/mm ³ ^e	145 (36)	47 (32)	98 (38.3)	0.204
Receiving ART ^b	375 (93)	136 (92.5)	239 (93.3)	0.749
Undetectable viral load ^{df}	314 (77.9)	113 (76.9)	201 (78.5)	0.891
Serum VDRL titre \geq 1:16 ^e	331 (82.1)	136 (92.5)	195 (76.2)	<0.001
Serum VDRL titre ^c				
1:1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
1:2	22 (5.4)	0 (0)	22 (8.6)	
1:4	21 (5.2)	4 (2.7)	17 (6.6)	
1:8	29 (7.2)	7 (4.8)	21 (8.2)	
1:16	74 (18.4)	26 (17.7)	48 (18.7)	
1:32	71 (17.6)	32 (21.8)	39 (15.2)	
1:64	65 (16.1)	25 (17)	40 (15.2)	
1:128	48 (11.9)	18 (12.2)	30 (11.7)	
1:256	21 (5.2)	9 (6.1)	12 (4.7)	
1:512	22 (5.4)	9 (6.1)	13 (5.1)	
1:1024	21 (5.2)	11 (7.5)	10 (3.9)	
>1:1024	9 (2.2)	6 (4)	3 (1.2)	
Syphilis clinical presentation ^b				
Primary	22 (5.4)	6 (4.0)	16 (6.2)	0.280
Secondary	57 (14.1)	23 (15.6)	34 (13.3)	
Latent	324 (80.4)	118 (80.3)	206 (80.5)	
First syphilis episode ^{eg}	73 (18.1)	25 (17.0)	48 (18.7)	0.649

Note: Data are presented as n (%) or median (interquartile range) unless otherwise indicated. Limit of detection for undetectable viral load was 40 or 50 copies/mL depending on the period.

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; LP, lumbar puncture; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

^aMissing information for 20 patients.

^bAt the time of the incident syphilis episode.

^cMissing information for three patients.

^dPeriod between incident syphilis episode and the last appointment or neurological symptom occurrence.

^eMissing information for one patient.

^fMissing information for two patients.

^gConsidered a first episode if a prior treponemal test was negative.

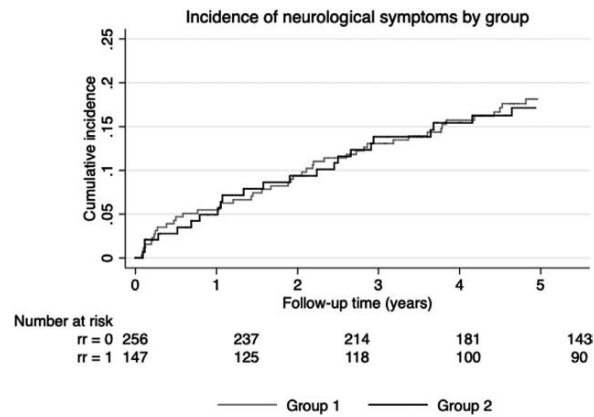


FIGURE 2 Cumulative probability of occurrence of neurological symptoms after the diagnosis of incident syphilis in cohort of patients diagnosed between 2000 and 2016 presented in up to 5 years of follow-up according to lumbar puncture referral. Kaplan-Meier curves

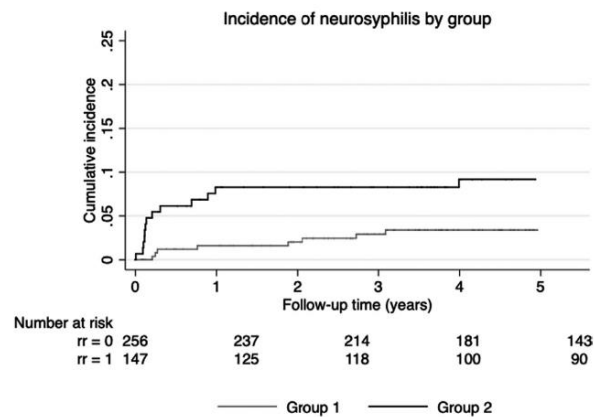


FIGURE 3 Cumulative probability of occurrence of neurosyphilis after the diagnosis of incident syphilis in cohort of patients diagnosed between 2000 and 2016 presented in up to 5 years of follow-up according to lumbar puncture referral. Kaplan-Meier curves

neurological symptoms after a median of 22.9 months of follow-up; and six patients in group 2 were asymptomatic and subsequently referred to CSF collection. Of six patients in group 2 who were later referred for CSF collection, four were referred following subsequent episodes of syphilis; none reported neurological symptoms, and none met serofast criteria. Therefore, it is likely that physicians who opted for lumbar puncture considered the criteria proposed by Marra et al. for the investigation of ANS. The overall incidence rate of neurosyphilis was 9.9 cases/1000 person-years (95% CI 6.6–14.7), with 15.0 cases/1000 person-years (95% CI 8.9–25.4) in group 1 and 6.7 cases/1000 person-years (95% CI 3.6–12.4) in group 2

(Figure 3). The incidence rate ratio for the comparison of groups 1 and 2 was 2.26 (95% CI 0.93–5.68; $p = 0.05$), suggesting no statistically significant differences between groups regarding the occurrence of neurosyphilis.

Description of group 1 neurosyphilis cases

Of the 147 patients in group 1, 129 underwent a lumbar puncture within 1 year after medical indication; the percentage of non-adherence to lumbar puncture was 12.2%. Among the 129 patients undergoing lumbar puncture, 13 cases of neurosyphilis were identified (10.1%; 95% CI

4.7–14.6). Of those, six (46.2%) had positive CSF VDRL with titres ranging from 1:1 to 1:32; the remaining seven patients met ANS criteria based on CSF cytology, with a median of 25 cells/mm³ (IQR 12–33). The most frequently performed treponemal test in the CSF was *T. pallidum* particle agglutination (92.3%), with titres ranging from 1:2 to 1:512; a fluorescent antibody absorption test was performed in only one patient (7.7%). The median cytology in the 13 diagnosed cases was 30 cells/mm³ (IQR 24.5–53).

The demographic and clinical characteristics of group 1 patients with and without neurosyphilis were similar regarding age, presence of comorbidities, CD4⁺ T-cell count, and serum VDRL titre. Overall, 119 (92.2%) patients were receiving antiretroviral therapy, 100 (77.5%) patients had undetectable HIV viral load, the median CD4⁺ T-cell count was 509 cells/mm³ (IQR 323–692), and 119 (92.2%) patients had serum VDRL titres \geq 1:16. The groups differed significantly in terms of time since diagnosis of HIV infection, with a median of 15 years in those diagnosed with neurosyphilis and 11.5 in those without the disease ($p = 0.031$; Table 2).

DISCUSSION

In this retrospective cohort study, we identified people living with HIV with incident syphilis and no neurological symptoms at baseline followed for at least 3 years and compared the occurrence of neurological symptoms and neurosyphilis in patients with or without early investigation of ANS with CSF analysis. We observed similar incidence rates for neurological symptoms in both groups over a median follow-up time of 6.3 years (IQR 3.6–9.1). Those referred immediately to lumbar puncture had 2.26 times the rate of neurosyphilis diagnosis compared with those not referred to CSF collection while asymptomatic (95% CI 0.93–5.68). Comparisons of the incidence rate of neurosyphilis may be difficult since all of group 1 but only a subset of group 2 was investigated for neurosyphilis. We could infer that the true occurrence of ANS in group 2 was higher than that observed given the limited diagnostic interventions in this group. These data suggest, as expected, that active investigation of ANS increases diagnoses, but the clinical impact of this finding is controversial since the neurological outcomes were similar in both groups.

The identification of ANS was important in the pre-antibiotic era because patients with ANS were more likely to develop neurological symptoms. A significant decline in the incidence of neurosyphilis has been observed, possibly due to the availability and extensive prescription of antibiotics, including penicillin for conditions other than syphilis. As such, the clinical relevance of detecting ANS became less clear; however, the HIV epidemic and the

resurgence of atypical forms of syphilis in the context of impaired immune response has reignited the discussion [18]. Although ANS is a known predictor of clinically significant neurosyphilis, most individuals clear the infection spontaneously. The most recent Centers for Disease Control and Prevention, European, and Brazilian guidelines [8–10] do not recommend routine CSF examination in people living with HIV and syphilis with no neurological symptoms, except when there is no reduction of non-treponemal antibody titres following adequate treatment or if another tertiary form of syphilis is detected. However, considering the controversies surrounding the clinical management and acknowledging that the current gold standard treatment for syphilis (intramuscular benzathine penicillin G) does not cross the blood–brain barrier [19], some authors suggest a more aggressive approach based on immune status, non-treponemal serological titres, and syphilis stage [20].

A few recently published studies explored the incidence of ANS in people living with HIV, but information on clinical outcomes in this population remains scarce [12]. Our study found that 10.1% of group 1 participants (13/129) had ANS. Data from existing studies show conflicting trends. An observational study published in 2017 investigated the prevalence of ANS in people living with HIV with early syphilis after a single dose of benzathine penicillin G or oral antibiotic and found only one case of ANS among 59 patients undergoing lumbar puncture [21], accounting for 1.7% of the sample. Another cross-sectional study, published in 2016, explored ANS in people living with HIV with serum RPR or VDRL $>$ 1:32, CD4⁺ T-cell count $<$ 350 cells/mm³, serofast, or late latent syphilis and found a 42.8% incidence of ANS [22]. In contrast, an observational study reported in 2016 identified 52 cases of ANS among 59 individuals undergoing investigation (88.1%) [23]. Potential reasons for this substantial heterogeneity included the different neurosyphilis definitions and criteria for lumbar puncture among studies.

An observational retrospective study published in 2009 evaluated the performance of different criteria for detecting ANS among 231 patients and concluded that the criteria based on RPR titre \geq 1:32 and CD4⁺ T-cell count \leq 350/mm³ would have detected all 10 cases of ANS in the sample (sensitivity 100% [95% CI 70–100]; specificity 87% [95% CI 72–96]). However, these criteria would have required a lumbar puncture to be performed for 88% of patients [24]. Our findings suggest that, despite the excess of CSF tests, these criteria enabled us to identify 10% of patients with ANS in group 1.

Our study had a few limitations. First, because our study was designed as an observational retrospective cohort with medical records-based data collection, many cases had incomplete or undetailed information

TABLE 2 Demographic and clinical characteristics of patients living with HIV undergoing lumbar puncture for asymptomatic neurosyphilis investigation <12 months after incident syphilis diagnosis, overall and according to neurosyphilis detection

Characteristics	All participants N = 129	With neurosyphilis N = 13	Without neurosyphilis N = 116	p-value
Male sex	127 (98.4)	13 (100)	114 (98.3)	0.633
Age, years	44 (39–51)	47 (43–49)	43 (39–52)	0.345
HIV diagnosis time, years ^{ab}	12 (8–15)	15 (12–16)	11.5 (7.5–15)	0.031
Comorbidities ^b	87 (67.4)	9 (69.2)	78 (67.2)	0.900
Dyslipidaemia	50 (38.7)	5 (38.5)	45 (38.8)	0.981
Hypertension	20 (15.5)	2 (15.4)	18 (15.5)	0.990
Depression	22 (17)	4 (30.7)	18 (15.5)	0.166
Diabetes mellitus	8 (6.2)	1 (7.7)	7 (6)	0.814
Hepatitis C	9 (7)	2 (15.4)	7 (6)	0.210
Hepatitis B	9 (7)	1 (7.7)	8 (6.9)	0.915
Opportunistic infection				
Current ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Previous	57 (44.2)	4 (30.7)	53 (45.7)	0.304
Previous neurosyphilis ^b	13 (10.1)	1 (7.7)	13 (11.2)	0.699
CD4 ^c cell count, cells/mm ³	509 (323–692)	450 (255–542)	512 (325–701)	0.228
CD4 ^c cell count \leq 350 cell/mm ³ ^d	41 (31.8)	6 (46.2)	35 (30.2)	0.242
Receiving ART ^b	119 (92.2.8)	11 (84.6)	108 (93.1)	0.278
Undetectable viral load ^b	100 (77.5)	11 (84.6)	89 (76.7)	0.550
Serum VDRL titre \geq 1:16	119 (92.2)	12 (92.3)	107 (92.2)	0.993
Syphilis clinical presentation ^b				
Primary	5 (3.9)	0 (0)	5 (4.3)	0.610
Secondary	20 (15.5)	1 (7.7)	19 (16.4)	
First syphilis episode ^c	22 (17)	4 (30.8)	18 (15.5)	0.166

Note: Data are presented as n (%) or median (interquartile range) unless otherwise indicated. Limit of detection for undetectable viral load was 40 or 50 copies/ml depending on the period.

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

^aMissing information for four patients.

^bAt the time of the incident syphilis episode.

^cConsidered the first episode when prior treponemal test was ^dMissing information for one patient. negative.

on clinical characteristics and neurological outcomes. However, medical charts were reviewed by an infectious diseases specialist who used pre-defined criteria and, whenever necessary, applied clinical interpretation to individual cases. Our study was also subject to indication bias, since patients immediately referred to lumbar puncture had higher VDRL titres, and this measurement could have influenced the decision to request a lumbar puncture. Second, our median follow-up time of 6 years was likely sufficient for most forms of early neurosyphilis but may be short for the observation of tertiary forms such as *tabes dorsalis* or paralytic dementia. However, early manifestations of neurosyphilis have been documented more frequently than late presentations [25,26], with a peak

incidence at 12–18 months after the primary episode [27]; therefore, we assume that our follow-up time had minimal effect. Third, the definitions of incident syphilis and neurosyphilis used in the study are not uniformly adopted in other clinical studies or in routine practice. Fourth, group 1 patients with neurosyphilis were referred to treatment with crystallin penicillin or ceftriaxone as per local and international guidelines; this intervention likely affected the incidence rate of later occurrence of neurological symptoms. However, because group 2 had similar incidence rates of neurological symptoms, we could assume that the incidence in group 2 would be as low as or even lower than that observed for group 1 had group 1 patients with ANS not been referred to treatment with crystallin penicillin or

ceftriaxone. Finally, our sample was restricted to patients under follow-up in July 2018, and some patients with incident syphilis between January 2000 and August 2016 may have been missed with our selection strategy.

CONCLUSION

This retrospective cohort study comparing neurological outcomes in 403 people living with HIV with incident syphilis according to referral to lumbar puncture for ANS investigation failed to find statistically significant differences in the rates of neurological symptoms or neurosyphilis after a median follow-up time of 6 years. However, we identified 10% of patients with ANS among individuals with incident syphilis who underwent immediate lumbar puncture. Our findings support the current guidelines, which suggest a less invasive approach regarding ANS investigation among people living with HIV with incident syphilis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the study participants for their contributions to the research. We also thank the current and past researchers and staff, especially the employees from Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids, for their continuous support for this research. Partial results were presented at the 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, and the authors acknowledge the organizations for granting Dr Henriques the International Scholarship award. This manuscript is not a result of a specific funded grant.


AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualized and designed by BLH and VAS; data curation: BLH, NNN and ALC; formal analysis: BLH and VAS; methodology: VAS and JEV; supervision: VAS and JEV; writing: BLH, VAS and JEV. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

ORCID


Barbara L. Henriques  <https://orcid.org/0000-0002-0297-1762>

André L. Cortez  <https://orcid.org/0000-0002-4748-6226>

Nathália N. Nunes  <https://orcid.org/0000-0001-7525-3238>

org/0000-0001-7525-3238

José E. Vidal  <https://orcid.org/0000-0001-7830-8716>

Vivian I. Avelino-Silva  <https://orcid.org/0000-0002-6660-3088>

org/0000-0002-6660-3088

REFERENCES

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis. 2020;Ano VI(1):44.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. 2021 Accessed Jul 15, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/tables/24.htm>
3. Solomon MM, Mayer KH. Evolution of the syphilis epidemic among men who have sex with men. *Sex Health*. 2015;12(2):96-102.
4. Public Health England. Syphilis epidemiology in London: Sustained high numbers of cases in men who have sex with men. 2016. Accessed August 22, 2021. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/547072/london_syphilis_report.pdf
5. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. *Ann Intern Med*. 1988;109(11):855.
6. Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, et al. Diagnostic issues of asymptomatic neurosyphilis in HIV-positive patients: A retrospective study. *Brain Sci*. 2019;9(10):1-9.
7. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001–2004. *Sex Transm Dis*. 2008;35(5):430-434.
8. Ministério da Saúde Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das. Ministério da Saúde. 2018. 410 p.
9. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(12):1581-1593.
10. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Rasmussen SA, et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Report Centers Dis Control Prev*. 2015;64(3):36-41.
11. Gonzalez H, Koralnik JJ, Neurosyphilis MCM. Neurosyphilis. *Seminars Neurol*. 2019;39(04):448-455.
12. Davis AP, Maxwell CL, Mendoza H, et al. Cognitive impairment in syphilis: Does treatment based on cerebrospinal fluid analysis improve outcome? *PLoS One*. 2021;16(7):1-12.
13. Falcone VH, Stout GW, Moore MB. Association of schools of public health evaluation of rapid plasma reagin (circle) card test evaluation of rapid plasma reagin (circle) card test. *Sage Publ Inc Assoc Sch Public Heal*. 2016;79(6):491-495.
14. Huber TW, Storms S, Young P, et al. Reactivity of microhemagglutination, fluorescent treponemal antibody absorption, Venereal Disease Research Laboratory, and rapid plasma reagin tests in primary syphilis. *J Clin Microbiol*. 1983;17(3):405-409.
15. Marra CM. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(6):1714-1728.
16. Seña AC, Wolff M, Behets F, et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):420-422.
17. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support.

18. Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5):e157-e168.
19. Cases ROF. *Persistence of Treponema Pallidum.* 2015;5-6.
20. Marra CM. Neurosyphilis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(6):435-440.
21. Tomkins A, Ahmad S, Cousins DE, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: An observational study. *Sex Transm Infect.* 2018;94(5):337-339.
22. Salamano R, Ballesté R, Perna A, et al. El examen del líquido céfalo raquídeo puede ser útil en el diagnóstico de neurosífilis en pacientes VIH + asintomáticos con sífilis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):15.
23. Firlag-Burkacka E, Swiecki P, Cielniak I, et al. High frequency of neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis. *HIV Med.* 2016;17:323-326.
24. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients with Syphilis and No Neurologic Symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):816-821.
25. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985–1992. *J Infect Dis.* 1998;177(4):931-940.
26. Polisel R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC, 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;35(5):425-429.
27. Lynn WA, Lightman S. Review Syphilis and HIV Syphilis and HIV : a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(July):456-466.

How to cite this article: Henriques BL, Cortez AL, Nunes NN, Vidal JE, Avelino-Silva VI. Clinical outcomes of HIV–syphilis coinfection among patients with no neurological symptoms: a retrospective cohort study. *HIV Med.* 2022;00:1–10. doi:[10.1111/hiv.13306](https://doi.org/10.1111/hiv.13306)

Lumbar puncture for neurosyphilis investigation in asymptomatic patients with HIV-syphilis coinfection: a cross-sectional study among infectious disease specialists

Bárbara Labella Henriques^I, José Ernesto Vidal^{II}, Cristiano Gamba^{III}, Vivian Iida Avelino-Silva^V

Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

^IMD, Doctoral Student, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

<https://orcid.org/0000-0002-0297-1762>

^{II}MD, PhD, Infectious Disease Specialist, Department of Neurology, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo (SP), Brazil; Infectious Disease Specialist, Department of Infectious Diseases, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

<https://orcid.org/0000-0001-7830-8716>

^{III}MD, Infectious Disease Specialist, Centro de Referência e Treinamento DST AIDS (CRT), São Paulo (SP), Brazil.

<https://orcid.org/0000-0002-1886-3395>

^VMD, PhD, Infectious Disease Specialist, Department of Infectious Disease, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

<https://orcid.org/0000-0002-6660-3088>

KEYWORDS (MeSH terms):

Neurosyphilis.
Syphilis.
Infectious disease medicine.
Cross-sectional studies.
HIV.

AUTHORS' KEYWORDS:

Cross-sectional survey.
Human immunodeficiency virus.
HIV-syphilis coinfection.
Lumbar puncture.

ABSTRACT

BACKGROUND: Syphilis is a major public health issue worldwide. In people living with human immunodeficiency virus (PLHIV), there are higher incidences of both syphilis and neurosyphilis. The criteria for referring PLHIV with syphilis for lumbar puncture is controversial, and the diagnosis of neurosyphilis is challenging.

OBJECTIVE: To describe the knowledge, attitudes, and practices of infectious disease specialists and residents in the context of care for asymptomatic HIV-syphilis coinfection using close-ended questions and case vignettes.

DESIGN AND SETTING: Cross-sectional study conducted in three public health institutions in São Paulo (SP), Brazil.

METHODS: In this cross-sectional study, we invited infectious disease specialists and residents at three academic healthcare institutions to answer a self-completion questionnaire available online or in paper form.

RESULTS: Of 98 participants, only 23.5% provided answers that were in line with the current Brazilian recommendation. Most participants believed that the criteria for lumbar puncture should be extended for people living with HIV with low CD4⁺ cell counts (52.0%); in addition, participants also believed that late latent syphilis (29.6%) and Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) titers $\geq 1:32$ (22.4%) should be conditions for lumbar puncture in PLHIV with no neurologic symptoms.

CONCLUSION: This study highlights heterogeneities in the clinical management of HIV-syphilis coinfection. Most infectious disease specialists still consider syphilis stage, VDRL titers and CD4⁺ cell counts as important parameters when deciding which patients need lumbar puncture for investigating neurosyphilis.

INTRODUCTION

Syphilis is a major public health problem with increasing occurrence in several countries. In Brazil, data from the Ministry of Health show a three-fold increase in syphilis detection between 2014 and 2018, with incidence rates escalating from 25.1 to 75.8 cases per 100,000 person-years.¹ Similar trends have also been reported in the United States, with a two-fold increase between 2014 and 2018,² and in Europe, with greater risk among men who have sex with men.³

The prevalence of syphilis among people living with human immunodeficiency virus (PLHIV) is higher than in the general population. Studies performed in Brazil suggest that the prevalence of syphilis ranges from 2.7 to 20.5% among PLHIV;⁴⁻⁶ similarly, syphilis coinfection has been reported in 1%-21% of PLHIV in North America and 2%-43% in Europe.⁷

Besides its local manifestations, *Treponema pallidum* has systemic effects, notably, in the central nervous system. Conclusive diagnostic investigation of neurosyphilis may be challenging in the context of HIV coinfection, since serological and chemocytological abnormalities of the cerebrospinal fluid (CSF) may occur in PLHIV even without neurosyphilis. Moreover, given the high incidence of re-exposure to syphilis, the interpretation of the serological response after treatment may be challenging in this population.⁸⁻¹⁰

One of the most debated topics in the management of syphilis is the need and timing of CSF examination in HIV-syphilis coinfecting patients with no neurologic symptoms. Guidelines and recommendations have been changing regarding this topic. Prior studies recommended a more aggressive approach with lumbar puncture based on CD4⁺ cell count, Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) titers¹¹⁻¹³ or syphilis stage.^{14,15} However, a less invasive approach suggests performing lumbar puncture based on criteria that are similar to those applied to HIV-uninfected individuals.^{16,17}

As guidelines have been evolving and may present inconsistent recommendations, the clinical practice regarding investigation of asymptomatic neurosyphilis in PLHIV remains heterogeneous. Cabana et al. argue that contradictory recommendations are an obstacle to effective adherence to guidelines.¹⁸ Other potential barriers include physicians' lack of familiarity, agreement, or motivation for specific guidelines, favoring the persistence of previous practices. External factors including the inability to reconcile patient preferences, lack of time, lack of resources and organizational constraints also play a role in heterogeneous practices.^{18,19}

Based on our routine observation, we hypothesized that some providers may tailor decisions regarding lumbar puncture based on barriers faced to perform the exam (i.e., long waiting time, lack of trained practitioners, lack of an appropriate procedure room) or difficulties to implement neurosyphilis treatment after the diagnosis (i.e., absence of hospital service and long waiting time for hospitalization).

Few studies have investigated the knowledge and attitudes of healthcare providers regarding the management of syphilis-HIV coinfection,²⁰⁻²⁴ and studies exploring attitudes on the investigation of asymptomatic neurosyphilis in PLHIV are even more scarce.²⁵

OBJECTIVE

Our aim was to describe the knowledge, attitudes, and practices of infectious disease specialists in the context of asymptomatic HIV-syphilis coinfection using close-ended questions and case vignettes. We also explored if attitudes and practices of providers who report difficulties for lumbar puncture procedure and/or neurosyphilis in-hospital treatment varied among participants.

METHODS

In this cross-sectional study, we invited infectious disease specialists and residents from three public and academic healthcare institutions in São Paulo, Brazil, to answer a self-completion questionnaire. The institutions were selected based on the anticipated number of potential participants. Responses could be collected either in person (paper form) or online via a form sent to an institutional mailing list or through WhatsApp. The electronic form option was added due to the restrictions imposed by the coronavirus disease pandemic.

The questionnaire included demographic information, case vignettes of PLHIV with syphilis coinfection and no neurologic symptoms, and questions addressing knowledge about the clinical management of neurosyphilis in patients with HIV/syphilis coinfections based on the Ministry of Health recommendations in Brazil. We also investigated participants' perceptions on barriers to refer patients to lumbar puncture or to neurosyphilis in-hospital treatment to explore if these aspects had any impact on questionnaire responses.

Demographics, training, and practice characteristics were collected in the first section of the questionnaire. Ten case vignettes with hypothetical situations addressing neurosyphilis investigation with lumbar punctures and interpretation of CSF laboratory reports were presented in the second part of the questionnaire. The final section explored the knowledge about the indications for lumbar puncture for neurosyphilis investigation in PLHIV according to recommendations in Brazil; criteria for lumbar puncture according to the participant's own opinion; and interpretation of CSF results.

Barriers for lumbar punctures and in-hospital neurosyphilis treatment were explored using ordinal close-ended responses. Participants were asked about the level of difficulty for a lumbar puncture in routine practice (not at all difficult; somewhat difficult; very difficult; cannot inform); and the level of difficulty in hospitalizing a patient with neurosyphilis for intravenous treatment with crystalline penicillin (not at all difficult; somewhat difficult; very difficult; cannot inform). To explore if participants' perceptions on barriers to refer patients to lumbar puncture or to in-hospital treatment had any impact on questionnaire responses, we categorized study participants as: (i) Group 1: participants reporting no difficulties for lumbar puncture or patient hospitalization; and (ii) Group 2: participants reporting at least some difficulties for lumbar puncture and/or those who perceived patient hospitalization as very difficult.

The characteristics of the study participants were presented using frequencies and percentages for categorical variables and medians and interquartile ranges (IQR) for numeric variables. Comparisons between individual participants' answers to case vignettes were performed using chi-squared tests or Fisher's exact tests, as appropriate. Two-tailed $P < 0.05$ were considered statistically significant for all the comparisons.

The data were inserted into the REDCap platform and analyzed using Stata 15.1 (StataCorp; StataCorp LP, College Station, Texas). Written informed consent was obtained from all participants, and no identifiable information was collected during the study.

Ethical aspects

The study was approved by the Ethics Committee at the coordinating institution (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, CAAE: 19926919.1.0000.0068, July 20, 2020) and by the ethics committees at the collaborating institutions (Comitê de Ética, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, CAAE: 19926919.1.3001.0061, July 22, 2020 and Comitê de Ética em Pesquisa, Centro de Referência DST/AIDS, CAAE: 19926919.1.3003.5375, September 10, 2020). All participants provided written or electronic informed consent. All individual identifiable information was maintained in secured cabinets and electronic files.

RESULTS

Participant characteristics

Between December 2019 and September 2020, 98 infectious disease specialists or residents responded to the survey. The demographics, training, and practice characteristics are described in **Table 1**. Ages ranged from 25 to 68 years (median 35.5 years old). Most participants (65.3%) were female, most (72.4%) had completed the Infectious Disease Residency Program, and 43 (43.9%) had a postgraduate degree. The vast majority (92.9%) reported providing medical care to PLHIV. Regarding professional activities, 76 participants (77.6%) declared working in a public hospital, 48 (49.0%) in a private hospital, 15 (15.3%) in a research project, 9 (9.2%) in intensive care units, and 8 (8.2%) in-hospital infection control programs (**Table 1**).

Regarding barriers for lumbar puncture and hospitalization, 27 (27.5%) of the study participants declared the perception that access to lumbar punctures is somewhat difficult, and 3 (3.1%) perceived access to lumbar punctures as very difficult; 56 (57.6%) perceived access to in-hospital treatment as somewhat difficult, while 14 (14.7%) declared that patient hospitalization for neurosyphilis treatment was very difficult. Group 2 included 37 participants who considered access to lumbar puncture somewhat difficult or very difficult and/or hospitalization very difficult.

Comparisons of the demographics, training, and practice characteristics according to group categorization are presented in **Table 1**.

Responses to case vignettes

In the second section of the questionnaire, case vignettes with hypothetical situations addressing neurosyphilis investigation with lumbar punctures and interpretation of CSF laboratory reports were presented to participants, as described in **Tables 2** and **3**.

The first two vignettes described a PLHIV with early latent-stage syphilis and a VDRL titer of 1:128. When the CD4⁺ cell count was above 350 cells/mm³, 21.3% of respondents referred the patient for lumbar puncture; this percentage rose to 65.3% when the CD4⁺ cell count was below 350 cells/mm³.

The third vignette described a patient with early latent syphilis with a CD4⁺ cell count above 350 cell/mm³ and a VDRL titer of 1:128 with a four-fold (two dilution) decrease in the titer within 12 months after adequate treatment. According to 67.7% of the respondents, this patient should be referred for lumbar puncture.

The fourth and fifth vignettes presented a patient recently diagnosed with HIV infection, with latent syphilis of unknown duration. When the vignette described a patient with a CD4⁺ cell count of 110 cells/mm³ and a VDRL titer of 1:4, 51.6% of participants referred the patient for lumbar puncture. When the case presented a patient with a CD4⁺ cell count above 350 cells/mm³ and VDRL titer of 1:32, the 40.8% of respondents referred the patient to lumbar puncture. We found no statistically significant differences between Groups 1 and 2 in the answers to case vignettes 1-5 (**Table 2**).

In the five vignettes addressing the interpretation of CSF laboratory reports, we presented hypothetical patients with different CD4⁺ cell counts and chemocytological findings in CSF. For all situations, the treponemal serological test was reactive, while VDRL

Table 1. Demographics, training, and practice characteristics of study participants, overall and according to group category

Characteristics	All participants n = 98	Group 1** n = 61	Group 2*** n = 37	P value
Median age (IQR)	34.5 (30-44)	36.0 (31-48)	33.0 (30-41)	0.138
Female sex (%)	64 (65.3)	43 (70.5)	21 (56.8)	0.193
Time since graduation from medical school [†]				
< 5 years	18 (18.4)	12 (19.7)	6 (16.2)	
5-10 years	31 (31.6)	15 (25.6)	14 (37.8)	
11-20 years	22 (22.4)	13 (21.3)	9 (24.3)	0.477
20-30 years	18 (18.4)	12 (19.7)	6 (16.2)	
> 30 years	10 (10.2)	9 (14.7)	1 (2.7)	
Infectious disease residency completed (%)	71 (72.4)	45 (73.7)	26 (70.3)	0.816
Master's/PhD ongoing or completed (%)	43 (43.9)	28 (45.9)	15 (40.5)	0.677
Provides medical care for PLHIV (%)	91 (92.9)	56 (91.8)	35 (94.6)	0.707
Professional activity (%)				
Public hospital	76 (77.6)	48 (78.7)	28 (75.7)	0.805
Private hospital	48 (49.0)	29 (47.5)	19 (51.3)	0.835
Clinical research	15 (15.3)	6 (9.8)	9 (24.3)	0.081
Intensive care unit	9 (9.2)	5 (8.2)	4 (10.8)	0.726
Hospital infection control program	8 (8.2)	4 (6.6)	4 (10.8)	0.471

[†]Missing for one participant; IQR, Interquartile range; **Group 1: Participants reporting no difficulties for lumbar puncture or patient hospitalization; ***Group 2: Participants reporting at least some difficulties for lumbar puncture and/or those who perceived patient hospitalization as very difficult.

Table 2. Attitudes in case vignettes regarding neurosyphilis investigation with lumbar puncture among patients with HIV-syphilis coinfection with no neurologic symptoms

Case 1: PLHIV diagnosed five years ago, under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 510 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128 (FTA-Abs was negative in the previous test)¹				
	Total n = 78	Group 1** n = 48	Group 2*** n = 30	P value
Expectant management and repeat VDRL in 3-6 months (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.638
Treat with Penicillin G Benzathine and repeat VDRL in 3-6 months (%) ⁴	60 (85.3)	35 (72.9)	25 (83.3)	
Refer to LP for neurosyphilis investigation (%)	17 (21.3)	12 (25.0)	5 (16.6)	
Another option (%)	1 (1.3)	1 (2.0)	0 (0)	
Case 2: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 110 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128 (FTA-Abs was negative in the previous test)				
	Total n = 98	Group 1 n = 61	Group 2 n = 37	P value
Expectant management and repeat VDRL in 3-6 months (%)	1 (1.1)	1 (1.6)	0 (0)	0.485
Treat with Penicillin G Benzathine and repeat VDRL in 3-6 months (%) ⁴	33 (33.7)	18 (29.6)	15 (40.6)	
Refer to LP for neurosyphilis investigation (%)	64 (65.3)	42 (68.9)	22 (59.4)	
Another option (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Case 3: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 510 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128 (FTA-Abs was negative in the previous test). 12 months after treatment with Penicillin G Benzathine persists with VDRL = 1/32. Reports no reexposure²				
	Total n = 96	Group 1 n = 59	Group 2 n = 37	P value
Expectant management and repeat VDRL in 3-6 months (%)	28 (29.2)	16 (27.1)	12 (32.4)	0.221
Treat with Penicillin G Benzathine and repeat VDRL in 3-6 months (%)	2 (2.1)	0 (0)	2 (5.4)	
Refer to LP for neurosyphilis investigation (%) ⁴	65 (67.7)	42 (71.2)	23 (62.2)	
Another option (%)	1 (1.0)	1 (1.7)	0 (0)	
Case 4: PLHIV diagnosed recently without HAART, CD4⁺ cell count = 110 cells/mm³ and viral load 112.900. FTA-Abs reagent and VDRL 1:4. Reports no previous treatment for syphilis³				
	Total n = 97	Group 1 n = 61	Group 2 n = 36	P value
Expectant management and repeat VDRL in 3-6 months (%)	3 (3.1)	2 (3.3)	1 (2.8)	0.866
Treat with Penicillin G Benzathine and repeat VDRL in 3-6 months (%) ⁴	43 (44.3)	25 (41.0)	18 (50.0)	
Refer to LP for neurosyphilis investigation (%)	50 (51.6)	33 (54.1)	17 (47.2)	
Another option (%)	1 (1.0)	1 (1.6)	0 (0)	
Case 5: PLHIV diagnosed recently without HAART, CD4⁺ cell count = 430 cells/mm³ and viral load 112.900. FTA-Abs reagent and VDRL 1:32. Reports no previous treatment for syphilis³				
	Total n = 97	Group 1 n = 61	Group 2 n = 36	P value
Expectant management and repeat VDRL in 3-6 months (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2.8)	0.104
Treat with Penicillin G Benzathine and repeat VDRL in 3-6 months (%) ⁴	54 (55)	30 (49.2)	24 (66.7)	
Refer to LP for neurosyphilis investigation (%)	40 (40.8)	29 (47.5)	11 (30.6)	
Another option (%)	2 (2)	2 (3.3)	0 (0)	

¹Missing for 20 participants (20.4%); ²missing for two participants (2.1%); ³missing for one participant (1.0%); ⁴Brazilian Guideline-recommended management; HAART, highly active antiretroviral treatment. PLHIV = people living with human immunodeficiency virus; HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy; FTA-Abs = fluorescent treponemal antibody absorption; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; LP = lumbar puncture.

Group 1: Participants reporting no difficulties for lumbar puncture or patient hospitalization; *Group 2: Participants reporting at least some difficulties for lumbar puncture and/or those who perceived patient hospitalization as very difficult.

Table 3. Attitudes in case vignettes regarding treatment of syphilis in patients with HIV-syphilis coinfection with no neurologic symptoms after lumbar puncture

Case 1: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 510 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128. CSF: VDRL non-reagent, FTA-Abs reagent, 25 cells/mm³, protein 40 mg/dl¹				
	Total n = 95	Group 1** n = 59	Group 2*** n = 36	P value
Neurosyphilis treatment: Intravenous Penicillin G/Ceftriaxone (%)	72 (75.8)	41 (69.5)	31 (86.1)	0.161
Syphilis treatment: Penicillin G Benzathine (%)	22 (23.3)	17 (28.8)	5 (13.9)	
Another option (%)	1 (1.1)	1 (1.7)	0 (0)	
Case 2: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 110 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128. CSF: VDRL non-reagent, FTA-Abs reagent, 25 cells/mm³, protein 40mg/dl¹				
	Total n = 95	Group 1 n = 59	Group 2 n = 36	P value
Neurosyphilis treatment: Intravenous Penicillin G/Ceftriaxone (%)	84 (88.4)	50 (84.7)	34 (94.4)	0.378
Syphilis treatment: Penicillin G Benzathine (%)	10 (10.5)	8 (13.6)	2 (5.6)	
Another option (%)	1 (1.1)	1 (1.7)	0 (0)	
Case 3: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 510 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128. CSF: VDRL non-reagent, FTA-Abs reagent, 8 cells/mm³, protein 55 mg/dl²				
	Total n = 97	Group 1 n = 60	Group 2 n = 37	P value
Neurosyphilis treatment: Intravenous Penicillin G/Ceftriaxone (%)	56 (57.7)	33 (55.0)	23 (62.2)	0.384
Syphilis treatment: Penicillin G Benzathine (%)	37 (38.1)	23 (38.3)	14 (37.8)	
Another option (%)	4 (4.1)	4 (6.7)	0 (0)	
Case 4: PLHIV diagnosed five years ago under regular use of HAART, CD4⁺ cell count = 110 cells/mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128. CSF: VDRL non-reagent, FTA-Abs reagent, 8 cells/mm³, protein 55 mg/dl¹				
	Total n = 95	Group 1 n = 59	Group 2 n = 36	P value
Neurosyphilis treatment: Intravenous Penicillin G/Ceftriaxone (%)	72 (75.8)	45 (76.3)	27 (75.0)	0.659
Syphilis treatment: Penicillin G Benzathine (%)	21 (22.1)	12 (20.3)	9 (25.0)	
Another option (%)	2 (2.1)	2 (3.4)	0 (0)	
Case 5: PLHIV diagnosed recently not under HAART, CD4⁺ cell count = 510 cells / mm³ and undetectable viral load. FTA-Abs reagent and VDRL 1:128. CSF: VDRL non-reagent, FTA-Abs reagent, 22 cells/mm³, protein 55 mg/dl³				
	Total n = 96	Group 1 n = 60	Group 2 n = 36	P value
Neurosyphilis treatment: Intravenous Penicillin G/Ceftriaxone (%)	88 (91.7)	54 (91.5)	34 (94.4)	0.706
Syphilis treatment: Penicillin G Benzathine (%)	8 (8.3)	6 (10.2)	2 (5.6)	
Another option (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

¹Missing/do not know for three participants (3.1%); ²missing/do not know for one participant (1.0%); ³missing/do not know for two participants (2.0%); HAART, highly active antiretroviral treatment. PLHIV = people living with human immunodeficiency virus; HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy; FTA-Abs = fluorescent treponemal antibody absorption; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; CSF = cerebrospinal fluid.

Group 1: Participants reporting no difficulties for lumbar puncture or patient hospitalization; *Group 2: Participants reporting at least some difficulties for lumbar puncture and/or those who perceived patient hospitalization as very difficult.

was non-reactive in CSF. Current Ministry of Health recommendations in Brazil do not define specific criteria for neurosyphilis treatment in PLHIV with a non-reactive VDRL in CSF, but underline pleocytosis as a common finding.¹⁷

The first two vignettes in this section presented PLHIVs with syphilis, VDRL titer of 1:128, elevated cell count in CSF and normal protein levels. For the case vignette with a CD4⁺ cell count above 350 cells/mm³, 75.8% of respondents indicated neurosyphilis treatment; when CD4⁺ cell count was below 350 cells/mm³, this percentage was 88.4%.

The third and fourth case vignettes presented a similar patient profile as previous cases with normal CSF cell counts and high protein levels; neurosyphilis treatment was indicated by 57.7% and 75.8% of the respondents for the vignettes with higher and lower CD4⁺ cell counts, respectively. The last case vignette addressed a PLHIV not on antiretroviral treatment with syphilis coinfection, who had elevated cell and protein counts in CSF. For this hypothetical patient, 91.7% of the respondents indicated neurosyphilis treatment, with similar percentages in Groups 1 and 2 (Table 3). Again, we found no statistically significant differences between Groups 1 and 2 in responses to case vignettes in this section.

Knowledge and attitudes regarding lumbar puncture criteria and syphilis clinical management

The 2018 Ministry of Health recommendations in Brazil suggest the use of lumbar puncture for neurosyphilis investigation in PLHIV with syphilis coinfection in the following situations: presence of neurological or ophthalmic symptoms, evidence of active tertiary syphilis, and after antibiotic treatment failure, independently of presumed sexual re-exposure.¹⁷ Only 23.5% (95% confidence interval, CI 14.9-32%) of the study participants provided correct answers according to the current recommendations. We found no statistically significant differences between participants who completed or were still in-course for infectious disease residency (21.3% versus 29.6%; $P = 0.427$) and physicians responding in paper or online forms (22.7% versus 26.1%; $P = 0.781$). The vast majority of professionals agree that PLHIV who present with syphilis treatment failure should be investigated for neurosyphilis, according to the current recommendations in Brazil.¹⁷ However, many respondents mistakenly indicated that CD4⁺ cell count, VDRL titers, and syphilis stage were part of the current guidelines criteria for lumbar puncture in this population (Table 4).

Among the 23 participants with correct answers according to the current recommendations for asymptomatic neurosyphilis investigation in PLHIV, 5 (21.7%) expressed the opinion that indications for lumbar puncture should be more comprehensive, distributed as follows:

- Individuals with late/unknown duration latent syphilis, $n = 1$
- Individuals with CD4⁺ cell count ≤ 350 mm³, $n = 5$
- Individuals with VDRL titer $\geq 1:32$, $n = 2$

Participants' perceptions about lumbar puncture criteria and syphilis clinical management

Participants' opinions on criteria for referring asymptomatic PLHIV to lumbar puncture show that most believe lumbar puncture should be performed more often than currently recommended; 52.0% believe that CD4⁺ ≤ 350 cells/mm³ should be a criterion for lumbar puncture; 29.6% believe that patients with late latent/unknown duration stage should be referred to lumbar puncture, and 22.4% that VDRL $\geq 1:32$ should be considered for lumbar puncture.

Concerning CSF interpretation for neurosyphilis diagnosis, 88.8% consider that a reactive VDRL in CSF, regardless of cell or protein content, is a sufficient criterion. For CSF results showing a non-reactive VDRL and a reactive FTA-Abs (Fluorescent treponemal antibody absorption), most participants consider elevated CSF cell count (59.2%) and elevated protein count (50.0%) as criteria for neurosyphilis diagnosis.

Regarding treatment, all respondents considered penicillin crystalline as an adequate option. Ceftriaxone was also reported as an adequate treatment option by 43.9% (95% CI 34.2-54.0%). We did not explore whether the responders considered ceftriaxone a reliable first-line treatment.

DISCUSSION

The results of this cross-sectional study highlight heterogeneities in the knowledge and practices of 98 infectious disease specialists and infectious disease residents from São Paulo, Brazil, regarding the clinical management of neurosyphilis investigation in asymptomatic PLHIV. Most participants believe that the criteria for lumbar puncture should be extended; almost 60% believe that low CD4⁺ cell counts should be an indication, and around a third favor late latent syphilis as a criterion to proceed with lumbar puncture even in asymptomatic patients. It is interesting to note that only 23.5% provided answers in accordance with the Guideline recommendations in Brazil, Ministry of Health. This percentage did not significantly differ among those in the residency program and graduated infectious disease specialists.

Our survey pooled infectious disease consultants from three reference centers in São Paulo. In our sample population, 44% had postgraduate degrees, and more than 90% reported providing medical care to PLHIV. This sample is not representative of all clinicians taking care of patients with HIV/syphilis coinfection in Brazil. Respondents may be better updated with current guidelines and interested in the topic. In our survey, less than a quarter of the respondents provided correct answers for lumbar puncture indications in PLHIV with syphilis. Thus, it is reasonable to assume that this percentage would be even lower among non-infectious disease clinicians or among medical practitioners in rural areas.

Table 4. Responses to questions on management of syphilis in PLHIV with no neurologic symptoms

According to current national recommendations, which asymptomatic individuals with syphilis-HIV coinfection should be referred for lumbar puncture for neurosyphilis investigation?		
	n (%)	95% CI
All patients (%)	10 (10.2)	4.1-16.3
Patients with late/indeterminate latent syphilis (%)	26 (26.5)	17.6-35.4
Patients with reduction of VDRL < 2 dilutions 3 months after adequate treatment, or < 4 dilutions 6 months after adequate treatment (%)	78 (79.6)	71.5-87.7
Patients with CD4 ⁺ cell count \leq 350 mm ³ (%)	55 (56.1)	46.1-66.1
Patients with VDRL titers \geq 1:16 (%)	7 (7.1)	2.0-12.3
Patients with VDRL titers \geq 1:32 (%)	24 (24.5)	15.8-33.2
In your opinion, which asymptomatic individuals with syphilis-HIV coinfection should be referred for CSF puncture for neurosyphilis investigation?		
	n (%)	95% CI
All patients (%)	10 (10.2)	4.1-16.3
Patients with late/indeterminate latent syphilis (%)	29 (29.6)	20.4-38.8
Patients with reduction of VDRL < 2 dilutions 12 months after adequate treatment (%)	82 (83.7)	76.2-91.2
Individuals with CD4 ⁺ cell count \leq 350mm ³ (%)	51 (52.0)	42.0-62.1
Individuals with VDRL \geq 1:16 (%)	10 (10.2)	4.1-16.3
Individuals with VDRL \geq 1:32 (%)	22 (22.4)	14.0-30.8
Which diagnostic criteria you consider for neurosyphilis in asymptomatic PLHIV?		
	n (%)	95% CI
VDRL reagent in CSF, regardless of CSF cell/protein count (%)	87 (88.8)	82.4-95.1
Elevated CSF cell count with reagent FTA-Abs (%)	58 (59.2)	49.3-69.0
Elevated CSF cell count with reagent or non-reagent FTA-Abs (%)	36 (36.7)	27.7-46.4
Elevated CSF protein count with reagent FTA-Abs (%)	49 (50.0)	39.9-60.0
Elevated CSF protein count with reagent or non-reagent FTA-Abs (%)	37 (37.8)	28.0-47.5

PLHIV = people living with human immunodeficiency virus; HIV = human immunodeficiency virus; CI = confidence interval; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; CSF = cerebrospinal fluid; FTA-Abs = fluorescent treponemal antibody absorption.

Cabana et al. described a lack of familiarity as a reason for not following a guideline for up to 89% of physicians.¹⁸ We believe that heterogeneities and recent modifications regarding recommendations for lumbar puncture among PLHIV across local and international guidelines are also likely to contribute to this low percentage of correct answers. Adherence to guideline recommendations could also be influenced by environmental-related barriers.^{18,27} We hypothesized that physicians' perceived barriers to refer patients to lumbar puncture or to in-hospital treatment could influence questionnaire responses. Almost 40% of study participants considered access to lumbar puncture somewhat difficult or very difficult and/or hospitalization very difficult. However, we failed to find statistically significant differences in the responses to case vignettes, knowledge, and attitudes when comparing Groups 1 and 2. It is plausible to assume that significant differences could emerge among infectious disease specialists in non-referent health services, where barriers for lumbar puncture and hospitalization are higher.

There are controversies about the management of PLHIV with syphilis coinfection and no neurologic symptoms. Regarding lumbar puncture indications, some recommendations consider similar lumbar puncture criteria as those used for HIV-uninfected individuals. In Brazil, the recommendations for the management of HIV (PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2018), the management of sexually transmitted diseases (PCDT para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020), and The Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV from the Centers for Disease Control and Prevention all recommend lumbar puncture for neurosyphilis investigation in PLHIV when there are neurologic symptoms, tertiary syphilis, or treatment failure. All three guideline recommendations disregard VDRL titers or CD4⁺ cell counts as criteria for neurosyphilis investigation with lumbar puncture.^{16,17,28} The 2020 European guideline on the management of syphilis highlights that robust evidence is lacking, but reiterates that some experts recommend CSF assessment in asymptomatic

PLHIV with late syphilis and CD4⁺ cells $\leq 350/\text{mm}^3$ and/or a serum VDRL/RPR titer $> 1:32$.²⁹ The 2020 German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis consider CD4⁺ cell counts, HIV treatment status, and VDRL titers in the decision for lumbar puncture among PLHIV with no neurologic symptoms.³⁰

The incidence of neurosyphilis is demonstrably higher among PLHIV compared to that in the general population.^{31,32} Additionally, higher VDRL titers and lower CD4⁺ cell counts have been associated with the development of neurosyphilis in this population.³³ In a study published in 2009, Ghanem et al. showed that using VDRL titers and CD4⁺ cell counts as criteria for lumbar puncture was associated with very high sensitivity, 100% [95% CI, 70%–100%]; however, it would have demanded the investigation with lumbar puncture for 88% of patients,³⁴ representing a considerable burden to the health system. Moreover, a more frequent indication for lumbar puncture in PLHIV with syphilis coinfection with no neurologic symptoms may also encounter low acceptability by patients.

The effectiveness in implementing recommendations varies considerably, with continuous debate regarding the adequate management of HIV-syphilis coinfection and great heterogeneity among physicians. This survey reflects the dilemma in clinical practice; more than 50% of study participants believe that CD4⁺ cell counts below 350 cells/mm³ should still be a criterion for lumbar puncture; almost 30% would indicate lumbar puncture for patients with latent syphilis of unknown duration; and approximately 20% would refer PLHIV for lumbar puncture when VDRL titers are $\geq 1:32$.

Besides the controversy on lumbar puncture indication, the interpretation of CSF laboratory reports is another point of debate, as there is no gold standard for neurosyphilis diagnosis. The Ministry of Health recommendations in Brazil to refer a patient for neurosyphilis treatment do not define specific thresholds for cell or protein levels in CSF when VDRL is negative. A positive VDRL in CSF in the absence of blood contamination is highly specific but lacks diagnostic sensitivity.³⁵ For PLHIV, elevated CSF cell and protein levels can occur because of HIV infection, especially when CD4⁺ cell counts are higher. Some authors suggest interpretation based on CSF cell count along with CSF treponemal test results with different cutoffs, depending on the patient's immune status.³⁶ The CSF protein level is neither specific nor sensitive,³⁷ but it is nevertheless considered for defining neurosyphilis in many published papers^{33,34,38} since higher levels can be associated with neurosyphilis with cutoffs that vary from 45 to 50 mg/dL.¹³ In our study, elevated cell and protein levels were considered as criteria for neurosyphilis by 59% and 50% of participants, respectively, when CSF VDRL was negative and CSF treponemal was positive.

Neurosyphilis treatment was addressed in one multicenter clinical trial including 36 PLHIV with syphilis coinfection. The authors randomized participants to receive either ceftriaxone 2 g/day or Penicillin G 24 million units/day for 10 days. Only 30 patients were

included in the final analysis and the study failed to find differences between groups in the proportions of subjects with improvements in CSF cell count or protein levels.³⁹ Due to scarcity of data and study limitations, the evidence is insufficient to allow the adoption of ceftriaxone as a first-line treatment for neurosyphilis.⁴⁰ In our survey, all respondents accepted penicillin G as the antibiotic of choice and only 44% indicated ceftriaxone as a reliable option.

Our study had some limitations. Only 32.7% of all eligible infectious disease clinicians working in the participating sites responded to the questionnaire, which might have resulted in selection bias. The study instrument, a self-completion survey with close-ended questions, may have facilitated participants to provide the correct answers by chance. For the online questionnaire, professionals may have consulted guidelines and other technical manuals, leading to answers that do not necessarily reflect their attitudes and knowledge. Finally, we were limited by a small sample, which included participants from referral centers in the largest city of Brazil. The inclusion of participants from other regions could have highlighted wider gaps in knowledge and potentially identified a significant impact of barriers to refer patients to lumbar puncture or to in-hospital treatment on attitudes toward lumbar puncture.

CONCLUSIONS

This study highlights heterogeneities in the clinical management of patients with HIV-syphilis coinfection and no neurologic symptoms, despite the existence of national guidelines. Further, our results suggest that non-adherence with guideline recommendations may result from both a lack of agreement and lack of awareness. Most infectious disease specialists consider syphilis stage, VDRL titers, and CD4⁺ cell counts as important parameters when deciding which patients need a lumbar puncture for the investigation of neurosyphilis. We failed to find statistically significant differences in attitudes and practices comparing participants who reported barriers for referring patients for lumbar puncture and/or hospitalization with participants who perceived no such difficulties. Prospective studies with long-term follow-up of clinical outcomes after several lumbar puncture criteria are needed among PLHIV with syphilis.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis; 2019. Available from: <http://www.waids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>. Accessed in 2022 (Mar 31).
2. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Surveillance; 2018. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/std/stats18/STDsurveillance2018-full-report.pdf>. Accessed in 2022 (Mar 31).
3. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol*

- Infect. 2019;147:e143. PMID: 30869043; <https://doi.org/10.1017/S0950268819000281>.
4. Signorini DJ, Monteiro MC, de Sá CA, et al. Prevalência da co-infecção HIV-sífilis em um hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro no ano de 2005 [Prevalence of HIV-syphilis coinfection in a university hospital in the city of Rio de Janeiro in 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(3):282-5. PMID: 17653461; <https://doi.org/10.1590/s0037-86822007000300006>.
 5. Adof R, Bercht F, Aronis ML, et al. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. *AIDS Care*. 2012;24(2):252-8. PMID: 21780954; <https://doi.org/10.1080/09540121.2011.597706>.
 6. Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA, et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21(4):256-62. PMID: 15943567; <https://doi.org/10.1089/aid.2005.21.256>.
 7. Kallchman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183-90. PMID: 21330572; <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047514>.
 8. Lawrence D, Cresswell F, Whetham J, Fisher M. Syphilis treatment in the presence of HIV: the debate goes on. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):44-52. PMID: 25539410; <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000132>.
 9. Jain J, Santos GM, Scheer S, et al. Rates and Correlates of Syphilis Reinfection in Men Who Have Sex with Men. *LGBT Heal*. 2017;4(3):232-6. PMID: 27991843; <https://doi.org/10.1089/lgbt.2016.0095>.
 10. Luo Z, Zhu L, Ding Y, et al. Factors associated with syphilis treatment failure and reinfection: a longitudinal cohort study in Shenzhen, China. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):620. PMID: 28903736; <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2715-z>.
 11. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004;189(3):369-76. PMID: 14745693; <https://doi.org/10.1086/381227>.
 12. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis*. 2007;34(3):141-4. PMID: 16865051; <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5>.
 13. Polisel R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC, 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;35(5):425-9. PMID: 18446082; <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181623853>.
 14. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1222-8. PMID: 17407043; <https://doi.org/10.1086/513427>.
 15. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Supp 3:S130-46. PMID: 17342666; <https://doi.org/10.1086/511426>.
 16. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4. PMID: 19357635.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Accessed in 2022 (Apr 1).
 18. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65. PMID: 10535437; <https://doi.org/10.1001/jama.282.15>.
 19. Cabana MD, Rand CS, Becher OJ, Rubin HR. Reasons for pediatrician nonadherence to asthma guidelines. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1057-62. PMID: 11529809; <https://doi.org/10.1001/archpedi.155.9.1057>.
 20. Khandwalla HE, Luby S, Rahman S. Knowledge, attitudes, and practices regarding sexually transmitted infections among general practitioners and medical specialists in Karachi, Pakistan. *Sex Transm Infect*. 2000;76(5):383-5. PMID: 11141857; <https://doi.org/10.1136/sti.76.5.383>.
 21. Domingues RM, Lauria Lde M, Saraceni V, Leal Mdo C. Manejo da sífilis na gestação: conhecimentos, práticas e atitudes dos profissionais pré-natalistas da rede SUS do município do Rio de Janeiro [Treatment of syphilis during pregnancy: knowledge, practices and attitudes of health care professionals involved in antenatal care of the Unified Health System (SUS) in Rio de Janeiro City]. *Cien Saude Colet*. 2013;18(5):1341-51. PMID: 23670462.
 22. Rodrigues DC, Domingues RMSM. Management of syphilis in pregnancy: knowledge and practices of health care providers and barriers to the control of disease in Teresina, Brazil. *Int J Health Plann Manage*. 2018;33(2):329-44. PMID: 28983958; <https://doi.org/10.1002/hpm.2463>.
 23. St Lawrence JS, Montañó DE, Kasprzyk D, et al. STD screening, testing, case reporting, and clinical and partner notification practices: a national survey of US physicians. *Am J Public Health*. 2002;92(11):1784-8. PMID: 12406809; <https://doi.org/10.2105/ajph.92.11.1784>.
 24. Chan RK, Tan HH, Chio MT, et al. Sexually transmissible infection management practices among primary care physicians in Singapore. *Sex Health*. 2008;5(3):265-71. PMID: 18771642; <https://doi.org/10.1071/sh07079>.
 25. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts.

- Clin Infect Dis. 2009;49(10):1526-9. PMID: 19845476; <https://doi.org/10.1086/644737>.
26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research Electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81. PMID: 18929686; <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>.
 27. Koseoff J, Kanouse DE, Rogers WH, et al. Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on Physician Practice. *JAMA.* 1987;258(19):2708-13. PMID: 3499522.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>. Accessed in 2022 (Apr 1).
 29. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):574-88. PMID: 33094521; <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>.
 30. Klein M, Angstwurm K, Esser S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Neurol Res Pract.* 2020;2:33. PMID: 33225223; <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00081-1>.
 31. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1987;316(25):1569-72. PMID: 3587290; <https://doi.org/10.1056/NEJM19870618316250>.
 32. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, et al. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis.* 1998;177(4):931-40. PMID: 9534965; <https://doi.org/10.1086/515245>.
 33. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22(10):1145-51. PMID: 18525260; <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830184df>.
 34. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):816-21. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1491. PMID: 19187028; <https://doi.org/10.1086/597096>.
 35. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. *Clin Infect Dis.* 2020;71(Suppl 1):S21-S42. PMID: 32578862; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa306>.
 36. Marra CM. Neurosyphilis. *Continn (Minneapolis Minn).* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1714-28. PMID: 26633785; <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000250>.
 37. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis.* 2018;45(3):147-151. PMID: 29420441; <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000723>.
 38. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004;189(3):369-76. PMID: 14745693; <https://doi.org/10.1086/381227>.
 39. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):540-4. PMID: 10722441; <https://doi.org/10.1086/313725>.
 40. Buitrago-García D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD011399. PMID: 31132142; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011399.pub2>.

Authors' contributions: Henriques BL conceptualized and designed the study (equal), was involved in data collection (leading), writing the original draft (equal) and data interpretation, and critically reviewed the manuscript and approved the final version (equal); Vidal JE: conceptualized and designed the study (supportive), was involved in data collection (supportive), writing the original draft (supportive) and data interpretation (supportive), and critically reviewed the manuscript and approved the final version (equal); Gamba C conceptualized and designed the study (supportive), was involved in data collection (supportive), writing the original draft (supportive) and data interpretation (supportive), and critically reviewed the manuscript and approved the final version (supportive); and Avelino-Silva VI conceptualized and designed the study (leading), was involved in data collection (leading), writing the original draft (equal) and data interpretation and critically reviewed the manuscript (leading) and approved the final version (equal)

Sources of funding: None

Conflict of interest: None

Date of first submission: September 2, 2021

Last received: January 24, 2022

Accepted: March 3, 2022

Address for correspondence:

Barbara Labella Henriques
Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias — 4º andar
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255
Cerqueira César — São Paulo (SP)
CEP 05403-000
Tel. (+55 11) 3061-7018
E-mail: labella.bh@gmail.com



Apêndice 3 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, FMUSP Estudo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COLETA DE LCR PARA INVESTIGAÇÃO DE NEUROSSÍFILIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV-AIDS: APLICAÇÃO DE CRITÉRIOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM INDIVÍDUOS COM SÍFILIS PRECOCE PARA INDICAÇÃO DO EXAME E PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES SEGUNDO CRITÉRIOS UTILIZADOS

Pesquisador: Vivian Helena lida Avelino da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96920518.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.875.998

Apresentação do Projeto:

o pesquisador apresenta e justifica seu projeto baseado na vivencia da rotina clínica que predizem o risco de evolução com sintomas neurológicos em pacientes coinfectados e um dos mais amplamente utilizados é o critério estabelecido por Marra.

Porém explica que em situações de vida real, devido à questões logísticas e clínicas, muitos pacientes que preenchem os critérios para coleta não são

submetidos ao procedimento e na ausência de sintomas neurológicos, realizam o tratamento com penicilina benzatina. Dessa forma o pesquisador pretende verificar como esses pacientes evoluem do ponto de vista neurológico em relação àqueles que coletaram o LCR em tempo hábil, por meio da análise de prontuários.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a ocorrência de sintomas neurológicos durante 2 ou mais anos entre pacientes que preenchiam critérios para coleta de LCR conforme as definições marra/cdc submetidos ou não à punção líquórica e Descrever a proporção de indicações de coleta de LCR solicitadas segundo presença de critérios marra/cdc no serviço; Descrever

a prevalência de alterações líquóricas compatíveis com neurosífilis nos pacientes submetidos à

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.875.998

punção líquórica-Descrever a frequência de coletas de LCR indicadas tardiamente entre pacientes com critério marr/cdc-Descrever o espectro clínico de pacientes com alterações líquóricas compatíveis com neurosífilis por meio da análise de dados já relatados nos prontuários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há benefícios individuais relacionados à participação no estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1144031.pdf	28/08/2018 09:22:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isen_TCLE.pdf	28/08/2018 09:21:38	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	Cadastro_Neurossifilis.pdf	28/08/2018 09:14:38	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_CEP_ML.pdf	28/08/2018 09:14:10	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.875.998

Cronograma	Cronograma.docx	28/08/2018 09:13:59	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	28/08/2018 09:13:47	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	28/08/2018 09:13:31	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

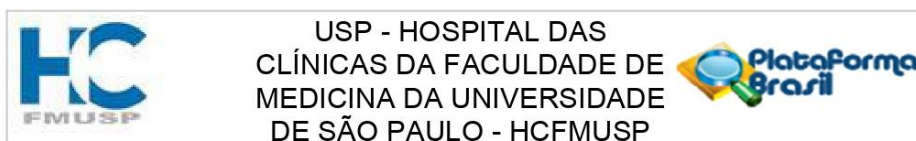
Não

SAO PAULO, 05 de Setembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 4 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, FMUSP Estudo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo diagnóstico e terapêutico em pessoas vivendo com HIV com sífilis incidente: Estudo de corte transversal entre médicos infectologistas

Pesquisador: Vivian Helena lida Avelino da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19926919.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.614.519

Apresentação do Projeto:

O projeto "Manejo diagnóstico e terapêutico em pessoas vivendo com HIV com sífilis incidente: Estudo de corte transversal entre médicos infectologistas" consiste na aplicação de um questionário a médicos infectologistas e residentes de infectologia referente as condutas frente a situações fictícias de pacientes vivendo com HIV coinfectedos com sífilis. Pacientes com HIV tem uma maior incidência de sífilis que a população em geral e evolução clínica diferente com evolução mais frequente para neurosífilis, assim, muitas tentativas tem sido feitas no sentido de definir critérios de investigação de neurosífilis assintomática nessa população. Entretanto, apesar de evidências que demonstram que neurosífilis é maior comum em pessoas vivendo com HIV, algumas sociedades acreditam que esse efeito tem baixa magnitude e mais recentemente tem sugerido a investigação de acometimento neurológica com a coleta de líquido céfalo-raquidiano seguindo os mesmos critérios dos indivíduos HIV negativos. Na prática clínica temos observado grande heterogeneidade quanto às condutas de infectologistas em relação a esse tópico, possivelmente atribuíveis a diversas razões, desde desconhecimento das recomendações atuais até discordância das mesmas. Nessa trabalho pretendemos avaliar as condutas em relação à investigação de neurosífilis em indivíduos coinfectedos sífilis-HIV assintomáticos através de questionários com casos clínicos fictícios.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.614.519

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever os conhecimentos e práticas clínicas no manejo diagnóstico e terapêutico de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas em diferentes unidades de saúde utilizando um questionário com perguntas diretas e casos clínicos fictícios. Objetivo Secundário: Identificar preditores demográficos e de formação acadêmica relacionados ao conhecimento e práticas clínicas no manejo de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Risco baixo relacionado a pesquisa, eventualmente o participante pode se sentir constrangido ao responder o questionário podendo abandonar a participação a qualquer momento. Benefícios: Para o participante: nenhum. A pesquisa irá contribuir para o entendimento das motivações dos médicos para indicar ou não a investigação de neurosífilis em indivíduos assintomáticos e melhorar o manejo clínico de indivíduos coinfectados sífilis-HIV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de aplicação de um questionário a médicos infectologistas e residentes de infectologia que realizam o atendimento de PVHIV nos seguintes hospitais/clínicas de São Paulo/SP. Serão convidados os médicos dos serviços: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo, número de potenciais participantes: 60 Instituto de Infectologia Emílio Ribas, número de potenciais participantes: 150 Hospital São Paulo - Hospital Universitário da UNIFESP, número de potenciais participantes: 35 Hospital Estadual Mário Covas - Faculdade de Medicina do ABC, número de potenciais participantes: 14 Policlínica Centro "Rita Ângela Zinaglia", número de potenciais participantes: 12 Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, número de potenciais participantes: 28 Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS – Santa Cruz, número de potenciais participantes: 40. Um investigador do estudo irá distribuir o questionário aos participantes em potencial durante visitas realizadas a cada um dos serviços selecionados. O participante deverá assinalar seu consentimento para a participação ao responder uma pergunta que antecederá o questionário do estudo (Anexo 1). O questionário será auto-aplicado e anônimo. Os dados coletados serão inseridos na plataforma REDCap para posterior análise.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores solicitam a dispensa da aplicação de TCLE formal, substituindo-o por um Termo de assentimento que deverá ser assinado pelo médico convidado que concordar com sua participação. Razões: 1. O consentimento para participação será solicitado no início do

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.614.519

questionário, deixando os indivíduos que não desejam participar da pesquisa à vontade para recusar sem necessidade de justificativa;2. A confidencialidade da identificação pessoal dos participantes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento de dados, não será coletado nenhum dado identificador dos participantes, incluindo iniciais ou assinaturas;3. Acreditamos que o não preenchimento e assinatura do TCLE formal tornará a aplicação do questionário mais rápida e simples, podendo assim aumentar a adesão dos participantes sem prejuízo aos mesmos.Termo de assentimento prévio a participação do estudo:Convidamos o(a) Sr(a). Médico infectologista / Residente de Infectologia a participar dessa pesquisa, que pretende investigar conhecimentos e atitudes de profissionais de saúde no diagnóstico e tratamento de pessoas com coinfeção HIV-sífilis. Ao responder o questionário você não terá nenhum benefício direto. No entanto, os resultados desta pesquisa poderão contribuir para o melhor atendimento e manejo dos pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfectados com sífilis no Brasil.Considerações sobre essa pesquisa:1. A informação coletada é confidencial e anônima 2. Não existem respostas certas ou erradas, apenas gostaríamos de saber a sua opinião/condução em cada item.3. A sua participação é voluntária, você pode desistir a qualquer momento do questionário.4. O questionário é composto por 3 partes e leva cerca de 10 minutos para ser preenchido.Consentimento de participação. Você concorda voluntariamente em participar deste estudo?() Sim () Não.

Recomendações:

Concordo com a dispensa do TCLE formal conforme justificativa apresentada pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As descritas acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.614.519

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1397936.pdf	28/08/2019 13:08:45		Aceito
Folha de Rosto	FR_VIVIAN_manejo.pdf	28/08/2019 13:08:30	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCLE_ProjetoQuestionario.pdf	30/07/2019 17:26:05	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	18Jul19_Questionario.pdf	30/07/2019 17:25:25	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento_projetoquestionario.pdf	30/07/2019 17:24:26	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	28Jul19_Projeto_Questionario.pdf	30/07/2019 17:23:38	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Cronograma	Cronograma_ProjetoQuestionario_VAS.pdf	30/07/2019 17:17:09	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 5 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, IIER Estudo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo diagnóstico e terapêutico em pessoas vivendo com HIV com sífilis incidente: Estudo de corte transversal entre médicos infectologistas

Pesquisador: Vivian Helena Iida Avelino da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19926919.1.3001.0061

Instituição Proponente: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.717.589

Apresentação do Projeto:

Apresentação do Estudo intitulado "MANEJO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM SÍFILIS INCIDENTE: ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL ENTRE MÉDICOS INFECTOLOGISTAS".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Descrever os conhecimentos e práticas clínicas no manejo diagnóstico e terapêutico de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas em diferentes unidades de saúde utilizando um questionário com perguntas diretas e casos clínicos fictícios.

Objetivos secundários

Identificar preditores demográficos e de formação acadêmica relacionados ao conhecimento e práticas clínicas no manejo de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

É um estudo de avaliação de conhecimento médico sobre o tratamento de sífilis, de acordo com os consensos vigentes. Não existe nenhum risco para os participantes, que são médicos em exercício de suas atividades no IIER. O benefício será checar o próprio conhecimento diante de perguntas

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 **Fax:** (11)3896-1406 **E-mail:** comiteetica@emilioribas.sp.gov.br



Continuação do Parecer: 3.717.589

baseadas em casos clínicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há uma tendência mundial em adotar condutas cada vez mais conservadoras no manejo de PVHIV coinfectadas com sífilis, considerando em alguns casos os mesmos critérios de punção lombar que aqueles utilizados para indivíduos não portadores do HIV. Entretanto, observamos na prática clínica que a aceitação e a incorporação das recomendações previstas variam consideravelmente, com debate contínuo em relação ao adequado manejo da coinfeção HIV-sífilis, levando a uma grande heterogeneidade da prática clínica nos serviços de saúde. Sendo assim, é de suma importância compreender como os médicos infectologistas interpretam e aplicam os manuais na sua prática diária e não é de nosso conhecimento estudo em literatura que tenha acessado essa informação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pede dispensa de TCLE, pois não há nenhum risco envolvido ao participante. Justifica a ausência com termo de isenção. Os dados serão armazenados preservando a confidencialidade de identificação do participante. O questionário não tem campo para identificação do participante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apresentar a carta de anuência da Instituição.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCLE_ProjetoQuestionario.pdf	30/07/2019 17:26:05	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	18Jul19_Questionario.pdf	30/07/2019 17:25:25	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	28Jul19_Projeto_Questionario.pdf	30/07/2019 17:23:38	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 **Fax:** (11)3896-1406 **E-mail:** comiteetica@emilioribas.sp.gov.br



INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER



Continuação do Parecer: 3.717.589

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Novembro de 2019

Assinado por:
TÂMARA NEWMAN LOBATO SOUZA
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-900

UF: SP

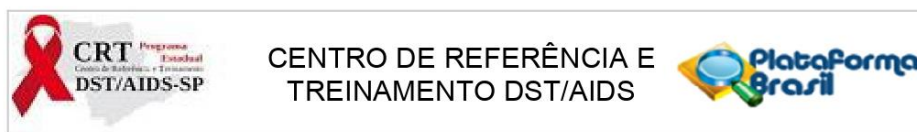
Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3896-1406

Fax: (11)3896-1406

E-mail: comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Apêndice 6 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, CRT Estudo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo diagnóstico e terapêutico em pessoas vivendo com HIV com sífilis incidente: Estudo de corte transversal entre médicos infectologistas

Pesquisador: Vivian Helena Lida Avelino da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19926919.1.3003.5375

Instituição Proponente: Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.676.444

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de corte transversal entre médicos infectologistas com a aplicação de um questionário a médicos infectologistas e residentes de infectologia com questões referentes à conduta diante de casos fictícios de pacientes vivendo com HIV e coinfectados com sífilis. Essa população de pessoas vivendo com HIV apresenta maior incidência de sífilis e evolução mais frequente para neurosífilis. Uma vez que a investigação e tratamento desses caso de neurosífilis tem sido bastante controversa e apresenta e já apresentou vários tipos de protocolos, as condutas nem sempre são claras e suficientemente compreendidas na prática clínica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Descrever os conhecimentos e práticas clínicas no manejo diagnóstico e terapêutico de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas e residentes de infectologia em diferentes unidades de saúde.
Objetivo secundário: Identificar preditores demográficos e de formação acadêmica relacionados ao conhecimento e práticas clínicas no manejo de sífilis em PVHIV entre médicos infectologistas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: o risco é baixo, referindo-se eventualmente ao constrangimento do entrevistado em responder as questões, mas o mesmo pode abandonar e desistir de sua participação em qualquer momento.

Endereço: SANTA CRUZ 81 Anexo Pesquisa 1º andar
Bairro: VILA MARIANA **CEP:** 04.121-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5087-9837 **Fax:** (11)5087-9837 **E-mail:** cep@crt.saude.sp.gov.br



CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS



Continuação do Parecer: 3.676.444

Benefícios: Diante dos prejuízos decorrentes de uma neurosífilis não diagnosticada ou não tratada adequada e oportunamente em uma PVHIV, o presente estudo poderá contribuir de maneira efetiva para o entendimento das dificuldades nessa área e melhor enfrentamento do problema de maneira informada junto à população médica para uma correta abordagem desses casos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se da aplicação de um questionário junto a 150 médicos infectologistas e residente de infectologia distribuídos no Hospital das Clínicas da FMUSP, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, no Hospital São Paulo - Hospital Universitário da UNIFESP, Hospital Estadual Mario Covas- Faculdade de Medicina do ABC, Policlínica Centro "Rita Angela Zincaglia", Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo e Centro de Referência e Treinamento- DST/Aids- Santa Cruz. Serão convidados a responder o questionário em reuniões clínicas desses serviços. Os preditores demográficos estudados serão: idade, sexo, ano de formatura em medicina, titulação acadêmica, local de trabalho, atendimento de PVHIV e acesso a realização de coleta de liquor e a internação de pacientes no serviço. Além de fornecer esses dados o entrevistado deverá assinalar sua conduta de escolha diante de casos fictícios. O questionário será autoaplicado e anônimo e os dados serão inseridos na plataforma REDCap para análise.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora solicitou dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que o mesmo seja substituído por um Termo de Assentimento numa apresentação no início do questionário onde constam todas as questões relevantes para a participação do entrevistado, o que foi considerado aceito e pertinente para esse objeto de estudo.

Recomendações:

Recomenda-se que os resultados do presente estudo sejam apresentados aos entrevistados e aos serviços participantes como forma de atuar na melhoria da difusão dos protocolos adequados de manejo da neurosífilis em PVHIV.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador:

- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar relatórios parciais e final;

Endereço: SANTA CRUZ 81 Anexo Pesquisa 1º andar
Bairro: VILA MARIANA **CEP:** 04.121-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5087-9837 **Fax:** (11)5087-9837 **E-mail:** cep@crt.saude.sp.gov.br



CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS



Continuação do Parecer: 3.676.444

- Apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
- Manter o arquivo da pesquisa sob sua guarda, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, por 5 anos;
- Encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- Justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaotCLE_ProjetoQuestionario.pdf	30/07/2019 17:26:05	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	18Jul19_Questionario.pdf	30/07/2019 17:25:25	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	28Jul19_Projeto_Questionario.pdf	30/07/2019 17:23:38	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Novembro de 2019

Assinado por:
Eduardo Ronner Lagonegro
(Coordenador(a))

Endereço: SANTA CRUZ 81 Anexo Pesquisa 1º andar
Bairro: VILA MARIANA **CEP:** 04.121-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5087-9837 **Fax:** (11)5087-9837 **E-mail:** cep@crt.saude.sp.gov.br