

Erros diagnóstico e terapêutico em neurosífilis: uma análise de dez anos

Diagnostic and therapeutic errors in neurosyphilis: an analysis of ten years

Raimundo Pereira da Silva Neto*

Resumo

Objetivo: Analisar os erros do processo diagnóstico, identificação da forma clínica e tratamento dos pacientes com neurosífilis. *Método:* Foram estudados 10 pacientes com neurosífilis e observados os diagnósticos de alta, incluindo a forma clínica, interpretação dos exames laboratoriais solicitados e condutas terapêuticas utilizadas. Os erros foram classificados em “maior”, “menor” e “incoerência”. *Resultados:* Não houve associação entre diagnóstico e tratamento corretos ($\chi^2_{\text{Yates}}=0,03$; g.l.=1; $p = 0,8630$) e o coeficiente de concordância foi péssimo ($k = 0,19$; $\kappa=1,04$; $p=0,1503$). A associação entre forma clínica e tratamento também mostrou concordância péssima ($k=0,19$; $\kappa=1,04$; $p=0,8630$), e baixa acurácia (sensibilidade = 28,6%; especificidade = 100,0%; valor preditivo positivo = 100,0%; valor preditivo negativo = 37,5%). Os intervalos de confiança para os erros foram: erro maior de diagnóstico (8,3% a 62,3%); erro maior de tratamento (29,1% a 85,8%); incoerência de tratamento (3,5% a 52,0%); erro menor de forma clínica (8,3% a 62,3%). *Conclusão:* Os erros mais comuns foram a incerteza diagnóstica, a falta de definição da forma clínica e o tempo de tratamento.

Palavras-chave: neurosífilis, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Objective: To analyze the diagnostic errors and to identify the clinic form and treatment in patients with neurosyphilis. *Method:* Ten patients with neurosyphilis were studied. Discharge diagnosis was observed, including the clinic form, interpretation of the laboratory results and the treatment. The errors were classified in “major”, “minor” and “incoherence”. *Results:* There was not association between correct diagnosis and treatment ($\chi^2_{\text{Yates}}=0.03$; g.l.=1; $p = 0.8630$), and the concordance coefficient was very low ($k = 0.19$; $\kappa=1.04$; $p=0.1503$). Association between clinical form and treatment also showed vary low concordance ($k=0.19$; $\kappa=1.04$; $p=0.8630$) and low accuracy (sensitivity=28.6%; specificity=100.0%; positive predictive value=100.0%; negative predictive value=37.5%). The confidence intervals for errors were: major error of diagnosis (8.3% a 62.3%); major error of treatment (29.1% to 85.8%); incoherence of treatment (3.5% to 52.0%); minor error of clinical form (8.3% to 62.3%). *Conclusion:* The most frequent errors were diagnostic uncertainty, indefinite clinical form and time of treatment.

Keywords: neurosyphilis, diagnostic, treatment.

*Professor Auxiliar de Propedêutica Neurológica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Teresina-PI, Brasil.
Neurologista do Centro de Neurologia e Cefaléia do Piauí, Teresina-PI, Brasil.
Endereço para correspondência: Raimundo Pereira da Silva Neto
Centro de Neurologia e Cefaléia do Piauí
Rua São Pedro, 2071/Centro
Ed. Raimundo Martins – Salas 303/304
64001-260 – Teresina-PI – Brasil Tel./fax: + 55 86 3221.9000
E-mail: neurocefaleia@terra.com.br

Introdução

A neurosífilis (NS) é a infecção do cérebro, das meninges ou da medula pelo *Treponema pallidum* e está presente em 15 a 20% dos casos de sífilis terciária. Tem uma definição clínica quando apresenta três achados: (1) uma síndrome compatível com NS; (2) um título sanguíneo anormal do anticorpo contra o treponema e (3) um teste de anticorpo não treponêmico positivo no líquido cefalorraquiano (LCR)¹.

É conhecida há aproximadamente 100 anos, tendo sido a forma parética o primeiro “distúrbio mental” para o qual se encontrou uma patologia cerebral específica².

Sua incidência diminuiu depois do advento da penicilina, mas houve um aumento a partir do isolamento do vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida - *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS)¹.

A NS se apresenta sob duas formas clínicas: assintomática ou sintomática^{3,4}. A forma sintomática pode ser meníngea^{5,6,7,8}, meningovascular (encefálica^{9,10,11,12} ou medular^{13,14,15}) ou parenquimatosa (tabética^{16,17,18}, ou parética^{19,20,21,22,23}).

Existe um consenso no tratamento específico da sífilis e NS, sendo a penicilina a droga de eleição²⁴.

Método

Foram identificados 10 pacientes com idade variando de 19 a 50 anos ($33,7 \pm 10,9$), internados no Setor de Neurologia do Hospital da Restauração – Recife / Brasil, no período de 1^o de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 1999 e que tiveram alta hospitalar com o diagnóstico de NS.

A partir dos dados obtidos nos prontuários destes pacientes, foram analisados três parâmetros básicos: dados do exame neurológico – para a determinação da forma clínica da doença; exames laboratoriais séricos e líquóricos – para confirmação diagnóstica e o tempo de tratamento instituído.

Determinou-se três tipos de erros, baseados nas variáveis: (1) diagnóstico à alta; (2) identificação de forma clínica e (3) tratamento. Os erros foram classificados em MAIOR (diagnóstico e/ou tratamento incorretos) e MENOR (forma clínica não identificada). Chamou-se de INCOERÊNCIA quando não se diagnosticou NS e mesmo assim instituiu-se tratamento²⁵.

O estudo foi do tipo transversal, retrospectivo e descritivo, cuja coleta de dados foi realizada pelo próprio autor, com o intuito de assegurar a sua fidedignidade e processados e analisados através do software EPI-INFO, versão 6.04b do CDC (Centers for Disease Control & Prevention) – Organização Mundial de Saúde.

Resultados

Os pacientes foram predominantemente homens (60%) e média de idade de $33,7 (\pm 10,9)$ anos. Eles foram analisados sob três aspectos (exames neurológicos e complementares e tempo de tratamento realizado). Estes aspectos foram agrupados na Tabela 1 (A e B).

A análise estatística da relação entre diagnóstico e tratamento (Tabela 2), identificou que não houve associação entre diagnóstico correto e tratamento correto ($\chi^2_{\text{Yates}}=0,03$; g.l.=1; $p=0,8630$), o coeficiente de concordância foi péssimo ($k=0,19$; $z=1,04$; $p=0,1503$), ou seja, houve baixa capacidade de diagnosticar corretamente e, mesmo com diagnóstico correto, baixa capacidade de tratar corretamente, configurando dois erros médicos.

A partir dos dados, considerou-se baixos a sensibilidade (28,6%) e o valor preditivo negativo (37,5%).

A análise da associação entre forma clínica e tratamento (Tabela 3), mostrou concordância péssima ($k=0,19$; $z=1,04$; $p=0,8630$), confirmada pela baixa acurácia (sensibilidade = 28,6%; especificidade = 100,0%; valor preditivo positivo = 100,0%; valor preditivo negativo = 37,5%).

Em virtude de o risco relativo ter sido igual para as associações diagnóstico/tratamento e forma clínica/tratamento, com cifra de 1,60 ($0,94 < RR < 2,74$), cuja fração de erro atribuível, quer ao diagnóstico, quer ao tratamento, igual a 62,5%, portanto muito elevado, quando se toma por parâmetro o valor teórico esperado de 36,5%, identificou-se haver três variáveis de erro no processo diagnóstico à alta – identificação de forma clínica – tratamento (Quadro 1).

Associando-se a classificação dos erros (Quadro 1) aos dados das Tabelas 2 e 3, foram identificados os erros cometidos em cada caso, cuja distribuição está mostrada no Gráfico 1, e foi identificado o tratamento como o processo onde ocorreu o maior número de erros.

Tabela 1A. Exames neurológicos e laboratoriais, diagnóstico, forma clínica e tratamento em pacientes com neurosífilis.

| Aspectos | Dados | Pacientes | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Clínicos | Neurológico | Anormal | Anormal | Anormal | Anormal | Anormal |
| | Séricos | | | | | |
| | VDRL | Não reativo | Reativo | Reativo | Reativo | Reativo |
| | FTA-Abs | Não realizado | Não realizado | Não realizado | Não realizado | Não realizado |
| | Citologia (células/mm ³) | 2 | 256 | 9 | 3 | Não realizado |
| | Proteínoorraquia (mg/dl) | 44 | 350 | 92 | 46 | Não realizado |
| Líquor | VDRL | Não reativo | Não reativo | Reativo | Não reativo | Não realizado |
| | FTA-Abs | Reativo | Reativo | Não realizado | Não realizado | Não realizado |
| | MHA-TP | Reativo | Reativo | Reativo | Reativo | Não realizado |
| | EIE | Não realizado | Não realizado | Reativo | Reativo | Não realizado |
| | HIV | Reativo | Não reativo | Reativo | Não reativo | Não realizado |
| Diagnóstico e Tratamento | Diagnóstico | NS possível | NS certeza | NS certeza | NS certeza | Inconclusivo |
| | Forma clínica | MVE | Não informa | MVE | MVM | Não informa |
| | Tratamento (dias) | Não realizado | 18 | 10 | 15 | Não realizado |
| Resultados | Diagnóstico | Correto | Correto – Omitido | Correto | Correto | Incorreto |
| | Tratamento | Incorreto | Incorreto | Correto | Incorreto | Incorreto |

Legenda: MVE = meningovascular encefálico; MVM = meningovascular medular.

Tabela 1B. Exames neurológicos e laboratoriais, diagnóstico, forma clínica e tratamento em pacientes com neurosífilis.

| Aspectos | Dados | Pacientes | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Clínicos | Neurológico | Anormal | Anormal | Anormal | Anormal | Anormal |
| | Sérico | | | | | |
| | VDRL | Reativo | Reativo | Reativo | Reativo | Reativo |
| | FTA-Abs | Não realizado | Não realizado | Reativo | Reativo | Reativo |
| | Citologia (células/mm ³) | 4 | Não realizado | 3 | 2 | 149 |
| | Proteínoorraquia (mg/dl) | Normal | Não realizado | Normal | 96 | 48 |
| Líquor | VDRL | Não reativo | Não realizado | Não reativo | Não reativo | Reativo |
| | FTA-Abs | Não realizado | Não realizado | Não realizado | Reativo | Não realizado |
| | MHA-TP | Reativo | Não realizado | Não reativo | Reativo | Reativo |
| | EIE | Reativo | Não realizado | Não reativo | Não realizado | Reativo |
| | HIV | Não realizado | Não realizado | Não reativo | Não reativo | Não reativo |
| Diagnóstico e Tratamento | Diagnóstico | NS possível | Inconclusivo | Não é NS | NS certeza | NS certeza |
| | Forma clínica | MVE | Não informa | MVE | MVM | PP |
| | Tratamento (dias) | 14 | 6 | 13 | 30 | 21 |
| Resultados | Diagnóstico | Correto | Incorreto | Incorreto | Correto | Correto |
| | Tratamento | Correto | Incorreto | Incorreto | Incorreto | Incorreto |

Legenda: MVE = meningovascular encefálico; MVM = meningovascular medular; PP = parenquimatosa paréctica.

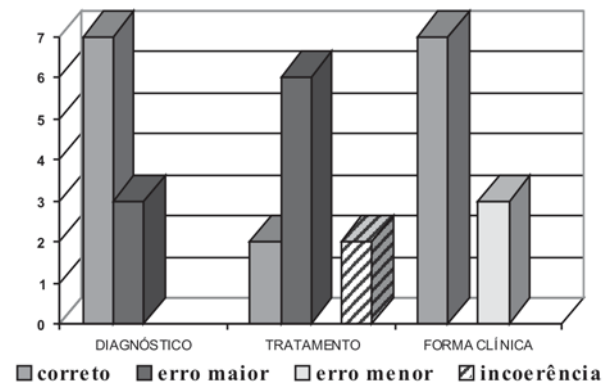
Tabela 2. Associação entre diagnóstico e tratamento realizado em pacientes com neurosífilis.

| Tratamento | Diagnóstico | | Total |
|--------------|-------------|-----------|-----------|
| | Correto | Incorreto | |
| Correto | 2 | — | 2 |
| Incorreto | 5 | 3 | 8 |
| Total | 7 | 3 | 10 |

Tabela 3. Associação entre tratamento realizado e formas clínicas de neurosífilis.

| Tratamento | Forma clínica | | Total |
|--------------|---------------|------------|-----------|
| | Adequada | Inadequada | |
| Correto | 2 | — | 2 |
| Incorreto | 5 | 3 | 8 |
| Total | 7 | 3 | 10 |

Gráfico 1. Distribuição dos erros do processo diagnóstico à alta – forma clínica – tratamento dos pacientes com neurosífilis.



Quadro 1. Classificação dos erros do processo diagnóstico – identificação de forma clínica – tratamento, em pacientes com neurosífilis.

| Exames complementares | Diagnóstico à alta | Tratamento | Forma Clínica | Tipos de Erros |
|---|--------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Preenchem os critérios diagnósticos para neurosífilis | NS | Trata 10 a 14 dias | Informa | Nenhum |
| | | | Não Informa Erro Menor | 1 Menor |
| | | Não trata "Erro Maior" | Informa | 1 Maior |
| Não preenchem os critérios diagnósticos para neurosífilis ou não foram realizados | NS "Erro Maior" | Trata "Erro Maior" | Informa | 2 Maiores e 1 Menor |
| | | | Não Informa Erro Menor | 1 Maior e 1 Menor |
| | | Não Trata "Incoerência" | Informa | 1 Maior, 1 Incoerência e 1 Menor |
| | | | Não Informa Erro Menor | 2 Maiores e 1 Menor |

NOTA: Áreas em cinza ⇒ processo correto; Áreas em branco ⇒ erros das variáveis do processo.

A partir das incidências de erros maiores e menores detectados neste estudo, estimaram-se os intervalos de confiança: erro maior de diagnóstico (8,3% a 62,3%); erro maior de tratamento (29,1% a 85,8%); incoerência de tratamento (3,5% a 52,0%); erro menor de forma clínica (8,3% a 62,3%).

Discussão

A partir da análise da Tabela 1 (A e B), os dados dos 10 pacientes foram divididos em três grupos²⁵:

Grupo 1 - Diagnóstico e tratamento corretos (pacientes 3 e 6):

Em todos esses pacientes a positividade do VDRL sérico nos fez pensar em sífilis, apesar de não ter sido

realizada a titulação, que serviria para distinção de falso-positivo que requer a confirmação com o teste FTA-Abs¹⁶. A não realização deste exame dificultou a conclusão do diagnóstico. Na hipótese de ter sido negativo, com certeza o excluiria, enquanto que sua positividade confirmaria sífilis em atividade ou memória imunológica.

No paciente 6, à possibilidade de memória imunológica sérica, associaram-se normalidade da celularidade e da proteinorraquia, negatividade do VDRL. Mesmo assim, por haver diagnóstico presuntivo de sífilis, sinais e sintomas neurológicos presentes e positividade dos testes treponêmicos, se pode considerar como NS presumida. Tal dúvida seria

esclarecida se os títulos de FTA-Abs líquóricos fossem maiores que os séricos, contudo, a informação do diagnóstico de NS no prontuário, pode ser classificada como correta.

Foram os achados líquóricos, associados às alterações do exame neurológico, que nos permitiram concluir por NS no paciente 3. Sua associação com HIV apenas confirmou a mesma via de transmissão.

Esses dois pacientes foram tratados corretamente com penicilina cristalina e no período de 10 a 14 dias, tempo recomendado por muitos autores^{1,3,4,16,24}.

Grupo 2 – Diagnóstico correto e tratamento incorreto (pacientes 1, 2, 4, 9 e 10):

Em quatro desses cinco paciente, o diagnóstico de certeza foi firmado pela associação de dados clínicos neurológicos e laboratoriais, quais sejam: negatividade do VDRL, presente em todos esses paciente, com exceção do paciente 10, devido a sua baixa sensibilidade líquórica, fato corroborado por muitos autores ou pelo fenômeno prozona; positividade dos testes treponêmicos; presença de acentuada pleocitose no paciente 2 e hiperproteínoorraquia em todos; alteração do exame neurológico. No paciente 1, poder-se-ia aventar a probabilidade diagnóstica devida à associação com HIV positivo, gerando dúvida, pois tais alterações poderiam ser ocasionadas pelo próprio HIV.

Em relação ao tratamento, identificamos erros nos paciente 2, 4, 9 e 10, pois, apesar de terem utilizado penicilina cristalina, o fizeram por tempo superior a 14 dias. A duração ideal do tratamento da NS com penicilina é incerta, embora vários autores refiram que o tempo mínimo deva ser de 10 dias, porém não superior a 14 dias, uma vez que não está claro que durações de tratamento mais prolongadas alterem o resultado clínico.

No paciente 1, que teve diagnóstico possível de NS associado ao HIV, não se realizou tratamento, constituindo um erro de negligência médica, pois, segundo as recomendações do CDC, todo paciente com sífilis e HIV positivo deve ser tratado como NS.

Grupo 3 – Diagnóstico e tratamento incorretos (pacientes 5, 7 e 8):

Os pacientes 5 e 7 que tiveram suspeita laboratorial de sífilis pela positividade do VDRL sérico, não realizaram o teste FTA-Abs para confirmação diagnóstica e, no estudo do LCR, apenas a citologia e a bioquímica foram analisadas e identificadas como normais. Apesar do diagnóstico presuntivo de sífilis e do exame neurológico alterado, não se pesquisaram os

anticorpos treponêmicos e não treponêmicos e, mesmo assim, foram considerados como portadores de NS. O diagnóstico é inconclusivo pela falta de exames confirmatórios.

Foram cometidos dois erros ao se realizar tratamento no paciente 7, primeiro porque não havia indicação já que o diagnóstico não fora confirmado e segundo, por se fazer num tempo inferior ao preconizado. No paciente 5, o erro foi denominado de incoerência, pois não havia conclusão diagnóstica, mas foi firmado diagnóstico à alta de NS e não houve tratamento.

A reatividade sérica dos testes VDRL e FTA-Abs, no paciente 8, confirmou o diagnóstico de sífilis, porém, mesmo na presença de um líquido totalmente normal afastando a possibilidade de NS, este paciente foi tratado, constituindo um erro.

Não existiu o grupo com diagnóstico incorreto e tratamento correto.

Em conclusão, os resultados do presente estudo indicam que a NS ainda é subdiagnosticada e que a incidência de erro de diagnóstico continuará aumentando. Podemos afirmar que não há dúvidas por parte dos neurologistas quanto à escolha da droga, no entanto, os erros cometidos são conseqüentes da inconsistência diagnóstica e da duração do tratamento.

Referências

1. Rowland LP. Infecções por espiroquetas: neurosífilis. In: Merrit HH. Tratado de Neurologia. 9ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, parte III, cap. 27, 156-63 p.
2. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics* 2001;42(6):453-60.
3. Adams RD, Victor M. Infecções não virais do sistema nervoso. In: Adams RD, Victor M. Neurologia. 5ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1993, parte IV, seção VI, cap. 32, 431-57 p.
4. Lukehart SA, Holmes KK. Sífilis. In: Wilson JD. et al. Medicina Interna. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, v. 1, parte 5, cap. 128, 205-15 p.
5. Joosten AA, Prevo RL, de Vos RA, Hendrix MG, Boomstra S, Jansen Steur EN. Pachymeningitis luetica: a case a report. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102(3):176-9.
6. Nassch IE, Batista MSA. Lesões de terceiro e oitavo nervos cranianos como manifestação isolada de neurosífilis meningovascular – relato de um caso. In: Congresso Brasileiro de Neurologia, XVIII, 1998, São Paulo: Arq. Neuropsiquiatr 1998;56(Supl. 1, PO-93); 56.
7. Smith MM, Anderson JC. Neurosyphilis as a cause of facial and vestibulocochlear nerve dysfunction: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(9):1673-5.

8. Stepper F, Schroth G, Sturzenegger M. Neurosyphilis mimicking Miller-Fisher syndrome: a case report and MRI findings. *Neurology* 1998;51(1):269-71.
9. Lambrecht F, Sá DS, Koerbel A, et al. Internal carotid bilateral occlusion, meningovascular syphilis and AIDS: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(2A):311-6.
10. Pezzine A, Gulletta M, Pinelli L, Marangoni A, El-Hamad I, Gasparotti R, et al. Meningovascular syphilis: a vascular syndrome with typical features? *Cerebrovasc Dis* 2001;11(4):352-3.
11. Volcy M, Villa LA, Franco AF. Neurosyphilis in San Vicent de Paul Hospital (Medellín, Colombia): new clinical features. *Acta Neurol Colomb* 2000;16(3):216-20.
12. Yahyaoui M, Serragui S, Regragui W, Errguigui I, Mouti O, Benomar A, et al. Epidemiological and clinical aspects of neurosyphilis in Morocco. *East Mediterr Health J* 2005;11(3):470-7.
13. Barra LAC, Bedaque EA, Martinelli FLB, Macedo DC, Oliveira ACP. Neurosyphilis as a lumbar polyradiculopathy: case report. *J Bras Doenças Sex Transm* 2001;13(4):52-4.
14. Jalón Monzón A, San Martín Blanco A, García Rodríguez J, Martín Benito JL, Rodríguez Faba O, González Alvarez RC, Alvarez Múgica M, et al. Neurosyphilis and bladder dysfunction. *Arch Esp Urol* 2006;59(2):189-92.
15. Silva Néto RP, Sousa JJO, Dias TA, Oliveira JGL, Mesquita SD, Ferreira MLB. Sintomatologias atípicas de neurosífilis: relato de dois casos. In: *Jornada de Neurologia do Norte Nordeste do Brasil e Jornada Catalano Potiguar de Neurologia, XIV e II, 1999, Natal. Anais ...*, p. 13, set. 1999.
16. Grossman M, Jawetz E. Doenças infecciosas: espiroquetoses. In: Krupp MA, Chatton M. *Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Atheneu, 1983, cap. 24, 1044-55 p.
17. Hama Y, Nakamura R, Kusano S. Pseudo-Argyll Robertson pupil associated with neurosyphilis: case report. *Can Assoc Radiol J* 2000;51(3):186-8.
18. Thompson HS, Kardon RH. The Argyll Robertson pupil. *J Neuroophthalmol* 2006;26(2):134-8.
19. Anghinah R, Camargo ECS, Braga NI, Waksman S, Nitri R. Generalized periodic EEG activity in two cases of neurosyphilis. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(1):122-4.
20. Pía Iglesias G, González González C, Ameneiros Lago E, Sesma Sánchez P. Neurosyphilis, dementia and myoclonic syndrome. *An Med Interna* 2001;18(9):506.
21. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J* 2006;82(963):36-9.
22. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R; Hartmann APBJ, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(4):925-9.
23. Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MPC. Dementia by neurosyphilis: clinical and neuropsychological evolution of a patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2B):578-82.
24. Corbellini JPN, Azevedo Filho CF, Sforza de Almeida MP, Batista RS. Sífilis: atualidades na abordagem terapêutica. *JBM* 2000;78(6):44-50.
25. Silva Néto, R. Neurosífilis: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Câmara Brasileira de Jovens Escritores, 2007, 72 p.

