

Abordagem Diagnóstica, Terapêutica e de Monitorização na Suspeita de Neurosífilis: Proposta de Protocolo Clínico

Diagnostic, Therapeutic and Monitoring Approach in Suspected Neurosyphilis: Proposal for a Clinical Guideline

Bárbara MARTINS^{1,2}, Gabriela CANELAS³, Rafael DIAS^{1,2}, Beatriz PRISTA-LEÃO^{3,4}, Cláudio SILVA^{3,4}, Andreia COSTA^{1,2}, André SILVA-PINTO^{3,4}

Acta Med Port 2024 Dec;37(12):871-882 • <https://doi.org/10.20344/amp.21847>

RESUMO

O presente protocolo clínico foi desenhado para servir como um guia hospitalar na abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização da neurosífilis, tendo em conta a positividade ou não para o vírus de imunodeficiência humana. A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, de notificação obrigatória, conhecida como a grande imitadora nosológica. Em cerca de 30% dos casos de doença não tratada ocorre infeção persistente do sistema nervoso central. A neurosífilis é uma forma grave e progressiva de sífilis, que pode ocorrer em qualquer estágio da doença, com frequente atraso no diagnóstico e tratamento. Classifica-se como neurosífilis precoce (meningite sífilítica, neurosífilis meningovascular ou gomas sífilíticas) e neurosífilis tardia (gomas sífilíticas, demência sífilítica ou *tabes dorsalis*). A importância da punção lombar prende-se não só com questões diagnósticas, mas também com a avaliação da eficácia do tratamento. O tratamento desta patologia em todos os estádios consiste em penicilina por via parentérica. Com este protocolo pretende-se facilitar a decisão clínica nos casos de suspeita de neurosífilis através de uma conduta sistematizada, individualizada e multidisciplinar.

Palavras-chave: Neurosífilis/diagnóstico; Neurosífilis/tratamento; Serodiagnóstico da Sífilis

ABSTRACT

This clinical guideline was designed to serve as a hospital guide in the diagnostic, therapeutic, and monitoring approach to neurosyphilis, considering whether there is positivity or not for the human immunodeficiency virus. Syphilis is a sexually transmitted notifiable disease, known as the great imitator. In around 30% of cases of untreated disease, there is a persistent central nervous system infection. Neurosyphilis is a severe and progressive form of syphilis, which can occur at any stage of the disease, with frequent delays in diagnosis and treatment. It is classified as early neurosyphilis (syphilitic meningitis, meningovascular neurosyphilis, or syphilitic gummas) and late neurosyphilis (syphilitic gummas, general paresis, or *tabes dorsalis*). The importance of lumbar puncture lies not only in its diagnostic value but also in evaluating the effectiveness of treatment. The treatment of this disease in all stages consists of parenteral penicillin. With this guideline, our aim is to facilitate clinical decision-making in cases of suspected neurosyphilis through a systematized, individualized, and multidisciplinary approach.

Keywords: Neurosyphilis/diagnosis; Neurosyphilis/treatment; Syphilis Serodiagnosis

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença de notificação obrigatória, cujo agente responsável é a bactéria *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*.¹ Pode ser adquirida ou congénita, sendo a primeira principalmente transmitida por via sexual, com 46% a 60% de risco de contágio por relação sexual desprotegida com parceiro infetado em estágio de sífilis precoce, ou risco superior na presença de lesões vaginais ou penianas por continuidade da mucosa exposta.²⁻⁴

De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), a taxa de notificação de sífilis aumentou de forma contínua até 2019 e novamente em 2021.⁵ Na Europa, em 2021, foram reportados sete casos de sífilis/100 000 habitantes.⁵ Portugal foi o sétimo país com mais casos reportados (10,5/100 000 habitantes).⁵ A doença é mais frequente em indivíduos entre os 25 e os 34 anos (em 32%) ou com idade igual ou superior a 45 anos

(30%), e em indivíduos do sexo masculino (razão de 9:1), particularmente em homens que têm sexo com homens (66%), metade dos quais infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH).^{1,5}

A sífilis pode ser dividida em três estádios, dependendo da apresentação clínica: sífilis primária (tipicamente úlcera única indolor no local da infeção, denominada 'cancro duro'), secundária (exantema maculopapular e adenopatias) e terciária (cardíaca, gumatosa e parenquimatosa).⁵⁻⁷ A maioria dos casos é diagnosticada no estágio primário ou secundário.⁶ Quando não tratada, a infeção pode tornar-se latente (fase assintomática), sendo não infecciosa (embora passível de transmissão vertical).⁵ Pode também dividir-se em sífilis precoce e tardia, dependendo se passou menos ou mais de um ano (segundo a ECDC) ou dois anos (segundo a Organização Mundial da Saúde) após exposição.⁶

1. Serviço de Neurologia. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

2. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Serviço de Doenças Infecciosas. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

4. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Bárbara Martins. barbarapmartins6@gmail.com

Recebido/Received: 20/05/2024 - Aceite/Accepted: 22/08/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



A sífilis precoce (sífilis infecciosa) inclui a sífilis primária, secundária e latente precoce, e a sífilis tardia inclui a sífilis latente tardia e terciária.^{1,5}

A neurosífilis é uma forma grave de sífilis, que pode ocorrer em qualquer fase da doença, com frequente atraso no diagnóstico e tratamento.⁶ Tem uma taxa de incidência mundial de 0,5 - 2,1 casos/100 000 habitantes, estimando-se uma frequência duas vezes superior em homens e nos doentes com infeção por VIH (maior risco na presença de imunodepressão, virémia e incumprimento terapêutico).^{7,8}

Na literatura existe uma grande heterogeneidade quanto às recomendações para abordagem diagnóstica e terapêutica desta patologia. Assim, o presente protocolo tem como objetivo sistematizar o conhecimento atual da abordagem da neurosífilis adquirida e propor algoritmos de gestão da doença em meio hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Este protocolo resulta de uma iniciativa conjunta do Serviço de Neurologia e do Serviço de Doenças Infecciosas da Unidade Local de Saúde de São João (ULSSJ), no Porto.

Foi efetuada uma revisão da literatura em inglês, recorrendo à base de dados PubMed, utilizando os termos de pesquisa “*neurosyphilis*, *meningovascular syphilis*, *syphilitic meningitis*, *syphilitic gumma*, *ocular syphilis*, *otosyphi-*

lis, *general paresis*, *paralytic dementia*, *syphilitic paresis* or *tabes dorsalis*”. Foram incluídos artigos escritos em inglês, português ou espanhol. Foram ainda consultadas as páginas da Organização Mundial da Saúde, dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e as normas e circulares normativas da Direção-Geral da Saúde. Como produto final, este trabalho encontra-se dividido em três secções. Na primeira, ‘abordagem diagnóstica perante suspeita de neurosífilis’, são descritas as manifestações clínicas da neurosífilis e a marcha de diagnóstico proposta. Na segunda, ‘abordagem terapêutica do doente com neurosífilis’, propõem-se esquemas terapêuticos, e na terceira, ‘proposta de monitorização e prognóstico’, discute-se o seguimento destes doentes, conforme a positividade para o VIH. Nas secções dois e três foi adotada a descrição da prática realizada na ULSSJ sob a forma de fluxograma, suportada pela evidência científica.

1. Abordagem diagnóstica perante suspeita de neurosífilis

1.1. Manifestações clínicas

As manifestações neurológicas da sífilis podem ocorrer em qualquer estágio da doença, embora o *T. pallidum* subespécie *pallidum* tenha tendência a cruzar a barreira hematoencefálica no início da infeção (Fig. 1).^{1,9} A neuroinvasão ocorre em até 40% dos doentes, com eliminação

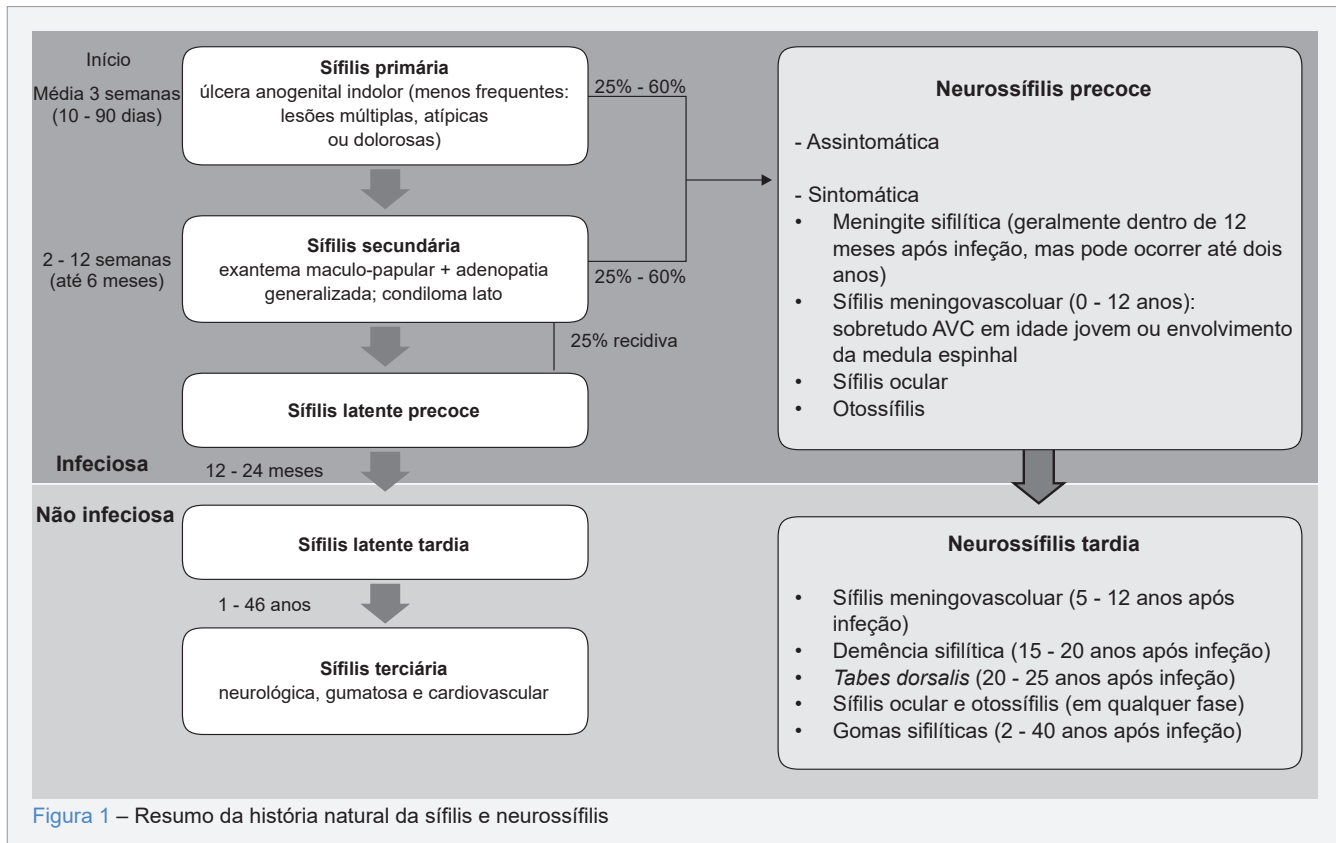


Figura 1 – Resumo da história natural da sífilis e neurosífilis

assintomática da bactéria do sistema nervoso central (SNC) em 70% desses casos (neuroinvasão nem sempre resulta em neurosífilis).^{1,6} Nos restantes 30% ocorre infeção persistente do SNC.^{6,7}

A neurosífilis assintomática é a forma mais comum de neurosífilis.⁷ Define-se pela ausência de sinais/sintomas de doença do SNC, embora possa haver evidência concomitante de sífilis primária ou secundária.⁶ Existe risco de progressão para neurosífilis sintomática, sendo este superior quanto maiores forem as alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR).⁶ Contudo, na maioria, as alterações do LCR resolvem-se sem tratamento.⁷

A neurosífilis sintomática pode classificar-se como 'precoce' (a mais frequente), ou 'tardia' (atualmente rara).¹ A maioria dos autores considera neurosífilis precoce como a que ocorre até um ano após a infeção, e inclui meningite, sífilis meningovascular ou gomas sífilíticas, com atingimento preferencial de meninges e vasos sanguíneos cerebrais (artérias de pequeno e médio calibre).^{1,10} A neurosífilis tardia ocorre geralmente anos a décadas após a infeção, é descrita em 10% - 20% dos casos não tratados, e inclui demência sífilítica e *tabes dorsalis*, com atingimento do parênquima cerebral e/ou medular.¹

Descrevem-se, de forma particular, as formas de neurosífilis sintomática (Fig. 1):

1. Neurosífilis sintomática precoce

a. Meningite sífilítica: mais frequente no primeiro ano após infeção, no estágio de sífilis secundária.⁹ Além de cefaleia, meningismo, náuseas e vômitos, outras manifestações comuns são neuropatias cranianas [por ordem decrescente de frequência: atingimento do nervo VII (facial), VIII (vestíbulo-coclear), VI (abducente) e II (ótico)], papiledema, crises epiléticas e alteração do estado mental.^{1,6} Febre é incomum.¹ Raramente, a meningite sífilítica atinge a medula espinhal e causa meningomielite ou paquimeningite hipertrofica com polirradiculopatia.¹ Alterações oculares (uveíte posterior, panuveíte, vitrite, retinite ou neuropatia ótica) e/ou otológicas (hipoacusia e insuficiência vestibular) podem ocorrer nesta fase, isoladamente ou com outros sinais e/ou sintomas, embora sejam mais frequentes na neurosífilis meningovascular.^{1,7}

b. Sífilis meningovascular: atualmente das manifestações mais comuns de neurosífilis.^{9,10} Embora comumente descrita na neurosífilis tardia (meses a anos após a infeção primária, com uma média de sete anos), a doença cerebrovascular é frequentemente observada no estágio de sífilis precoce, semanas a meses após a infeção primária.^{1,8} Acidente vascular cerebral isquémico

no adulto jovem, geralmente sem fatores de risco vasculares e mais frequente no sexo masculino, é a forma de apresentação mais comum, sobretudo no território da artéria cerebral média, seguido pelo território da artéria basilar, embora possa envolver qualquer território.¹ Caracteriza-se por vasculite (endarterite, com inflamação perivascular, em vasos de pequeno e médio calibre), cujo estreitamento luminal predispõe a trombose e isquemia.⁷ Raramente resulta em dilatação aneurismática.^{1,8} Sintomas prodrômicos como cefaleia, tonturas ou alterações da personalidade, dias a semanas pré-evento vascular, são comuns.¹ A ressonância magnética (RM) cerebral pode mostrar uma ou mais áreas de enfarte em diferentes territórios, e a angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) ou angio-RM podem evidenciar estenoses arteriais segmentares focais ou oclusões, semelhante a outras vasculites.^{1,7,10}

c. Gomas sífilíticas: áreas focais de inflamação, em massa, contíguas às leptomeninges, com origem mais comum na pia-máter da convexidade, frequentemente confundidas com meningiomas.¹ Podem manifestar-se apenas na fase tardia da sífilis.⁹ Na RM cerebral apresentam-se tipicamente hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, com edema perilesional e captantes de contraste.¹

2. Neurosífilis sintomática tardia (parenquimatosa)

a. Demência sífilítica ou parálítica (anteriormente designada 'paresia geral' ou 'paralisia geral do louco'): forma de encefalopatia crónica que se apresenta com sintomas neuropsiquiátricos, mais comumente pelos 35 - 50 anos, 5 a 25 anos a após infeção primária.^{1,7} Pode ter várias manifestações clínicas, mimetizando qualquer doença psiquiátrica.⁶ Início habitual por queixas mnésicas e alterações da personalidade insidiosas, como irritabilidade, apatia e défice de atenção, semelhantes a uma demência frontotemporal. Posteriormente, podem apresentar alucinações, delírios, hipomania ou sintomatologia depressiva.⁸ A maioria apresenta agravamento progressivo até ao aparecimento de demência, tipicamente acompanhada por disartria, alterações pupilares, tremor da língua, crises epiléticas e incontinência urinária e/ou fecal.^{1,7} A RM cerebral apresenta geralmente atrofia, sobretudo frontotemporal, ou lesões hiperintensas subcorticais em T2-FLAIR; contudo, pode ser

normal ou ter atrofia ligeira.¹

b. *Tabes dorsalis*: caracteriza-se por ataxia sensitiva, com alteração importante da sensibilidade propriocetiva, dor radicular e alterações pupilares.¹ Atualmente é uma forma incomum de neurosífilis, descrita vários anos a décadas após a infeção primária (média de 21 anos).^{1,7} Resulta de uma radiculo-neuronopatia cronicamente progressiva (envolvimento dos gânglios da raiz dorsal e raízes), com degeneração secundária das colunas posteriores.^{6,8} Os primeiros sintomas são parestesias e/ou hiperestesia em território radicular (dor tipo pontada ou choque durante minutos a dias) e disfunção vesical, com retenção urinária.¹ Posteriormente surge hipostesia (sobretudo perda propriocetiva e vibratória), associada a ataxia da marcha, sinal de Romberg positivo e hiporreflexia.¹ Pode, menos frequentemente, ocorrer hipostesia algica e tátil.¹ A perda da sensibilidade propriocetiva e algica pode levar a lesões repetidas e graves nas articulações, resultando em articulações de Charcot – artropatia neuropática.¹ Outro sinal frequente de neurosífilis sintomática tardia, embora não patognomónico, é a pupila de Argyll Robertson: pupilas pequenas e irregulares, não reativas à luz, mas reativas à convergência e acomodação, que se dilatam incompletamente com midriáticos e não dilatam em resposta à dor. Este sinal pode estar presente tanto na demência sífilítica como na *tabes dorsalis*, embora seja mais frequente nesta última.¹

3. Sífilis ocular e otossífilis

Podem ocorrer em qualquer fase da doença, frequentemente associadas a meningite.¹ A sífilis ocular pode envolver qualquer estrutura ocular, mas mais frequentemente resulta em uveíte posterior e panuveíte, e tende a agravar com corticosteróides tópicos e/ou sistémicos.⁷ É bilateral em até 50% dos casos.^{1,7}

A otossífilis pode manifestar-se por hipoacusia (suspeitar se for aguda, sem outra causa identificada, e geralmente neurosensorial), com ou sem acúfenos, ou por vertigem e/ou nistagmo.⁷

4. Neurosífilis atípica

Casos de neurosífilis que não preenchem critérios para as formas “clássicas”, como encefalite do lobo temporal (mimetiza infeção por vírus *Herpes simplex 1* ou encefalite límbica). Outras estruturas, como tálamo, lobos parietal e occipital, podem ser afetadas. As principais manifestações clínicas são défice cognitivo e crises epiléticas, mais frequentemente resultantes da combinação de formas clássicas, como sífilis meningovascular e demência sífilítica.⁹

1.2. Diagnóstico laboratorial

1.2.1. Primeiro passo: diagnóstico de sífilis

Em caso de suspeita clínica de neurosífilis deve ser realizado um teste laboratorial sanguíneo para sífilis, já que todos os doentes com neurosífilis têm evidência sérica de sífilis atual ou passada.⁹

Tabela 1 – Interpretação dos resultados de testes treponémicos e não treponémicos no sangue

Teste treponémico (TPPA/TPHA)	Teste não treponémico (VDRL)	Interpretação
Positivo	Positivo	Confirma o diagnóstico de sífilis
Positivo*	Negativo	a) sífilis muito precoce (se suspeita recomenda-se repetir o teste não treponémico em duas a quatro semanas) b) sífilis tratada (se história de tratamento) c) sífilis tardia não tratada A não ser que a história clínica/exame físico apontem para uma infeção recente, doentes não tratados previamente devem ser tratados para sífilis de duração desconhecida ou sífilis latente tardia.
Negativo	Positivo	Falso positivo do teste não treponémico [razões possíveis: doenças e fatores não relacionados com a sífilis, como outras infeções (p. ex., vírus de imunodeficiência humana), doenças autoimunes, vacinas, uso de drogas injetáveis, gravidez e idade avançada]
Negativo	Negativo	Exclui diagnóstico de sífilis, exceto se realizado muito precocemente após contágio

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico.

*: No caso de teste treponémico positivo e teste não treponémico negativo, quando a suspeita é alta, recomenda-se a realização de um terceiro teste treponémico (por exemplo, FTA-ABS) para excluir falsos positivos do primeiro teste treponémico

O diagnóstico de sífilis é frequentemente realizado de forma indireta, através de dois tipos de testes serológicos: testes não treponémicos ou treponémicos (Tabela 1).¹¹

Os testes não treponémicos [p.ex., *venereal disease research laboratory* (VDRL)] avaliam a presença de anticorpos contra o antígeno cardiolipina-lectina-colesterol através de uma reação de aglutinação.¹¹ São testes quantitativos, expressos em título (formas de diluição) e indicam 'atividade' da doença.¹ Quanto maior for a diluição máxima em que se deteta a reação de aglutinação, maior será o título e a atividade da doença.⁷ Estes testes positivam em 10 a 15 dias após aparecimento da úlcera sífilítica.⁷ O resultado poderá ser falsamente negativo se o teste for realizado precocemente (fase muito precoce de sífilis) ou por fenómeno prozona (quando a concentração de anticorpos no sangue é tão alta que é superior à de antígenos e interfere na aglomeração de complexos antígeno-anticorpo, mais frequentemente descrito na sífilis secundária).¹ Na neurosífilis precoce, o VDRL sérico é quase sempre positivo, mas pode ser negativo na neurosífilis tardia, em 30% dos doentes, originando falsos negativos, devido à diminuição dos títulos ao longo do tempo, que ocorre mesmo sem tratamento.¹

Os testes treponémicos [p.ex., teste de hemaglutinação de *T pallidum* (TPHA), teste de aglutinação de partículas de *T pallidum* (TPPA), teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente (FTA-ABS) e imunoenaios enzimáticos automatizados (EIA)] são qualitativos e indicam 'contacto' prévio com *T pallidum*.^{1,11} Estes testes têm alta sensibilidade e especificidade, permanecem reativos para toda a vida independentemente do tratamento, e são um bom indicador de infeção prévia (não informam sobre atividade da doença, nem distinguem infeção ativa de infeção prévia, mas indicam se o doente já teve sífilis alguma vez).¹ Assim, os testes treponémicos são cada vez mais utilizados como teste de rastreio inicial (algoritmo de diagnóstico reverso), e tornam-se positivos em cinco a 15 dias após aparecimento da úlcera sífilítica, geralmente mais cedo do que os testes não treponémicos.^{1,11,12} Em doentes com testes treponémicos (TPPA/TPHA) não reativos no sangue não é necessário fazer investigação para neurosífilis (exclui o diagnóstico de sífilis e neurosífilis). No caso de teste treponémico positivo e teste não treponémico negativo, quando a suspeita é alta, recomenda-se a realização de um terceiro teste treponémico (p.ex., FTA-ABS) para excluir falsos positivos do primeiro teste treponémico (muito raro).⁷

1.2.2. Segundo passo: quando realizar punção lombar

Uma questão que se coloca é "quando realizar punção lombar?". De acordo com a experiência clínica dos autores, e com base nas recomendações atuais,^{9,13,14} a prática é re-

comendada nas seguintes situações:

1. Presença de sinais e/ou sintomas neurológicos, oculares ou auditivos sugestivos de neurosífilis, em qualquer estágio de sífilis, com serologia de sífilis positiva. Realça-se que, nas recomendações de 2021 para doenças sexualmente transmissíveis (DST), os CDC não recomendam punção lombar na sífilis ocular e otossífilis em caso de sintomas oculares ou auditivos isolados (sem disfunção de nervo craniano e sem alterações ao exame neurológico), advogando que até 30% destes doentes têm LCR normal e o tratamento será sempre igual ao da neurosífilis.¹³ Contudo, é opinião dos autores deste artigo realizar punção lombar nestas situações (mesmo que isoladas), para obter um diagnóstico e/ou diagnóstico diferencial, sobretudo na ausência de achados específicos na fundoscopia ocular e/ou otoscopia realizadas por oftalmologia e/ou otorrinolaringologia. Em caso de sífilis ocular ou otossífilis com alterações no exame neurológico é sempre necessária uma avaliação do LCR.^{13,14}
2. Sífilis terciária ativa (cardiovascular ou gumatosa).^{13,14}
3. Doentes com infeção por VIH com sífilis assintomática, com contagem de linfócitos T CD4+ \leq 350 /mm³ e título de VDRL sérico \geq 1:32 (maior risco de neurosífilis por dificuldade na eliminação do *T pallidum* do LCR devido à imunodepressão). Esta indicação é de baixa evidência, baseada na opinião de peritos, optando-se por decisão caso-a-caso pelo médico assistente.^{13,14} Os CDC, por exemplo, consideram que a punção lombar deve ser reservada para doentes com exame neurológico anormal.¹³
4. Se o título do teste não treponémico aumentar de forma significativa (aumento igual ou superior a quatro vezes), no seguimento após tratamento de sífilis primária, secundária ou latente, na ausência de reinfeção.⁷
5. Resposta serológica inadequada no final do seguimento, ou seja, redução inferior a quatro vezes do título do teste não treponémico, 12 a 24 meses após o tratamento ou título pós-tratamento $>$ 1:32, na ausência de reinfeção.⁷

Em caso de punção lombar, considera-se pertinente pedir no estudo de LCR: células com contagem diferencial, proteínas, glicose (com determinação de glicemia capilar uma a duas horas pré-punção lombar), teste VDRL e teste FTA-ABS. Os ensaios de PCR para deteção de *T pallidum* no LCR para sustentação do diagnóstico de neurosífilis são considerados atualmente de valor limitado, por baixa sensibilidade e especificidade.^{1,7,15}

1.2.3. Terceiro passo: como interpretar os resultados do LCR

Na interpretação dos achados no LCR, pleocitose (10 - 100 células/ μL) está presente em 83%, com predomínio de células mononucleares, e proteinorráquia ($> 45 \text{ mg/dL}$) em 68% dos casos.^{6,9} Contudo, a contagem de células e proteínas no LCR pode ser normal, sobretudo na neurosífilis parenquimatosa ou se houver atingimento isolado de nervo craniano.^{9,14,15} De notar que, em doentes com infeção por VIH, a contagem de leucócitos no LCR pode estar elevada (> 5 leucócitos/ mm^3) apenas por esta infeção, especialmente nos doentes sem terapêutica antirretrovírica; assim, a utilização de um valor limite mais elevado (> 20 leucócitos/ mm^3) pode aumentar a especificidade do diagnóstico de neurosífilis nesta população (Figs. 2 e 3).¹³ Contudo, em doentes VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico $< 200/\mu\text{L}$ e ARN (ácido ribonucleico)-VIH < 50 cópias (supressão virológica) e sob terapêutica antirretrovírica é aconselhado valorizar qualquer valor de leucócitos $> 5/\mu\text{L}$.⁶

O teste VDRL no LCR apresenta elevada especificidade (74% - 100%), mas baixa sensibilidade (30% - 70%): na presença de sinais e/ou sintomas neurológicos e ausência de contaminação sanguínea, um teste reativo estabelece o diagnóstico de neurosífilis, mas se não reativo não exclui neurosífilis.^{7,13} Assim, em caso de teste VDRL negativo, a

pleocitose e/ou níveis elevados de proteínas no LCR juntamente com sinais e/ou sintomas sugestivos de neurosífilis podem apoiar o diagnóstico de neurosífilis e justificar tratamento empírico.¹⁵ Este teste pode ser raramente falso positivo quando o LCR está visivelmente hemorrágico ou se neoplasia maligna do SNC, sobretudo meningite carcinomatosa.^{16,17}

O FTA-ABS no LCR tem elevada sensibilidade (80% - 100%), mas menor especificidade do que os testes não treponémicos: não confirma o diagnóstico de neurosífilis, mas torna-o altamente improvável se negativo, principalmente se existirem sinais e/ou sintomas neurológicos inespecíficos.^{1,9,13} Tal como no sangue, frequentemente permanece positivo por muito tempo após o tratamento, ao contrário do VDRL, que, tal como a contagem de células e proteínas no LCR, desce após o tratamento bem-sucedido.¹

As alterações no LCR dependem do tipo clínico de neurosífilis (Tabela 2).⁹ A pleocitose tende a ser superior na neurosífilis precoce em comparação com as formas tardias.^{11,17} Na meningite sintomática, a contagem de linfócitos é tipicamente 200 - 400 células/ μL e as proteínas 100 - 200 mg/dL.⁹ Na neurosífilis meningovascular, as alterações são menos acentuadas do que na meningite aguda: pleocitose linfocítica 10 - 100 células/ μL e proteínas 100 - 200

Tabela 2 – Tabela resumo de neurosífilis

Estádio	Clínica	Achados laboratoriais típicos
Precoce		
Neurosífilis precoce assintomática	Nenhuma (assintomáticos)	VDRL no LCR reativo e/ou células no LCR $> 5/\mu\text{L}$ (tipicamente $< 100/\mu\text{L}$) e/ou proteínas $> 45 \text{ mg/dL}$ (geralmente $< 100 \text{ mg/dL}$)
Meningite sífilítica	Cefaleia, meningismo, fotofobia, lesão de nervo craniano (sobretudo nervo ótico e vestibulo-coclear), confusão, crises epiléticas; sintomas ocorrem semanas a meses após infeção	VDRL sérico e no LCR reativos, TPPA/TP ou FTA-ABS no LCR reativo; contagem células LCR 10 - 400/ μL ; proteínas 100 - 200 mg/dL
Precoce e tardia		
Sífilis meningovascular	Acidente vascular cerebral, lesão de nervo craniano, meningismo, meningiomielite com mielopatia progressiva, incluindo disfunção de esfíncteres	VDRL sérico e no LCR reativo; contagem células no LCR 5 - 100/ μL ; proteínas 100 - 200 mg/dL
Tardia		
Demência sífilítica	Demência rapidamente progressiva, alteração da personalidade, delírios, tremor, disartria. Pupilas de Argyll Robertson em $< 50\%$	VDRL sérico reativo em pelo menos 50% dos casos, VDRL no LCR reativo, TPPA/TP ou FTA-ABS no LCR geralmente reativo; pleocitose ligeira e crónica (25 - 75 células/ μL , mononucleares), proteínas 50 - 100 mg/dL
Tabes dorsalis	Marcha atáxica, sinal de Romberg proeminente, dor tipo choque/relâmpago nos membros inferiores e tronco, alteração importante da propriocepção, articulações de Charcot, pupilas de Argyll Robertson na maioria dos doentes, paraparesia com arreflexia e disfunção de esfíncteres	VDRL sérico possivelmente não reativo, VDRL no LCR reativo, TPPA/TP ou FTA-ABS geralmente reativo; pleocitose ligeira, crónica (10 - 50 células/ μL); proteínas 45 - 75 mg/dL

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico.

mg/dL.⁹ Na demência sífilítica, o LCR mostra pleocitose de 25 - 75 células/ μ L e proteínas de 50 - 100 mg/dL.⁹ Em todas estas formas de doença, o VDRL no LCR é geralmente reativo. Na *tabes dorsalis*, o LCR pode apresentar ligeira pleocitose (10 - 50 células/ μ L) e proteínas de 45 - 75 mg/dL, ou pode ser normal; o VDRL não é reativo em até 25% dos casos.^{9,11}

1.2.4. Quarto passo: classificação e diagnóstico de neurosífilis

Não há consenso quanto aos critérios de diagnóstico de neurosífilis, e não existem critérios 100% sensíveis e específicos que possam excluir definitivamente ou garantir o seu diagnóstico.^{1,15} Além disso, a maioria das recomendações não se baseia em estudos de alta qualidade, exigindo-se senso clínico na interpretação dos testes serológicos, perfil do LCR, juntamente com a história clínica e exame neurológico.^{1,6} Propomos os seguintes critérios de diagnóstico:

Para neurosífilis definitiva:

- Teste treponémico sérico reativo e
- VDRL positivo no LCR.

Se VDRL negativo no LCR, para neurosífilis sintomática ou assintomática provável:

- Teste treponémico sérico reativo
- Uma das seguintes:
 - Se VIH-negativo: células no LCR > 5/ μ L ou proteínas no LCR > 45 mg/dL na presença de teste FTA-ABS positivo no LCR, na ausência de outras causas justificativas;
 - Se VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico < 200/ μ L e ARN-VIH < 50 cópias (supressão virológica) e sob terapêutica antirretrovírica: células no LCR > 5/ μ L;
 - Se VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico > 200/ μ L e/ou ARN-VIH \geq 50 cópias e/ou sem terapêutica antirretrovírica: células no LCR > 20/ μ L e teste FTA-ABS positivo no LCR.

As Figs. 2 e 3 representam uma proposta de algoritmo diagnóstico para abordagem de neurosífilis em doente VIH negativo e positivo, respetivamente.

A neuroimagem pode ser útil no diagnóstico e tratamento de neurosífilis, sobretudo a RM cerebral, mas os achados são geralmente inespecíficos.⁷ Assim, estes exames geralmente não são necessários como parte da investigação de neurosífilis, exceto se houver outra hipótese diagnóstica ou em caso de pressão intracraniana aumentada.⁷

2. Abordagem terapêutica do doente com neurosífilis

2.1. Proposta terapêutica

A terapêutica antibiótica está indicada em todos os estádios de neurosífilis e deve ser preferencialmente administrada por via endovenosa, para atingimento de níveis treponemicidas no LCR.^{14,18} O tratamento deve ser iniciado imediatamente, uma vez que algumas das complicações podem ser reversíveis e o sucesso terapêutico relaciona-se de forma inversa com o tempo de infeção não tratada.^{1,7}

O tratamento de primeira linha para neurosífilis (sintomática ou assintomática) é a administração endovenosa de penicilina G aquosa [24 milhões de unidades (MU)/dia: quatro MU a cada quatro horas ou 24 MU em perfusão contínua] durante 10 - 14 dias.^{7,9,14,18-20} Para evitar sobrecarga de sódio ou potássio, recomenda-se intercalar benzilpenicilina aquosa sódica com potássica (p. ex., benzilpenicilina sódica quatro MU 8/8 h, alternada com benzilpenicilina potássica quatro MU 8/8 h).⁷ A experiência clínica sugere que 10 - 14 dias de penicilina são adequados, mas nenhum estudo comparou diretamente o tratamento com 10 ou 14 dias; inclusive, há estudos com ciclos de oito dias com boa resposta terapêutica.⁷

No caso de alergia à penicilina, recomenda-se realização de dessensibilização à penicilina, para posterior tratamento com esquema de primeira linha ao invés de esquema alternativo.^{7,9,14,18-20}

Em alternativa à penicilina, a utilizar em situações muito pontuais e com evidência limitada, os CDC recomendam ceftriaxona 1 - 2 g/dia por via endovenosa ou intramuscular, durante 10 - 14 dias.^{7,9,14,18,20,21} Recomendações do Reino Unido sugerem ainda como alternativa, doxiciclina 200 mg oral 12/12 h, por 21 - 28 dias. Contudo, os CDC e as recomendações europeias não o recomendam, pelo que os autores consideram que esta deve ser uma solução de último recurso, com decisão partilhada entre médico e doente.^{7,9,20}

A penicilina G parentérica é o único tratamento com eficácia documentada para a sífilis durante a gravidez.²⁰ Mulheres grávidas com sífilis em qualquer estádio e com alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina.¹³

Uma vez que os esquemas recomendados para o tratamento da neurosífilis são mais curtos que o recomendado para o tratamento das formas de sífilis tardia, deve ser ainda considerada a administração semanal de benzilpenicilina benzatínica 2,4 MU por via intramuscular, durante três semanas após o término do tratamento da neurosífilis, de forma a completar um tempo de terapêutica semelhante.^{19,22}

A sífilis ocular e a otossífilis são tratadas com os mesmos esquemas utilizados na neurosífilis, independentemente da presença/ausência de alterações no LCR.¹⁹ O

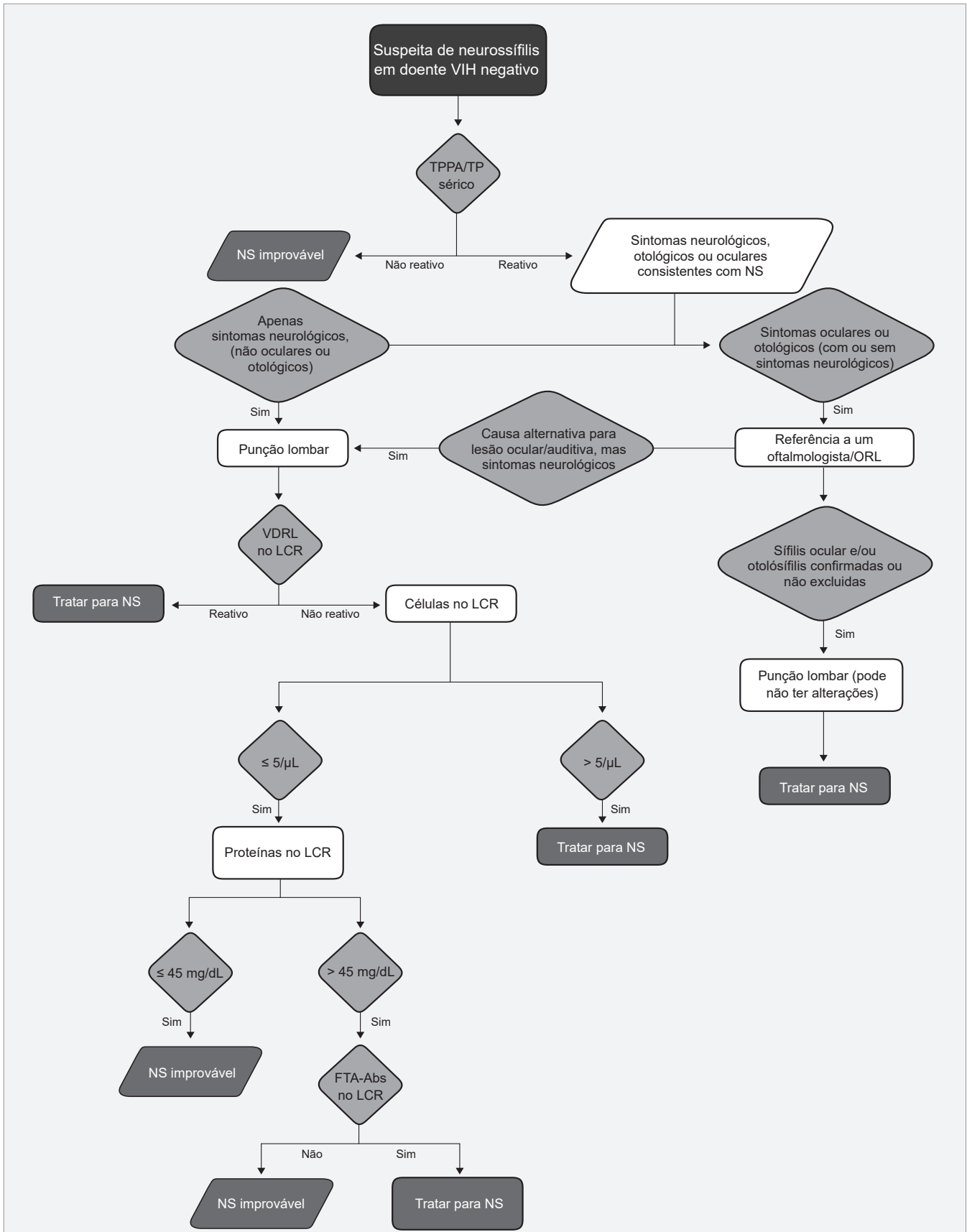


Figura 2 – Proposta de algoritmo para abordagem de neurosífilis em doente VIH negativo

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; NS: neurosífilis; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

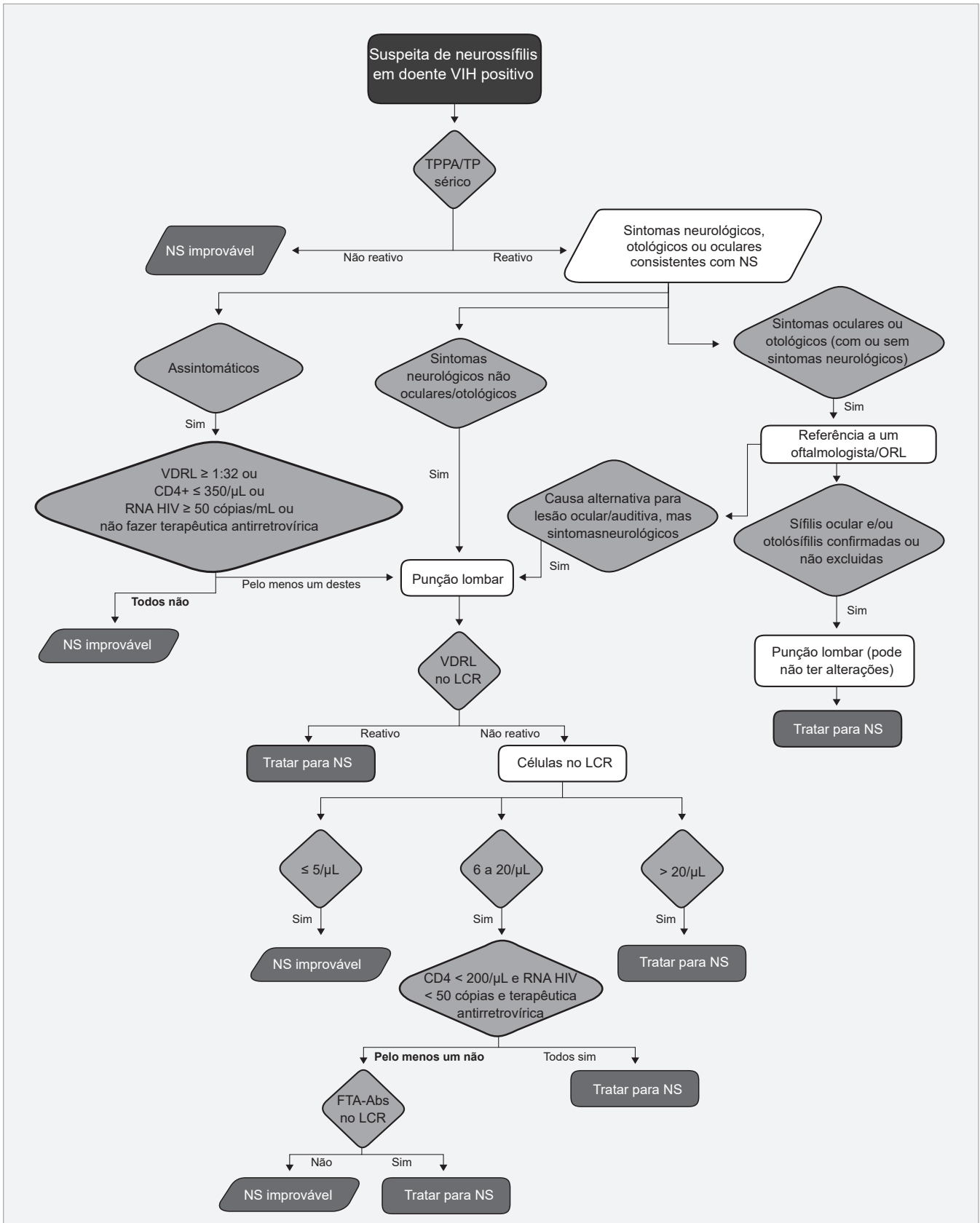


Figura 3 – Proposta de abordagem de neurosífilis em doente VIH positivo
 FTA-Abs: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; NS: neurosífilis; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

EDITORIAL
 ARTIGO ORIGINAL
 PROTOCOLOS
 ARTIGOS CURTOS
 ARTIGO DE REVISÃO
 CASO CLÍNICO
 IMAGENS MÉDICAS
 NORMAS ORIENTAÇÃO
 CARTAS

seu tratamento é frequentemente realizado em associação com corticoterapia sistémica (se sem contraindicação) como adjuvante para controlo de sinais/sintomas, embora o efeito benéfico da associação não esteja comprovado em ensaios clínicos.^{13,19} Também não existem estudos controlados para definir a dose e duração ideais da corticoterapia nestes casos.⁷

2.2. Complicações possíveis do tratamento

A reação de Jarisch-Herxheimer é uma reação sistémica autolimitada, que surge nas primeiras 6 - 8 horas (eventualmente até 24 h) após início de antibioterapia. Caracteriza-se por febre, cefaleias, mialgias, fadiga, taquicardia, vasodilatação com *flushing* e hipotensão ligeira.^{7,19,23} Pode ocorrer em qualquer estágio da infeção, embora seja mais frequente na sífilis secundária.^{9,14} Está descrita em 1% - 2% dos casos de neurosífilis, com agravamento do estado neurológico após início de tratamento.⁹ Na presença da reação, recomenda-se tratamento sintomático analgésico, não estando recomendada a suspensão do tratamento antibiótico.^{7,9,14} Não se recomenda tratamento com corticosteróides.⁹

2.3. Rastreio e prevenção de outras DST

Todas as pessoas com neurosífilis, sífilis ocular ou otossífilis devem ser testadas para outras DST, nomeadamente VIH e infeção por vírus da hepatite B e C, no momento do diagnóstico.^{13,14} Se o teste de VIH for negativo, deverá avaliar-se a elegibilidade destes indivíduos para esquemas de profilaxia pré ou pós-exposição (PrEP/PEP) ao VIH.^{13,14}

Recomenda-se rastreio de sífilis em pessoas com risco aumentado de exposição, tendo em conta o contexto epidemiológico, como homens que têm sexo com homens, que utilizam PrEP e mulheres grávidas com diagnóstico de sífilis, mesmo quando os contactos apresentam sífilis latente (assintomática).²⁴

3. Proposta de monitorização e prognóstico

A eficácia do tratamento da neurosífilis é avaliada pela resposta clínica, monitorização do teste não treponémico sérico e monitorização das alterações no LCR, sendo expectável redução do título de VDRL no LCR, da pleocitose e proteinorráquia ao longo do tempo (esta última pode persistir mesmo após normalização de outros parâmetros, não devendo ser utilizada como critério único para decisão de retratamento).^{6,18} A Fig. 4 propõe um algoritmo de monitorização destes doentes.

A nível sérico, se o teste não treponémico (VDRL) for reativo previamente ao tratamento, este deve ser repetido de forma regular após o tratamento (aos três, seis e 12 - 24 meses) em todos os doentes.⁶ Em doentes com VIH,

a monitorização sérica deve ser sempre feita até aos 24 meses.⁶ A normalização do título sérico de VDRL, definida como queda de pelo menos quatro vezes (\geq duas diluições) no título do teste não treponémico documentado à data do início de tratamento, é preditor da normalização dos parâmetros do LCR após tratamento de neurosífilis, pelo que a monitorização com punções lombares de repetição é desnecessária em doentes VIH-negativo ou com infeção VIH bem controlada sob terapêutica antirretrovírica.^{6,19}

Nos restantes doentes (VDRL sérico não reativo pré-tratamento, sem normalização do VDRL sérico pós-tratamento ou nos VIH-positivo sem terapêutica antirretrovírica e sem supressão virológica), recomenda-se a realização de punção lombar de reavaliação aos seis meses após tratamento, e subsequentemente a cada seis meses até à normalização da contagem celular.^{6,9,18} Um VDRL negativo no LCR após o final do tratamento traduz um tratamento bem sucedido, mas pode não ocorrer.¹ Durante o primeiro ano é expectável a redução do título de VDRL no LCR em quatro vezes (\geq duas diluições), mas títulos baixos (\leq 1:8) podem persistir em ~15% dos doentes.⁹ Os testes treponémicos (TPPA, FTA-ABS) mantêm-se positivos indefinidamente pelo que não devem ser utilizados na avaliação da resposta terapêutica.⁹

Deve considerar-se retratamento em caso de^{6,9}:

1. ausência de diminuição da contagem celular nos primeiros seis meses após tratamento ou pleocitose em crescendo ou não resolvida dois anos após tratamento (na ausência de diagnóstico alternativo);
2. ausência de diminuição do título de VDRL no LCR \geq quatro vezes (\geq duas diluições) após um ano de tratamento (ou não negatização se título inicial $<$ 1:2) ou aumento do título $>$ duas diluições;
3. progressão clínica dos sintomas neurológicos (na ausência de diagnóstico alternativo).

Em geral, o tratamento antibiótico atempado e adequado melhora significativamente o prognóstico da neurosífilis.¹ O tipo de apresentação e fase de deteção têm implicação prognóstica: doentes com neurosífilis precoce têm maior probabilidade de recuperar comparativamente aos diagnosticados em estádios tardios.⁷ Os doentes tratados podem apresentar sintomas residuais sequelares (défice cognitivo, piramidalismo, crises epiléticas, ataxia, paresia de nervos cranianos, alteração visual, distúrbio da marcha, afasia e hemiparesia), mas não é expectável deterioração clínica após tratamento.^{7,9}

4. Condições e limitações da aplicação do protocolo

O presente protocolo baseia-se nas recomendações internacionais e experiência clínica de um grupo de peritos do Centro Hospitalar de São João, no Porto, em Portugal.

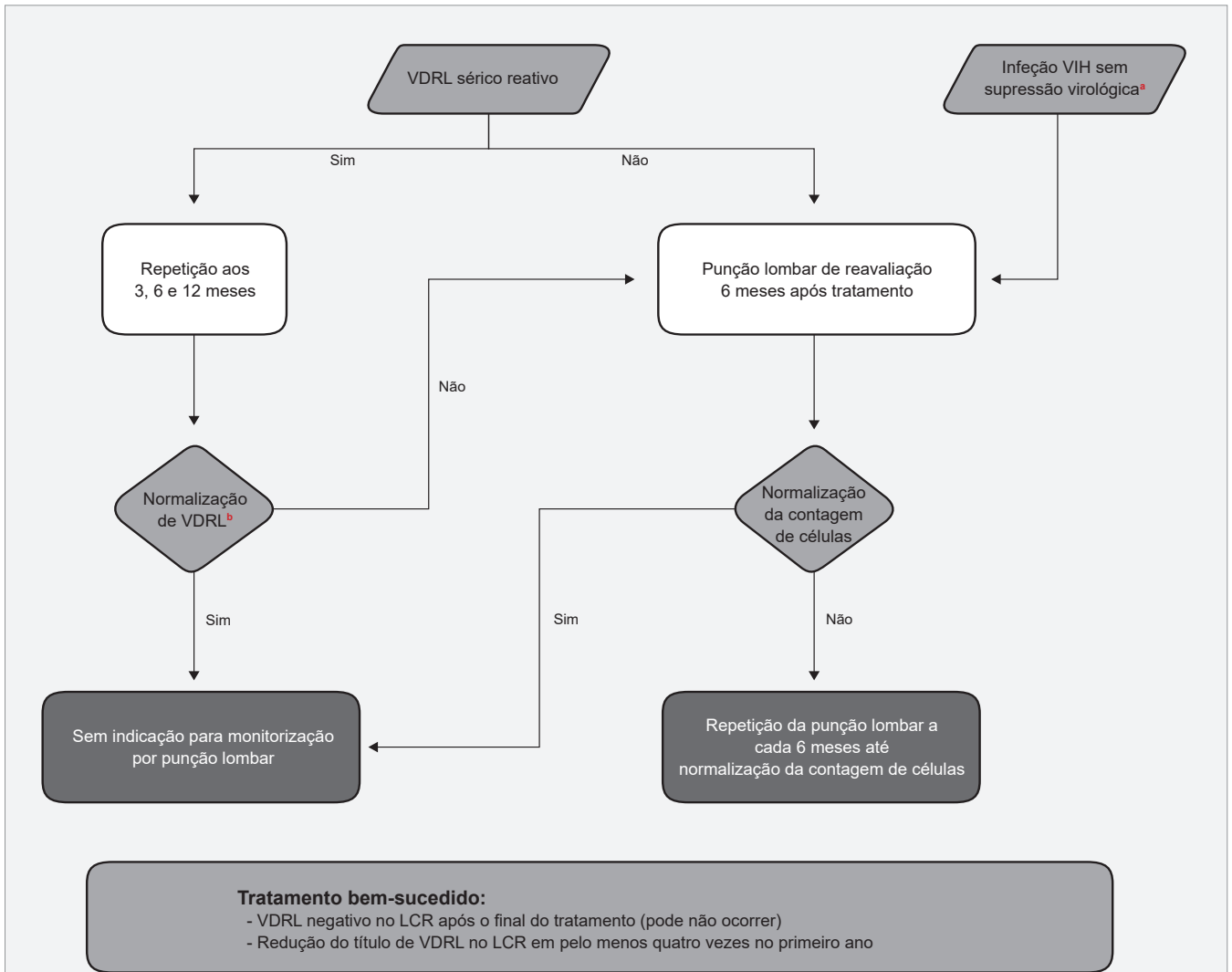


Figura 4 – Seguimento do doente tratado para neurosífilis

LCR: líquido cefalorraquidiano; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

a: Doentes com infeção VIH sem terapêutica antirretrovírica e/ou supressão virológica;

b: Em doentes não infetados pelo VIH ou com infeção VIH sob terapêutica antirretrovírica, com supressão virológica.

Apesar de estarem globalmente disponíveis meios para diagnóstico laboratorial da sífilis e neurosífilis (serológico e de LCR), os testes treponémicos e não treponémicos utilizados podem variar. Além disso, dada a escassez de evidência e imprecisão frequente dos estudos nesta área, recomenda-se uma decisão individualizada, tendo como foco a clínica do doente.

CONCLUSÃO

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis, com potencial desenvolvimento de sequelas graves. A consciencialização dos médicos para as várias formas de apresentação da doença e alterações analíticas possíveis é fundamental para o seu diagnóstico e tratamento preco-

ces. Não existem estudos que estimem o impacto real da neurosífilis, nem guias de abordagem a estes doentes, em Portugal. Assim, este protocolo apresenta uma proposta de atuação hospitalar passo-a-passo, com orientação desde a suspeita diagnóstica até à monitorização pós-tratamento, fornecendo ainda estratégias de seguimento para melhorar a deteção de falha terapêutica e sua orientação. O sucesso terapêutico deve ser avaliado pela resolução ou estabilização da sintomatologia e pela monitorização das alterações séricas e, em casos selecionados, do LCR. Esperamos ainda que este protocolo sirva como estímulo à investigação clínica e científica na área.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Lurdes Santos, António Sarmiento e Margarida Tavares, do Serviço de Doenças Infecciosas, bem como a Elsa Azevedo e Marta Carvalho, do Serviço de Neurologia, pelo apoio e ajuda na organização, planeamento e correção deste protocolo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

BM, GC, RD: Conceção do estudo, revisão da literatura, redação e revisão crítica do manuscrito.

BPL, CS: Revisão crítica do manuscrito.

AC, ASP: Conceção do estudo, revisão crítica do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

REFERÊNCIAS

1. Chow F. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2021;27:1018-39.
2. Denman J, Hodson J, Manavi K. Infection risk in sexual contacts of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2022;84:760-9.
3. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12:103-9.
4. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis - annual epidemiological report for 2021. [consultado 2023 dez 26]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-annual-epidemiological-report-2021.pdf>.
6. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum*. 2015;21:1714-28.
7. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-art review: neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2024;78:e57-68.
8. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-63.
9. Klein M, Angstwurm K, Esser S, Hahn K, Maschke M, Scheithauer S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Neurol Res Pract*. 2020;2:33.
10. Maury I, Alves M, Fonseca T. Neurosyphilis prevalence at a Portuguese stroke unit care. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31.
11. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:1058-75.
12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling Jr JW, Garcia FA, et al. Screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315:2321-7.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines. 2021. [consultado 2024 jan 01]. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm>.
14. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol*

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

ASP recebeu bolsas ou contratos da MSD; recebeu honorários de consultoria da Pfizer, Takeda e Gilead; recebeu pagamentos ou honorários da Gilead e Takeda para palestras, apresentações, gabinetes de oradores, redação de manuscritos ou eventos educativos; recebeu apoio da Pfizer e Gilead para participar em reuniões e/ou viagens.

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

15. Boog GH, Lopes JV, Mahler JV, Solti M, Kawahara LT, Teng AK, et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021;21:568.
16. Gao ZX, Gou Y, Liu XQ, Peng LW. Advances in laboratory diagnostic methods for cerebrospinal fluid testing for neurosyphilis. *Front Public Health*. 2022;10:1030480.
17. Sytsma TT, Theel ES, Temesgan Z, Toledano M. Assessing utilization of the cerebrospinal fluid venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis: a cohort study. *J Gen Intern Med*. 2021;36:77-83.
18. Singh AE. Ocular and neurosyphilis: epidemiology and approach to management. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:66-72.
19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:2021.
20. 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;27:421-46.
21. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis*. 2018;45:147.
22. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389:1550-7.
23. New York City Department of Health and Mental Hygiene Bureau of Sexually Transmitted Infections; New York City STD Prevention Training Center. The diagnosis, management and prevention of syphilis: an update and review. New York: NYC Health; 2019. [consultado 2024 jan 21]. Disponível em: https://www.nycptc.org/x/Syphilis_Monograph_2019_NYC_PTC_NYC_DOHMH.pdf.
24. Kenyon C, Herrmann B, Hughes G, de Vries HJ. Management of asymptomatic sexually transmitted infections in Europe: towards a differentiated, evidence-based approach. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;34:100743.