

Doxiciclina oral como alternativa de tratamento para neurosífilis precoce em um paciente vivendo com HIV

Oral doxycycline as an alternative treatment for early neurosyphilis in a patient living with HIV



Bruno Pereira Conte^{1*}

Roberta Letsch da Silveira²

Fabio Lopes Pedro³

Jerusa Marquardt Corazza³

Fernanda Caldeira Veloso Santos³

¹ Universidade Franciscana - Santa Maria - Rio Grande do Sul - Brasil

² Universidade do Planalto Catarinense - Lages - Santa Catarina - Brasil

³ Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria - Rio Grande do Sul - Brasil



Submetido: 31 Agosto 2024

Aceito: 30 Setembro 2024

Publicado: 27 Novembro 2024

*Autor para correspondência:

Bruno Pereira Conte

E-mail: b.conte@ufn.edu.br

RESUMO

Este relato visa reportar um tratamento bem sucedido de neurosífilis precoce com doxiciclina oral prescrita a um paciente vivendo com HIV, sendo que sua queixa principal foi o aparecimento de lesões na pele. Além de ter sido esta a opção do próprio paciente, a proposta terapêutica baseou-se em diretrizes médicas adotadas no Reino Unido que, todavia, ainda não possuem validação pelo Ministério da Saúde no Brasil. O tratamento consistiu na administração de uma dose única de penicilina G benzatina (2,4 milhões de unidades) por via intramuscular, seguida de doxiciclina oral (200mg duas vezes ao dia) por 28 dias, com acompanhamento ambulatorial trimestral. O paciente evoluiu com resolução do quadro sintomático logo na primeira consulta e a negatificação líquórica do teste não treponêmico (VDRL) depois de seis meses. Apesar dos resultados na literatura ainda não serem definitivos, este caso nos induz a uma reflexão sobre a doxiciclina oral como alternativa segura para o tratamento da neurosífilis em casos selecionados, seja por motivo alérgico às penicilinas ou pela vantagem de se evitar uma internação hospitalar.

Descritores: Neurosífilis; Coinfecção pelo HIV; Doxiciclina; Relato de Caso.

ABSTRACT

This report aims to describe the successful treatment using oral doxycycline for early neurosyphilis in a patient living with HIV, primarily presenting with skin lesions. The therapeutic proposal, chosen by the patient and based on UK medical guidelines, has not yet been validated by the Brazilian Ministry of Health. The treatment consisted of a single dose of penicillin G benzathine (2.4 million units) administered intramuscularly, followed by oral doxycycline (200 mg twice a day) for 28 days, with quarterly outpatient follow-up. The patient's symptoms resolved on the first visit, and the nontreponemal test (VDRL) in the cerebrospinal fluid was negative after 6 months. The current literature offers inconclusive results; however, this case suggests that oral doxycycline is a safe alternative for treating neurosyphilis in select cases, especially for patients with penicillin allergies, while providing the advantage of avoiding hospitalization.

Headings: Neurosyphilis; HIV infections; Doxycycline; Case report.

INTRODUÇÃO

A sífilis pode ser congênita ou adquirida, sendo esta última dividida em recente ou tardia¹. O estabelecimento destes critérios se dá com base no tempo decorrido entre a aquisição da infecção e a manifestação clínica ou a detecção de teste sorológico reativo. A sífilis recente inclui a forma latente precoce (até um ano de duração, normalmente assintomática) e as formas primária (ou primo-infecção) e secundária (progressão da infecção primária). A sífilis tardia engloba a forma latente tardia (com mais de um ano de duração) e a forma terciária, ou ainda a neurosífilis¹. A

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240947

persistência da infecção no SNC é responsável pelos quadros de meningite sífilítica, sendo a neurosífilis precoce definida como o envolvimento do SNC até dois anos da primo-infecção^{2,3}.

Todas as pessoas que apresentam o exame *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) reagente no líquido cefalorraquidiano (LCR) devem ser tratadas para neurosífilis, independentemente da presença de sinais e sintomas⁴. Outras alterações bioquímicas no líquido (mesmo com VDRL não reagente) e a presença concomitante de sinais e sintomas neurológicos, oculares ou otológicos, ou ainda imagens radiológicas características da doença no SNC também devem ser sempre tratadas⁴⁻⁶.

Sabe-se que há uma maior incidência de neurosífilis em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), sendo que pacientes com contagem sérica de células CD4 menor que 350 /mm³ apresentam probabilidade três vezes maior de cursarem com envolvimento neurológico da doença³. O diagnóstico da neurosífilis neste grupo de doentes, no entanto, é mais desafiador e controverso. As diretrizes europeias, por exemplo, sugerem que a punção lombar deve ser realizada em todas as PVHIV com sífilis tardia e CD4+ menor ou igual a 350 células/mm³ (mesmo as sem sinais e sintomas neurológicos) e/ou aquelas com um título sérico de VDRL maior que 1:32 no caso de falha terapêutica após tratamento da sífilis tardia⁵.

Para todos os pacientes (inclusive PVHIV) e em todas as formas clínicas, o tratamento da sífilis continua bem solidificado no uso da penicilina, sendo que a doxiciclina oral desponta como opção alternativa para o tratamento da sífilis precoce e tardia, inclusive no Brasil⁶. Todavia, nada consta sobre o uso da doxiciclina na neurosífilis, tanto na diretriz americana⁷ quanto na europeia⁵, bem como na brasileira⁶. A recomendação oficial para o tratamento da neurosífilis é a penicilina G cristalina endovenosa (3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas ou por infusão contínua, durante 14 dias), sendo a ceftriaxona (2g ao dia por 10 a 14 dias) apresentada como a única alternativa à penicilina nestes três documentos. As diretrizes oficiais do Reino Unido⁸, por outro lado, são uma exceção por também incluírem a doxiciclina como alternativa à penicilina parenteral para o tratamento específico da neurosífilis. Embora não seja conduta padronizada no nosso país, esta foi a opção terapêutica do caso aqui relatado, exemplificando um esquema bem sucedido de doxiciclina oral numa PVHIV com neurosífilis precoce.

RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente masculino de 39 anos, heterossexual, natural e procedente do interior do estado do Rio Grande do Sul, o qual vivia com HIV há 13 anos. O motivo da consulta foi o surgimento de lesões na pele há cerca de 10 dias, porém já há 30 dias vinha apresentando náuseas e vômitos após as refeições (por períodos intermitentes de um a três dias) associados a tontura, amaurose, parestesia nas mãos e um episódio isolado de síncope. Há 10 dias surgiram manchas eritematosas no tronco com extensão progressiva para os membros, fato que o levou a procurar um primeiro atendimento em unidade básica de saúde. Naquele serviço realizou um exame de sangue que veio positivo para sífilis (VDRL na titulação de 1/16), diagnóstico que relacionou a uma exposição sexual de risco em relação extraconjugal recente. Apresentava histórico de ansiedade e enxaqueca prévias, bem como epilepsia por sequela de um criptococoma diagnosticado há cerca de dez anos. Fazia uso de carbamazepina (200mg três vezes ao dia), fenitoína (100mg duas vezes ao dia), escitalopram (10mg duas vezes ao dia), além do esquema antirretroviral para o HIV (tenofovir 300mg, lamivudina 300mg e dolutegravir 100mg, este último em dose dobrada devido ao uso de anticonvulsivante) e do fluconazol (150mg três vezes ao dia) mantido contínuo devido à recidiva da criptococose ocorrida após uma tentativa prévia de suspensão do antifúngico. O paciente referia ter boa aderência ao tratamento e às consultas ambulatoriais, evoluindo com carga viral do HIV persistentemente indetectável e última contagem de células CD4+ em 666/mm³. Optou-se por prescrever penicilina G benzatina (dose única de 2,4 milhões de unidades intramuscular) e orientar o paciente a buscar avaliação especializada no hospital terciário de referência onde mantinha o seguimento rotineiro da sua doença de base. A consulta neste outro serviço aconteceu depois de cinco dias, período em que surgiram novas queixas como odinofagia e dor lombar irradiada para a região dos músculos trapézios. Negava febre, perda de peso ou sudorese noturna. Na admissão, apresentava lesões eritematosas não descamativas no tronco, abdome, dorso e região medial de antebraços, bilateralmente. No restante do exame físico não foram identificadas outras alterações dignas de nota. De seu prontuário médico contavam resultados recentes de IgG reagente para toxoplasmose e citomegalovírus, bem como sorologias não reagentes para hepatite B e C, doença de Chagas e HTLV. Havia ainda um exame VDRL não reagente coletado na última consulta, há quatro meses.

Submetido à punção lombar para coleta de LCR, a análise do líquido evidenciou normocelularidade (5 células), hipoglicorraquia (64 mg/dL), proteinorraquia normal (40mg/dL) e VDRL reagente (1/16). Diante deste resultado, indicou-se o tratamento de neurosífilis com penicilina cristalina, porém o paciente rejeitou a internação hospitalar. A alternativa com ceftriaxona na dose de 2g/dia também foi recusada, sob a alegação de ser inviável o acesso a este tratamento em sua cidade de origem. De comum acordo entre a equipe médica e o doente optou-se, por fim, pela prescrição de doxiciclina oral 200mg duas vezes ao dia, por 28 dias.

Decorrido o mês do tratamento, o paciente retornou em consulta ambulatorial referindo desaparecimento das manchas na pele e a resolução completa da dorsalgia, negando quaisquer outros sinais ou sintomas neurológicos, oculares ou otológicos no período. Retornou depois de três meses mantendo-se assintomático, constatando-se nesta ocasião o VDRL sérico de controle com titulação de 1/4 (queda de duas diluições em relação ao resultado do exame pré-tratamento). Nova coleta de LCR (cujo resultado do VDRL foi negativo) aconteceu na terceira consulta depois de seis meses após o tratamento, passando então a retornar ao serviço com a periodicidade semestral de antes, devido à infecção pelo HIV. A Tabela 1 sintetiza os resultados do VDRL sérico e no LCR observados ao longo do período.

DISCUSSÃO

Todas as PVHIV com diagnóstico de sífilis devem ser avaliadas do ponto de vista neurológico, enquanto a realização de punção lombar é mandatória na presença de sinais ou sintomas neurológicos, oculares ou otológicos^{5,6,8,9}. Além de sua importância diagnóstica, o teste não treponêmico VDRL no LCR serve como importante indicador de monitoramento pós-tratamento, uma vez que o decréscimo de sua titulação é sinal de sucesso terapêutico: espera-se um declínio da titulação do VDRL no líquido maior ou igual a 4 vezes o valor inicial do teste depois de seis a 12 meses após o tratamento de neurosífilis precoce^{9,10}. A normalização do VDRL sérico aliada à resposta clínica também pode ser considerada como indicativa de sucesso no tratamento da neurosífilis⁷, pois este resultado no sangue costuma predizer a

normalização do mesmo teste no LCR, sobretudo nas PVHIV sob terapia antirretroviral (tal como no nosso caso). Vale ressaltar, no entanto, que alguns estudos não observaram esta queda da titulação em determinados pacientes, especialmente idosos e mulheres^{7,11}.

O tratamento padrão da sífilis depende do estágio da doença, e quase na totalidade dos casos envolve a penicilina, visto que o *Treponema pallidum* é extremamente suscetível à capacidade que este antimicrobiano tem de bloquear a síntese da sua parede celular. Perpassados mais de 60 anos de uso clínico, jamais foi documentada resistência¹². Em algumas situações clínicas (sobretudo nos pacientes alérgicos ou diante de eventual desabastecimento)¹³, no entanto, é preciso optar por alternativas ao tratamento penicilínico. A maior parte dos estudos neste sentido são pequenos, não controlados e retrospectivos, destacando-se as tetraciclina por suas propriedades farmacocinéticas e maior biodisponibilidade (mais especificamente a doxiciclina na dose de 200mg duas vezes ao dia)^{5-7,9}.

Em relação à neurosífilis, porém, o principal foco do tratamento é garantir a penetração do antibiótico na barreira hematoencefálica – este é o motivo, afinal, da penicilina cristalina ter que substituir a penicilina benzatina normalmente utilizada nas demais formas clínicas da sífilis^{5-7,14}. Como opção alternativa, a ceftriaxona tem sido alvo de evidências mais robustas na literatura, demonstrando eficácia similar à penicilina G¹⁴. A possibilidade de um tratamento alternativo por via oral, entretanto, revela-se particularmente interessante e vantajosa para a neurosífilis, uma vez que tanto o tratamento penicilínico quanto a ceftriaxona requerem um contexto de assistência hospitalar, nem sempre disponível^{8,10}.

De fato, existem evidências suficientes atestando a eficácia da doxiciclina como alternativa adequada para o tratamento de neurosífilis precoce e latente¹¹. Esta é, pois, uma das recomendações oficiais no Reino Unido já desde 2015, desde que o paciente seja devidamente supervisionado por consultas ambulatoriais a pelo menos cada três meses, incluindo-se uma reavaliação do líquido no final de seis meses após o tratamento⁸. No caso específico de PVHIV, pode-se argumentar ainda a favor da doxiciclina oral como um fator que mitiga o risco

Tabela 1. Evolução do teste não treponêmico VDRL e respectivas titulações no sangue e no líquido cefalorraquidiano.

VDRL	Pré-admissão (120 dias antes)	Admissão	90 dias	180 dias
Sangue	negativo	positivo (1/16)	positivo (1/4)	positivo (1/8)
Líquor	não realizado	positivo (1/16)	não realizado	negativo

inerente à internação hospitalar, possivelmente maior conforme for o grau de imunodepressão do paciente⁴.

Por fim, o fato do nosso paciente ter recebido tanto a dose inicial de penicilina benzatina quanto a doxiciclina oral por mais 28 dias merece um rápido comentário. É importante lembrar que sua queixa principal eram as lesões cutâneas, sendo a penicilina benzatina, por definição, a recomendação terapêutica para esta forma secundária de sífilis recente. A sua prescrição, no entanto, foi prévia ao diagnóstico de neurosífilis – caso contrário, não se justificaria indicar os dois tratamentos concomitantemente. Por outro lado, considerando que a penicilina benzatina não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica, este duplo tratamento não pode ser considerado como um viés do resultado favorável apresentado pela doxiciclina como tratamento da neurosífilis, principal objetivo deste relato^{15,16}.

CONCLUSÃO

A doxiciclina oral ainda não é considerada uma opção validada para o tratamento de neurosífilis no Brasil. A ceftriaxona parenteral é a única alternativa oficial ao uso da penicilina, todavia às custas de uma internação hospitalar ou visitas diárias a um serviço de saúde para viabilizar sua administração.

Este relato de um caso bem sucedido de tratamento da neurosífilis com a doxiciclina traz à tona a necessidade de se aprofundar os estudos sobre a eficácia e a segurança deste medicamento a longo prazo, além de corroborar a sua praticidade por não obrigar o paciente a permanecer internado.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Avelaira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):111-26. DOI: 10.1590/S0365-05962006000200002
2. Chan DJ. Syphilis and HIV co-infection: when is lumbar puncture indicated? *Curr HIV Res*. 2005;3(1):95-8. DOI: 10.2174/1570162052773031
3. Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, Innocenti GP, Celani L, Cavallari EN, et al. Diagnostic Issues of Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Positive Patients: A Retrospective Study. *Brain Sci*. 2019;9(10):278. DOI: 10.3390/brainsci9100278
4. Girometti N, Junejo MH, Nugent D, McOwan A, Whitlock G; 56 Dean Street Collaborative Group. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(7):1916-9. DOI: 10.1093/jac/dkab100
5. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):574-88. DOI: 10.1111/jdv.16946
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022; [Accessed in 2024 June 23]. Available from: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1
8. 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;27(6):421-46. DOI: 10.1177/0956462415624059
9. Qin J, Yang T, Wang H, Feng T, Liu X. Potential Predictors for Serofast State after Treatment among HIV-Negative Persons with Syphilis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2015;44(2):155-69.
10. Li J, Zheng HY. Early syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(2):228-32. DOI: 10.3855/jidc.3013
11. Peyriere H, Makinson A, Marchandin H, Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):553-63. DOI: 10.1093/jac/dkx420
12. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect*. 2011;87(Suppl 2):ii39-43. DOI: 10.1136/sti.2010.047712

13. Araujo RS, Souza ASS, Braga JU. Who was affected by the shortage of penicillin for syphilis in Rio de Janeiro, 2013-2017? *Rev Saude Publica*. 2020;54:109. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054002196
14. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1441-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30857-4
15. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of Syphilis. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17. DOI: 10.1001/jama.2014.13259
16. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):e45-9. DOI: 10.1086/500406