



NEUROSSÍFILIS: UMA REVISÃO DA LITERATURA EVIDENCIANDO A CLÍNICA

**Yan Ker Marrara Peixoto¹, Patrícia Costa Lopes², Renata Santana Matiles³,
Feliphe Pinheiro Ramos⁴, Sergio Alvim Leite⁵, Renata de Freitas Mendes⁶**

¹ Graduando em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, yankemp@hotmail.com

² Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, patriciacostalopes04@gmail.com

³ Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, renatasantanamatiles@hotmail.com

⁴ Graduando em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, felipheramos10@hotmail.com

⁵ Docente em Medicina e Médico Cirurgião, Centro Universitário UNIFACIG,
sergioalvimleite@hotmail.com

⁶ Docente em Medicina e Farmacêutica, Centro Universitário UNIFACIG,
renatinhafmendes@gmail.com

Resumo: O comprometimento neurológico e suas repercussões nos pacientes portadores de sífilis tornaram-se raros após a terapêutica adequada com o uso de penicilina. Entretanto, a partir da década de 70, foi constatado um significativo aumento do número de casos, evidenciando a associação com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Nesses pacientes, o diagnóstico da neurosífilis assume a possibilidade de entremear as manifestações clínicas do SNC de ambas patologias, e de outras infecções oportunistas. Pelos fatos mencionados anteriormente, os autores do seguinte trabalho realizam revisão sistemática da literatura, evidenciando as manifestações clínicas associadas e a terapêutica recomendada.

Palavras-chave: Sífilis; Neurosífilis; Neurologia; *Treponema pallidum*; Penicilinoterapia.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde.

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível – IST, e permanece como um grave problema de saúde pública mundial, podendo se caracterizar por episódios de latência, quando o portador da infecção é completamente assintomático (LUKEHART, 2006). De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS, estima-se que existam mais de 12 milhões de novos casos a cada ano e que mais de 90% ocorram em países em desenvolvimento (HOOK, PEELING, 2004).

A neurosífilis designa todas as formas de comprometimento do Sistema Nervoso Central – SNC, causadas pela bactéria *Treponema pallidum*. Decorre de uma manifestação tardia da sífilis terciária e/ou tardia em pacientes imunossuprimidos, entretanto pode se manifestar nas fases primária ou secundária.

Impera-se o conhecimento que a bactéria causadora da patologia com maior frequência o SNC nos estágios iniciais da infecção, destarte, segundo Timmermans e Carr (2004), é possível verificar anormalidades do líquido cefalorraquidiano em até 40% dos casos de sífilis secundária. Ademais, nessa fase, o indivíduo portador da doença pode apresentar-se assintomático, com leves sinais meníngeos, e raramente pode ocorrer quadro de meningite aguda e acometimento de nervos cranianos.

O presente trabalho visa relatar uma breve revisão da literatura sobre o tema supracitado que corrobora para um problema extenso no âmbito da saúde pública. Embasando-se em bibliografias a priori relevantes sobre a temática envolvida.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, abrangendo a temática acerca de sífilis e neurosífilis, com embasamento teórico nos bancos de dados como MEDLINE/PubMed e Lilacs/SciELO, e livros de relevância e demasiada importância acerca do tema. Foi realizada em busca simples dos termos “Neurosífilis”, “Sífilis”. Como critério de inclusão foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, ou seja entre 2004 a 2019, que possuíam relação direta com o tema, escritos em português e inglês. Foram excluídos os artigos que não apresentavam disponibilidade da versão completa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A origem da sífilis, é incerta. Entretanto, através dos estudos de Rothschild & Rothschild (1995) e Rothschild et al. (1995), acredita-se que provavelmente surgiu a partir da Bouba – causada pelo *Treponema pallidum pertenue*, e sua primeira aparição remonta há aproximadamente 2000 anos atrás na América do Norte. Há indícios de que sua disseminação pela Europa, em meados do século XV, ocorreu através de Cristóvão Colombo e seus tripulantes. Nessa época, a doença estava associada com um alto índice de mortalidade e era reconhecida como ‘a Grande Varíola’.

Ademais, a identificação do agente causal da patologia só foi possível no século XX por Schaudinn e Hoffmann. O tratamento da sífilis pré-Penicilina, segundo relato de Pagnano & Bechelli (1987) era ineficaz, pois utilizavam compostos de mercúrio e sais de iodo. Dessa forma, uma proporção considerável de pacientes apresentava formas graves da doença, como lesões destrutivas cutâneas e mucosas, lesões cardiovasculares e lesões neurológicas. Contudo, a descoberta da Penicilina por Alexander Fleming em 1928, permitiu sua introdução no arsenal terapêutico, em 1943 pelo médico John Friend Mahoney (BERGER e DEAN, 2014), devido à sua eficácia, uso fácil e simples, baixo custo, tempo de tratamento curto e baixa possibilidade de efeitos colaterais.

Após o advento da penicilina, a incidência da doença reduziu drasticamente. Segundo Davis (2008), nos Estados Unidos, a taxa das primeiras internações nos hospitais psiquiátricos por neurosífilis caiu de 4,3 por 100.000 habitantes, em 1946, para 0,4 por 100.000 habitantes em 1960. Porém, nos últimos anos, o número de casos notificados de sífilis em estágio inicial aumentou tanto em indivíduos imunocompetentes, quanto em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida – HIV. Essa alteração no perfil epidemiológico da patologia deve-se tanto à ciclos de pico de disseminação, quanto à mudança de comportamentos sexuais e a maior prevalência da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

Abordando a História Natural da Doença, é possível dividir a sífilis em três fases sintomáticas: sífilis primária, sífilis secundária e sífilis terciária. Entre a sífilis secundária e a sífilis terciária há dois períodos de latência: fase latente precoce com duração menor que um ano e fase de latência tardia após um ano de contaminação (BRASIL, 2010).

A neurosífilis é a manifestação da sífilis no Sistema Nervoso e, apesar de poder ocorrer em todas as fases da doença, é mais provável o aparecimento na sífilis terciária. Entretanto, logo no início do curso da doença é possível que o *Treponema pallidum* alcance o Sistema Nervoso Central. Após esse contato, pode progredir como forma sintomática da neurosífilis ou permanecer assintomática (SWARTZ et al., 1998). Apesar de ser difícil classificar a neurosífilis devido aos diversos aspectos clínicos das manifestações da doença, didaticamente, é possível a dividir em assintomática, meníngea, parenquimatosa e gomatosa (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação da Neurosífilis

Assintomática	Meníngea	Parenquimatosa	Gomatosa
Precoce	Meningite sífilítica aguda	Paralisia geral	Cerebral
Tardia	Meningovascular	Tabes dorsalis	Espinal
	Cerebral	Paresia tabética (mista)	
	Espinal	Atrofia óptica	

Fonte: Barros AM et al., 2005, p. 123.

Sobre as formas de apresentação da doença, na neurosífilis assintomática o Líquido Cefalorraquidiano – LCR, pode ter algumas características alteradas, como pleocitose linfocitária e reatividade de testes sorológicos para sífilis, sem, entretanto, haver manifestações clínicas. Nesse caso, os testes treponêmicos – TPHA e FTA-ABS, normalmente se mostram positivos no, enquanto os testes não-treponêmicos – VDRL e PCR, por exemplo, podem não ser reativos (SANCHEZ et al., 2003).

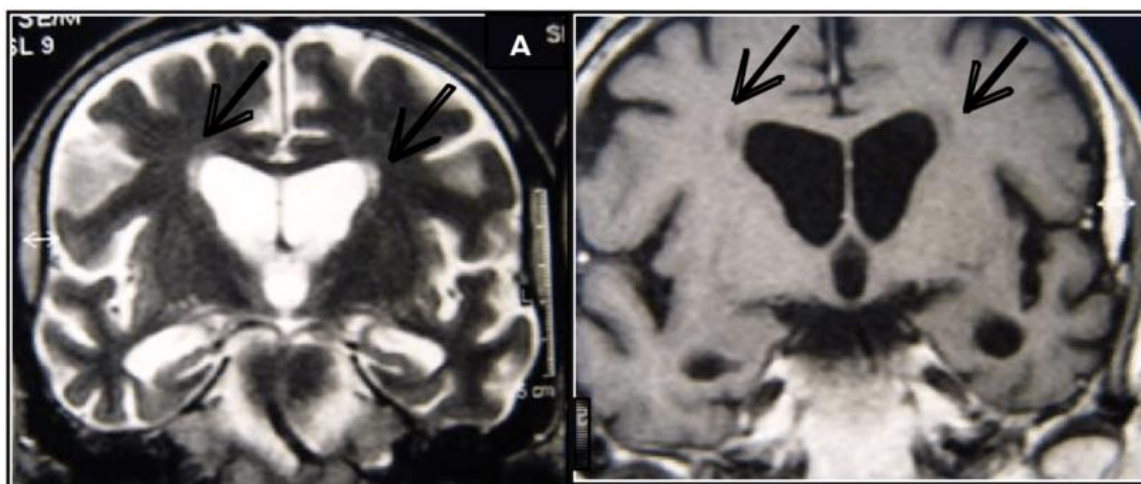
A meningite sífilítica aguda se desenvolve dentro dos 12 primeiros meses de infecção e em alguns casos é uma das manifestações iniciais da sífilis. Pode haver lesões de pares de nervos cranianos – II, VI, VII e VIII, assim como a apresentação de rigidez de nuca, dores de cabeça,

náusea, vômitos e sinais de hipertensão intracraniana (ROOS, 2003). É importante ressaltar que esse quadro da neurosífilis apresentava menor frequência antes do desenvolvimento do HIV (GHANEM, 2010).

A sífilis meningovascular caracteriza-se por endarterites (inflamação vascular) que podem ocorrer em vasos de qualquer parte do SNC e acarretar a formação de zonas de isquemia, desenvolvendo sinais neurológicos focais. Pode ser subdividida em espinal e cerebral de acordo com a área lesionada (BARROS, 2005). A sífilis cerebrovascular normalmente ocorre de 5 a 12 anos após o contato com o *Treponema pallidum* e ocasiona quadro neurológico semelhante à placa aterosclerótica, o qual pode consistir em afasias e hemiparesias ou hemiplegias, principalmente. Por outro lado, a sífilis meningovascular da medula espinhal pode surgir de 20 a 25 anos após o desenvolvimento da infecção sífilítica inicial, caracterizando-se por parestesias, e podendo se desenvolver para paraplegias ou paraparesias (SWARTZ et al., 1998).

Além disso, de acordo com DAVIS (2008), nas últimas décadas foi observado um desvio na apresentação clínica da neurosífilis de uma lesão parenquimatosa, bastante rara, para a forma da doença meningovascular, conforme observado na Figura 1, principalmente com o aparecimento recorrente da AIDS, que propicia o perfil de desenvolvimento precoce da patologia.

Figura 1 - Ressonância magnética cerebral - cortes coronais nas ponderações T1 (A) e T2 (B) de um doente com neurosífilis. As setas indicam áreas de enfarte lacunar.



Fonte: Barros AM et al., 2005, p. 126.

A neurosífilis parenquimatosa pode se apresentar de duas formas: paralisia geral ou *tabes dorsalis*. A apresentação clínica da paralisia geral é em demasia semelhante a outros quadros de enfermidades do SNC, como demência de Alzheimer, esclerose múltipla, tumores, acidente vascular cerebral por aterosclerose, etc. (O'DONNELL e EMERY, 2005).

Diante da sintomatologia clínica, estima-se que 85% do total de casos apresentaram as formas ditas típicas (MITSONIS et al., 2008):

1. Forma demencial simples: início insidioso, rapidamente progressivo, havendo um prejuízo global das funções cognitivas e ausência de sintomas produtivos.
2. Forma maníaco-depressiva: apresenta-se sob a forma de excitação maníaca. Ocorre perda da autocrítica, euforia, ideias de grandeza de proporções absurdas. É possível encontrar, ao invés disso, a instalação de um estado depressivo de conteúdo geralmente hipocondríaco e neurastênico.
3. Forma esquizofrênica: menos frequente que as anteriores, pode aflorar com um quadro paranoide, com ideias persecutórias ou de grandeza, mal sistematizadas, acompanhadas de fenômenos alucinatórios, visuais e auditivos, ou assumir a apresentação de uma síndrome catatônica.
4. Formas confusionais: evoluem com períodos de franca confusão mental, com pensamento incoerente, desorientação e alterações variadas da consciência. Podem ocorrer em associação com a história de dependência do álcool.

Dentre as formas atípicas descritas por MARRA (2009), são mais raras e constituem cerca de 15% dos casos:

1. Paralisia geral de Lissauer: caracteriza-se pela abundante sintomatologia neurológica local (paresias, convulsões, síndrome cerebelar, etc.), salientando-se que o déficit demencial é sempre tardio e parcial.
2. Tabo-paralisia: trata-se de uma superposição de sintomas de paralisia geral em uma *tabes* preexistente.

3. Paralisia geral infanto-juvenil: expressão da sífilis congênita, iniciada entre os 10 e 20 anos de idade, adota quase sempre a forma neurológica.

4. Paralisia geral senil: inicia-se entre os 60 e 85 anos de idade e se faz acompanhar de sintomas neurológicos importantes como estado demencial bastante pronunciado.

Tangente às manifestações clínicas, o início é insidioso, com determinada deterioração da cognição, apresentando o paciente dificuldade de concentração, irritabilidade e discretas alterações de memória. E, com a evolução do quadro, o paciente se não tratado, começa a apresentar hipotonia muscular, tremor de extremidades, disartria, convulsões, perda do controle autônomo de esfíncteres, e possível óbito. Como fora relatado, se não tratada, a doença poderá progredir em período de 3 a 4 anos após a instalação da sífilis terciária. (GHANEM, 2010)

A *tabes dorsalis* resulta do acometimento das raízes dorsais e da coluna posterior, principalmente a partir do nível lombar. Pode ocorrer de 20 a 25 anos após a infecção por sífilis (SWARTZ et al., 1998). O quadro se manifesta pela marcha atáxica, comprometimento da propriocepção e sensibilidade vibratória, assim como disfunção da bexiga, pupila de Argyll Robertson e atrofia óptica (ROMBERG, 1939).

A sífilis gomatosa é extremamente rara mesmo antes dos tratamentos com antibiótico e comporta-se no SNC como uma lesão compressiva, podendo causar lesões de nervos cranianos e sinais neurológicos focais (ROOS, 2003). Entretanto, há relatos de sífilis gomatosa em pacientes HIV positivos (WEINERT, 2008).

Após o surgimento da AIDS, e subsequente queda da capacidade imune dos indivíduos acometidos, não há uma parte do neuroeixo imune à ocorrência de doenças infecciosas e suas possíveis complicações (BERGER e DEAN, 2014). Nesse sentido, é importante ressaltar que a preocupação acerca da neurosífilis é ainda maior quando analisado se o paciente é HIV- positivo. Em 2002 o CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças, entidade relacionada ao controle de doenças nos Estados Unidos, afirmou que a sífilis teve uma incidência 77 vezes maior nas pessoas infectadas pelo HIV (CHESSON et al. 2005). Além disso, entre 2001 e 2004 foram avaliados casos de sífilis em Los Angeles que mostraram 0.06% de incidência da neurosífilis nos pacientes que não eram infectados pelo HIV, contra 2.1% de incidência nos indivíduos HIV positivos (TAYLOR et al. 2008).

Portanto, neste âmbito, deve-se ressaltar que a neurosífilis deve ser considerada um diagnóstico diferencial em pacientes com meningite asséptica, ou em situações de modificações comportamentais no paciente com HIV. Pelo espectro de gravidade da doença, a demora na conclusão diagnóstica, e terapêutica, obriga de acordo com Schiff e Lindberg (2002), sua inclusão no diagnóstico diferencial de pacientes jovens que apresentam declínio cognitivo. Por tal fato, em razão da extensa sintomatologia neuropsiquiátrica, o médico em sua prática clínica, deve atentar-se para a possibilidade de diagnóstico da doença referida.

Diante do supracitado, deve-se reforçar a importância do exame clínico neuropsiquiátrico, associado a realização de exames laboratoriais sorológicos, como o VDRL e análise do LCR – se forem constatados sinais positivos para exame neuropsiquiátrico e VDRL. Outro exame que deverá ser realizado caso haja ratificação diagnóstica para neurosífilis, é a angiografia cerebral, que é um método de diagnóstico útil para capacitar a diferenciação de isquemia por acidente vascular cerebral da isquemia provocada por sífilis cerebrovascular, a qual tem manifestações clínicas semelhantes. O fechamento precoce do diagnóstico e imediata intervenção possibilita um leque de repercussões positivas no prognóstico do paciente, além de contribuir com os indicadores epidemiológicos regionais.

De acordo com o Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos (2002), a terapêutica da neurosífilis consiste na administração de 18-24 milhões UI por dia de penicilina G aquosa cristalizada, por via endovenosa, fracionada em doses de 3-4 milhões UI de 4 em 4 horas, durante 10 a 14 dias. Caso ocorra quadro de reação de hipersensibilidade à penicilina, poderá fazer uso de Ceftriaxona na dose de 2g/dia, por via endovenosa ou intramuscular, durante 10-14 dias. Porém, são poucos estudos existentes sobre a eficácia do uso alternativo de ceftriaxone, pelo fato da possibilidade de haver reação cruzada entre os dois antibióticos. Em gestantes com neurosífilis que referem alergia à penicilina, deverá ser feita dessensibilização previamente à administração de penicilina.

4 CONCLUSÃO

A incursão das meninges pelo *Treponema pallidum* no período de disseminação sistêmica da sífilis, é frequente e precoce, seja na sífilis primária quer na secundária, mas geralmente de forma transitória. Continuamente à invasão no SNC, em situações de pacientes portadores de sífilis em estágio precoce, a infecção pode resolver espontaneamente, persistir como meningite sífilítica assintomática, ou evoluir para formas sintomáticas da doença. Em pacientes imundeprimidos, como portadores de HIV, a sífilis se torna agravada, pela situação delicada e infame do sistema

imunológico do indivíduo. A neurosífilis é capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinhal, e é considerada uma doença de difícil diagnóstico, pela ampla semelhança de sintomatologia clínica com outras patologias que envolvem o SNC. Deve-se indicar exames laboratoriais sorológicos, como testes treponêmicos e não-treponêmicos, sendo necessário atentar-se para os períodos de latência da doença. Além de salientar que para melhor traço diagnóstico, seja realizada angiografia e ressonância magnética cerebral.

É de suma importância ter conhecimento da extensão dos agravos e quadros de alterações neurológicas possíveis na neurosífilis, para que haja evocação e ratificação do diagnóstico, e que subsequentemente seja traçada a terapêutica adequada. O tratamento de escolha para todas as formas de sífilis, persiste sendo com a penicilino-terapia, como a mais eficaz maneira de prevenir a neurosífilis, e como tratamento compatível com a sífilis precoce.

5 REFERÊNCIAS

BARROS, Ana Margarida et al. Neurosífilis: revisão clínica e laboratorial. **Arquivos de Medicina**, v. 19, n. 3, p. 121-129, 2005.

BERGER, Joseph R.; DEAN, Dawson. Neurosyphilis. In: **Handbook of clinical neurology**. Elsevier, 2014. p. 1461-1472.

BINGHAM, J. S.; BARTON, S. E.; STARY, A. Sexually transmitted infections and human immunodeficiency virus infection in Europe: the way ahead?. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 15, n. 5, p. 402-404, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, **Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids**. 2010. 100 p. Acessado em 11 de Out. 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_estrategia_diagnostico_brasil.pdf.

CHESSON, Harrell W. et al. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. **Sexually transmitted diseases**, v. 32, n. 5, p. 265-269, 2005.

Center for Disease Control and Prevention (US). Sexually Transmitted Diseases - Treatment Guidelines 2002.

DAVIS, G. Aetiology and social epidemiology. Neurosyphilis. **Clio medica (Amsterdam, Netherlands)**, v. 85, p. 199, 2008.

GELDERBLOM H, PACHNER AR. Spirochetal Infections (Neurosyphilis and Lyme Neuroborreliosis). In: Evans RW, editors. **Saunders Manual of Neurologic Practice**. 1st ed. Saunders; 2003. pp. 730-35.

GHANEM, Khalil G. Neurosyphilis: a historical perspective and review. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 16, n. 5, p. e157-e168, 2010.

HOOK III EW, PEELING RW. Syphilis Control: a continuing challenge. **N Engl J Med** 2004; 351:2.

LUKEHART SA. Sífilis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. **Harrison Medicina Interna**. 15ª ed. Rio de Janeiro: Editora McGrawHill; 2006.

MARRA, Christina M. Update on neurosyphilis. **Current Infectious Disease Reports**, v. 11, n. 2, p. 127-134, 2009.

MITSONIS, C. H., KARARIZOU, E., DIMOPOULOS, N., TRIANTAFYLLOU, N., KAPAKI, E., MITROPOULOS, P., & VASSILOPOULOS, D. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. **International Journal of Neuroscience**, v. 118, n. 9, p. 1251-1257, 2008.

ROMBERG, E. H. Pupillary disturbances in tabes. **Zeitschrift Fur Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie**, v. 165, p. 369-372, 1939.

ROOS KL. Non Viral Infections. In: Goetz CG, editors. **Textbook of Clinical Neurology**. 2nd ed. Saunders; 2003. pp.

ROTHSCHILD, Bruce M.; HERSHKOVITZ, Israel; ROTHSCCHILD, Christine. Origin of yaws in the Pleistocene. **Nature**, v. 378, n. 6555, p. 343, 1995.

ROTHSCHILD, Bruce M.; ROTHSCCHILD, Christine. Treponemal disease revisited: Skeletal discriminators for Yaws, Bejel, and venereal syphilis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 1402-1408, 1995.

SANCHEZ MR. Syphilis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 6th ed. McGraw-Hill; 2003. pp. 2163-88.

SCHIFF E, LINDBERG M. Neurosyphilis. **South Med J** 95: 1083-1087, 2002.

SWARTZ MN, HEALY BP, MUSER DM. Late syphilis. In: Holmes K, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. **Sexually transmitted diseases**. 3rd ed. McGraw Hill; 1998. pp. 487-98.

TAYLOR, M. M., AYNALAM, G., OLEA, L. M., HE, P., SMITH, L. V., & KERNDT, P. R. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001–2004. **Sexually transmitted diseases**, v. 35, n. 5, p. 430-434, 2008.

WEINERT, L. S., SCHEFFEL, R. S., ZORATTO, G., SAMIOS, V., JEFFMANN, M. W., DORA, J. M., & GOLDANI, L. ZCerebral syphilitic gumma in HIV-infected patients: case report and review. **International journal of STD & AIDS**, v. 19, n. 1, p. 62-64, 2008.