

Neurossífilis: uma infeção reemergente

Gabriela Costa e Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

Coorientador: Dr. Rui Afonso Alves da Silva Carvalho

Coorientadora: Mestre Francisca Isabel Alves da Silva Carvalho

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão.

Agradecimentos

À Covilhã, que tão bem me recebeu e que impulsionou o meu crescimento a nível pessoal e profissional. Um agradecimento especial à Faculdade de Ciências da Saúde, pela formação providenciada.

Ao meu orientador, Dr. António Guerra Maio, pela disponibilidade e dedicação para com o meu trabalho, mesmo nesta época mais exigente que atravessamos, com sobrecarga horária e emocional. Agradeço a transmissão de conhecimento e exigência que me motivaram ao longo deste percurso.

Aos meus coorientadores, Afonso e Francisca Carvalhal, pela total disponibilidade e paciência para as mais ínfimas dúvidas, mas essencialmente pelo incentivo à conclusão deste trabalho.

Aos meus pais e irmão, por serem os meus pilares, pela ajuda incansável e motivação na superação dos obstáculos que foram surgindo ao longo destes seis anos. Obrigada por me ensinarem, desde sempre, a acreditar em mim. A vocês devo a conclusão de mais uma etapa.

À minha família e amigos, por todo o carinho, incentivo e apoio, mas principalmente por serem sempre uma fonte garantida de diversão.

À *Bia*, que me acompanha há mais de 14 anos, por ser o meu porto de abrigo. À *Lina* e à *Ia*, pelas gargalhadas, cumplicidade e amizade que fomos construindo ao longo destes seis anos.

Ao meu estimado grupo de amigos, *CarnAZé*, por me ajudar a levar a vida académica ao expoente máximo, mas também pelo companheirismo e entreaajuda.

À *C'a Tuna Aos Saltos* – Tuna Médica Feminina da Universidade da Beira Interior, por tornar a Covilhã ainda mais especial.

Por último, um agradecimento especial ao *Xonso*, de quem muito me orgulho, não só pela pessoa fantástica que é, mas também pelas suas conquistas e pelo sentido de responsabilidade e trabalho que me incute. Obrigada pelo apoio incondicional e pelos bons momentos e sorrisos que iremos, certamente, continuar a partilhar.

Resumo

Introdução: A sífilis é uma doença infetocontagiosa causada pelo *Treponema pallidum* (*T. Pallidum*), com cerca de seis milhões de novos casos por ano, permanecendo assim um desafio global de saúde pública, principalmente nos países em vias de desenvolvimento (PVD). Uma das suas complicações é a neurosífilis (NS), decorrente da invasão do sistema nervoso central (SNC) pelo *T. Pallidum*, que pode ocorrer em qualquer fase da infecção. A ausência de controlo imunológico do microrganismo pode dar origem a diversos quadros clínicos, divididos em estádios precoces - NS assintomática, meningite aguda e sífilis meningovascular - e tardios - paralisia geral e *tabes dorsalis*. A abordagem diagnóstica da infecção assenta na conjugação da história clínica, exame objetivo e estudos laboratoriais, particularmente a avaliação das reações serológicas da sífilis no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os regimes terapêuticos baseiam-se na penicilina. Nas últimas décadas, observou-se um aumento do número de casos de NS, com uma incidência anual de 0,16 a 2,1 casos por 100 000 habitantes, a nível europeu, particularmente na população de homens que praticam sexo com homens (HSH) e coinfeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

Objetivo: Investigar e analisar criticamente dados da literatura sobre NS e destacar os avanços mais recentes na abordagem diagnóstica e terapêutica.

Métodos: A presente monografia foi realizada com base numa extensa e crítica pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *Pubmed*, *UpToDate* e *SciELO*, as páginas *web* da *World Health Organization* (WHO), *guidelines* do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, as normas e circulares normativas da Direção-Geral de Saúde, bem como dissertações académicas. A pesquisa foi restringida a ensaios clínicos randomizados, revisões simples e sistemáticas, nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre 2000 e 2020.

Conclusão: É importante conhecer a multiplicidade de quadros neurológicos e as alterações analíticas possíveis na NS, para poder evocar e confirmar o diagnóstico e, desta forma, iniciar o tratamento precocemente, evitando sequelas definitivas. É essencial apostar na reeducação populacional, com elucidação para a prática de atividades sexuais seguras, alertar a classe médica para a importância da notificação da doença e financiar estudos que permitam melhorar a abordagem da NS, com desenvolvimento de um teste *gold-standard*, rápido e eficaz e de tratamentos inovadores, incentivando o desenvolvimento de uma vacina para que tenhamos em vista o fim desta infecção reemergente.

Palavras-chave

Sífilis; Neurosífilis; *Treponema pallidum*; Testes serológicos; Punção lombar.

Abstract

Introduction: Syphilis is an infectious disease caused by *Treponema pallidum*, which has about six million new cases per year, remaining a worldwide public health challenge, especially in developing countries. One of its complications is neurosyphilis, resulting from the invasion of the central nervous system by *T. Pallidum*, which can occur at any stage of the infection. The lack of microorganism's immunological control can lead to several clinical conditions, divided into early stages - asymptomatic neurosyphilis, acute meningitis and meningovascular syphilis - and late stages - general paralysis and *tabes dorsalis*. The infection's diagnostic approach is based on the combination of the clinical history, objective examination and laboratory studies, particularly the evaluation of syphilis serological reactions on the blood and cerebrospinal fluid. Therapeutic regimens are based on penicillin. In the last decades, Europe has shown an increase in the number of neurosyphilis cases, with an annual rate of 0,16 to 2,1 cases per 100 000 inhabitants, particularly in the population of men who have sex with men and co-infection by the Human Immunodeficiency Virus.

Objective: To investigate and critically analyze data from the literature on neurosyphilis and to highlight the most recent advances in the diagnostic and therapeutic approach.

Methods: The present review was based on an extensive and critical bibliographic research using the Pubmed, UpToDate and SciELO databases, the World Health Organization (WHO) web pages, Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) guidelines, the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology and the norms and normative circulars of the *Direção-Geral de Saúde*, as well as academic dissertations. The research was restricted to randomized clinical trials, and simple and systematic reviews, published in English, Portuguese and Spanish, between 2000 and 2020.

Conclusion: It is important to know the diversity of neurological conditions and the possible analytical changes in neurosyphilis, in order to evoke and confirm the diagnosis and, therefore, to initiate an early treatment, avoiding definitive sequelae. It is vital to invest in the population's re-education with elucidation for the practice of safe sexual intercourse, also to alert health professionals about the importance of disease notification and fund studies that allow the improvement of the neurosyphilis's approach, with the development of a gold-standard test, fast and effective and innovative treatments, encouraging the advance of a vaccine so we can be able to foresee the end of this reemerging infection.

Keywords

Syphilis; Neurosyphilis; *Treponema pallidum*; Serological tests; Lumbar puncture.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Índice	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xii
Capítulo 1 – Introdução	1
Capítulo 2 – Materiais e Métodos.....	4
Capítulo 3 – Epidemiologia	5
Perspetiva histórica	5
Contexto atual	6
Capítulo 4 – Patogénese	10
O agente.....	10
Modo de transmissão	11
Mecanismo da doença	12
Capítulo 5 - Manifestações Clínicas	14
Neurosífilis precoce	15
Neurosífilis assintomática	15
Meningite Sifilítica	15
Sífilis Meningovascular	16
Neurosífilis tardia	17
Paralisia geral.....	17
<i>Tabes dorsalis</i>	18
Outras formas.....	19

Sífilis ocular.....	19
Otossífilis.....	19
Sífilis gomatosa	19
Capítulo 6 – Diagnóstico	20
Testes serológicos.....	20
Testes não-treponémicos	20
Testes treponémicos.....	21
Estudo do LCR.....	22
Exames de imagem.....	25
Capítulo 7 – Tratamento.....	27
Reação de Jarisch-Herxheimer	28
Capítulo 8 - Seguimento	29
Capítulo 9 – Conclusões Finais e Perspetivas Futuras	30
Bibliografia	32

Lista de Figuras

Figura 1 – Evolução natural da sífilis não tratada.....	2
Figura 2 - Incidência da sífilis no mundo, por região, em 2012.....	6
Figura 3 - Distribuição de casos de sífilis por 100 000 habitantes, por país, reportados no EMEU, 2018.....	7
Figura 4 - Taxa de casos de sífilis confirmados por 100 000 habitantes, por género e ano, reportados nos EMUE, 2009-2018.....	7
Figura 5 - Número de casos confirmados sífilis e NS e incidência de NS por 100 000 habitantes, nos Países Baixos, 1999-2010.....	9
Figura 6 - <i>T. pallidum</i> subespécie <i>pallidum</i> , obtida por microscopia eletrónica do tecido testicular de coelho, após inoculação.....	10
Figura 7 - Morfologia do <i>T. pallidum</i> subespécie <i>pallidum</i> , obtida por microscopia eletrónica em cortes ultrafinos.....	11
Figura 8 - Soro imune de coelho, realçando a fagocitose do <i>T. pallidum</i> (<i>Tp</i>) pelos macrófagos (MΦ), através de imunofluorescência.....	13
Figura 9 - Evolução natural da NS com estimativas da probabilidade de evolução para os diferentes estádios.....	14
Figura 10 - NS cerebrovascular.....	16
Figura 11 - Evolução da resposta serológica na sífilis.....	21
Figura 12 - Sugestão de critérios de diagnóstico de NS.....	24
Figura 13 - RMN cerebral - cortes coronais nas ponderações T1 (A) e T2 (B) de um doente com NS.....	25
Figura 14 – FLAIR RMN, ponderada em T1 de doente com goma sífilítica.....	26
Figura 15 – Cortes axiais de RMN em sequência FLAIR de um doente com demência sífilítica.....	26

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais síndromes clínicas associadas à NS.....	3
Tabela 2 - Distribuição de casos e taxas de sífilis por 100 000 habitantes, em Portugal, 2014-2018.....	8
Tabela 3 - Fatores que aumentam o risco de NS em doentes com infeção pelo VIH.....	13
Tabela 4 - Principais sinais e sintomas da NS.....	15
Tabela 5 - Indicações para punção lombar em doentes com testes sorológicos reativos para sífilis.....	22
Tabela 6 - Relação entre as manifestações clínicas dos diferentes estádios e o resultados dos testes laboratoriais.....	23
Tabela 7 - Resumo dos regimes terapêuticos aplicáveis na NS.....	28
Tabela 8 - Estimativa de evolução dos parâmetros do LCR em doentes com NS sob tratamento antibiótico eficaz.....	29

Lista de Acrónimos

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CIAs - *Chemiluminescent Immunoassays*

ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

EIAs - Automated Enzyme Immunoassays

EMEU - Estados Membros da União Europeia

EV - Via endovenosa

FLAIR - *Fluid-attenuated inversion recovery*

FTA-ABS - *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test*

HSH - Homens que praticam sexo com Homens

IFN- γ - Interferão- γ

IgG - Imunoglobulina G

IM - Via intramuscular

IST – Infecção Sexualmente Transmitida

LCR – Líquido cefalorraquidiano

ME – Medula Espinhal

NS - Neurossífilis

OMS – Organização Mundial de Saúde

PVD – Países em vias de desenvolvimento

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RPR - *Rapid Plasma Reagin*

SNC – Sistema Nervoso Central

TARV - Terapia Antirretrovírica

TC - Tomografia Computadorizada

TNTs - Testes não-treponémicos

T. pallidum - *Treponema pallidum*

TPHA - *Microhemagglutination Assay with Treponema Pallidum*

TPPA - *Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay*

TRUST - *Toluidine Red Unheated Serum Test*

TTs - Testes treponémicos

U – Unidades

UDEV - Utilizadores de drogas endovenosas

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VO - Via oral

WHO - *World Health Organization*

Capítulo 1 – Introdução

A Sífilis é uma doença infetocontagiosa causada pelo *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*. As suas primeiras descrições datam o final do século XV, e desde então a sua incidência tem variado temporal e geograficamente, apresentando um declínio notável após a introdução da penicilina nos anos 40. (1,2) No entanto, a sífilis continua a ser um desafio global de saúde pública, principalmente nos PVD. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), dos 376 milhões de casos registados de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) curáveis em 2018, seis milhões correspondem a novos casos de sífilis. (3)

A infecção é transmitida, maioritariamente, através do contacto sexual com lesões ou fluídos corporais infetados. Menos frequentemente, também pode ocorrer por transfusão de hemoderivados, transplante de órgãos, acidentes com materiais infetados ou transmissão materno-fetal via placentária. (4,5)

As manifestações clínicas da sífilis resultam da resposta inflamatória local despoletada pela multiplicação de espiroquetas nos tecidos, seguindo, normalmente, um curso de doença de período igual ou superior a dez anos, sendo dividido em três fases sintomáticas - primário, secundário e terciário – e duas fases assintomáticas – latente precoce e tardia. (6) Dada a multiplicidade de sintomas que pode produzir e a capacidade de mimetizar outras patologias, a sífilis é conhecida como “A Grande Imitadora” (7).

Doentes com sífilis primária podem apresentar uma ou mais úlceras na região genital, perianal ou anal, ou ainda em zonas extragenitais nas primeiras três semanas após infecção. (6,8) Tipicamente apresenta-se como cancro duro: úlcera avermelhada, de bordos endurecidos acompanhada de linfadenopatia regional, que cursa sem dor e resolve espontaneamente, sem deixar cicatriz. Se não tratada, seis a oito semanas após a resolução das lesões primárias, surgem as manifestações secundárias, que incluem febre, cefaleia, exantema maculopapular com atingimento da face, tronco e extremidades, condiloma plano, e em alguns casos, alopecia “em clareiras”. À medida que os sinais e sintomas vão desaparecendo, os doentes entram numa fase de latência, que pode durar vários anos. No período de latência precoce (até um ano após contacto, segundo a definição do CDC) existe um risco de 25% de ocorrer uma recidiva de sífilis secundária. Atualmente, dos doentes com sífilis latente tardia apenas um terço evolui para sífilis terciária. A sífilis terciária, por sua vez, pode apresentar alterações significativas a nível cardíaco, neurológico, cutâneo, visceral ou até mesmo ósseo (Figura 1). Se não tratada em estádios precoces, a sífilis persiste por várias décadas e pode causar complicações graves, incluindo a morte.(1,4,6,8)

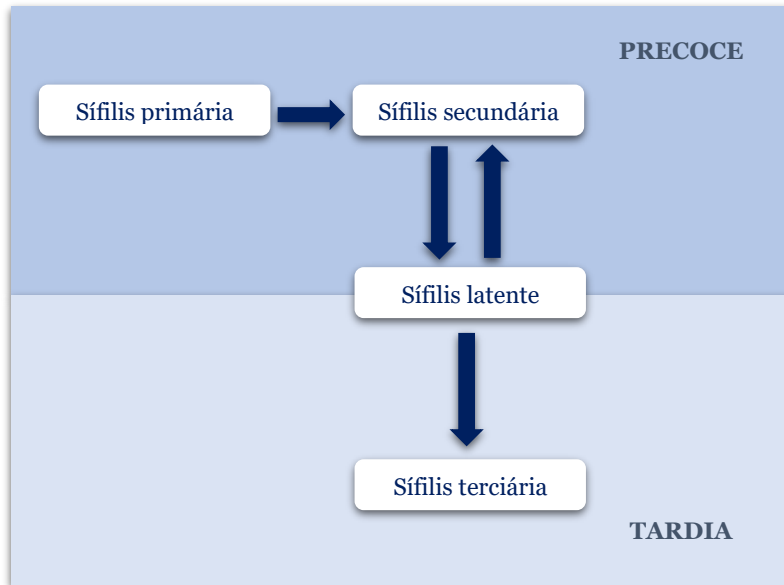


Figura 1 – Evolução natural da sífilis não tratada – adaptado de (1)

A NS ocorre quando o *T. pallidum* invade o SNC e corresponde a um quadro de meningovascularite, capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinhal (ME). (4,9) Na Europa, a incidência anual de NS varia de 0,16 a 2,1 casos por 100 000 habitantes (10), sendo mais frequente no sexo masculino, em HSH e na população infetada pelo VIH. (11,12)

Estudos recentes indicam que a neuroinvasão ocorre numa fase precoce na maioria dos infetados, se não em todos, e que a ausência do controlo imunológico do microrganismo está na base da doença. (7,9) Assim, as manifestações neurológicas da sífilis podem ocorrer em qualquer fase da doença, desmitificando a crença de que a NS é uma manifestação tardia da infeção. (6)

A persistência do *T. pallidum* no SNC pode dar origem a diversos quadros clínicos, classicamente divididos em estádios precoces e tardios (Tabela 1). (1) A maioria dos doentes com NS precoce, diagnosticada a partir do estudo laboratorial do LCR, não apresenta manifestações do foro neurológico, o que permite uma intervenção terapêutica precoce, impedindo assim a progressão da doença. (2) Quando sintomática cursa geralmente com disfunção dos nervos cranianos, meningite, enfarte cerebral, alterações agudas do estado mental, alterações auditivas ou oftalmológicas. (13,14) A NS tardia, por sua vez, ocorre cerca de 10 a 30 anos após a infeção, manifestando-se com *tabes dorsalis*, paralisia geral e demência progressiva. (6,10,14) Por último, a sífilis ocular e otossífilis podem ocorrer isoladamente ou em qualquer estádio da doença, mas acompanham frequentemente a meningite aguda da fase precoce. (1,6,14)

Tabela 1 - Principais síndromes clínicas associadas à NS - adaptado de (1)

Formas precoces
<ul style="list-style-type: none">• Assintomática• Meningite• Meningovascular
Formas tardias
<ul style="list-style-type: none">• Paralisia geral• <i>Tabes dorsalis</i>
Outras
<ul style="list-style-type: none">• Goma cerebral• Sífilis ocular• Otossífilis

O diagnóstico de NS assenta na conjugação da história clínica, exame objetivo e estudos laboratoriais, particularmente a avaliação das reações serológicas da sífilis no sangue e no LCR. Este pode ser relativamente simples, particularmente em doentes com meningite sintomática ou com sinais e sintomas de enfarte cerebral, no contexto de sífilis não tratada ou em doentes com estudos serológicos reativos. No entanto, perante um quadro de queixas cognitivas inespecíficas, reatividade treponémica e não-treponémica díspar ou anomalias atípicas do LCR, chegar ao diagnóstico pode ser desafiante. (12)

O objetivo da presente monografia é a realização de uma revisão bibliográfica sobre a NS, expondo não só a sua história, epidemiologia, patogénese e manifestações clínicas, como também os avanços mais recentes na abordagem diagnóstica e terapêutica desta infecção reemergente.

Capítulo 2 – Materiais e Métodos

A presente monografia adotou a metodologia de revisão integrada, elaborada com base numa extensa e crítica pesquisa bibliográfica de literatura/estudos com diferentes metodologias, a fim de estruturar uma síntese, criticamente construtiva, que possa gerar e validar conhecimento prático.

Desta forma, foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *UpToDate* e *SciELO*. Numa primeira fase, utilizando as palavras-chave “*Neurosyphilis*” e “*Treponema pallidum*” na pesquisa eletrónica, obteve-se um total de 579 artigos, excluindo os documentos duplicados. Ao limitar a procura das palavras-chave supracitadas ao título/resumo, reduziu-se para 331 artigos. A pesquisa foi ainda restringida a ensaios clínicos randomizados, revisões simples e sistemáticas, nos idiomas inglês, português e espanhol, publicadas entre janeiro de 2000 e dezembro de 2020, resultando num total de 31 artigos, que serviram como base para a redação do presente trabalho. Esta pesquisa foi complementada com as referências bibliográficas que constavam nos artigos selecionados. As restantes palavras-chave “*Syphilis*”, “*Serological tests*” e “*Lumbar puncture*”, foram utilizadas na procura de artigos que incluíssem a história e epidemiologia da sífilis, abordagem diagnóstica e terapêutica da NS, assim como, indicações para punção lombar e estudo do LCR. Excluíram-se todos os artigos não referentes às temáticas mencionadas.

Por último, foram consultadas páginas *web* da WHO, *guidelines* do CDC e do *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* e as normas e circulares normativas da Direção-Geral de Saúde, bem como monografias académicas (dissertações de mestrado e teses de doutoramento).

A revisão foi efetuada entre setembro de 2020 e março de 2021, baseando-se num total de 73 referências bibliográficas.

Capítulo 3 – Epidemiologia

Perspetiva histórica

A sífilis foi descrita pela primeira vez na Europa como uma grande pandemia no final do século XV. Ruy Diaz de Isla relatou que, em 1493, pouco tempo após o regresso de Cristóvão Colombo e da sua tripulação, a população de Barcelona fora atingida por uma doença desconhecida até então, com um quadro clínico de erupções cutâneas, pelo que se acredita que tenha sido este o veículo de transmissão. A doença teve um papel importante nas guerras que assolaram a Europa na época e, ao contrário da realidade atual, estava associada a taxas de mortalidade superiores a 25% nos estádios iniciais, pelo que foi reconhecida como “*Great Pox*”. (2,15)

O microrganismo causador da sífilis não foi compreendido até ao início do século XX, até que em 1905, Schaudinn e Hoffmann o identificaram como um organismo espiral, quase transparente, nomeando-a *Spirochaeta pallida*. Em 1906, Landsteiner introduziu a microscopia de campo escuro, auxiliando bastante os estudos do microrganismo e a sua observação no SNC, que acabou por acontecer em 1913. (2)

Grande parte do conhecimento existente acerca da epidemiologia da NS precede a era da penicilina. A NS precoce era rara, comprovado por um dos vários estudos de Merritt, em 1920, onde identificou apenas 80 casos de meningite sífilica aguda em três hospitais, ao longo de 15 anos. Porém, ficou claro que a incidência era estritamente dependente da terapia. A NS precoce era rara em pessoas não tratadas para a sífilis (0,3%), mas o seu aumento era de quase dez vezes naquelas tratadas de forma inadequada (2-3%), sugerindo que o tratamento inadequado ou incompleto poderia alterar a resposta imunitária de forma a aumentar o risco do estágio precoce da doença. Merritt concluiu que cerca de 30% dos doentes com sífilis, incluindo os de estágio precoce, tinha NS, e que destes, 30% eram assintomáticos. Estimou, ainda, que 3 a 15% dos doentes infetados com sífilis desenvolvia manifestações meningovasculares. Na altura, a NS tardia era mais comum. (9,16) O *Oslo Syphilis Study*, publicado em 1929, seguiu doentes com sífilis primária e secundária não tratados e concluiu que 9,5% desenvolveram NS tardia. (9) Merritt estimou que 5% dos doentes com NS tardia desenvolvia paralisia geral e 1,5 a 9% *tabes dorsalis*. (16)

Até ao início do século XX, o tratamento da sífilis baseava-se em metais pesados, como mercúrio, arsênico e bismuto, o que acarretava inúmeros efeitos adversos para os doentes. Após a introdução da penicilina em 1943, por Mahoney, os casos de sífilis e, consequentemente, de NS diminuíram drasticamente. (2,4,17)

Em 1949, foi descrito por Nelson e Mayer, o primeiro teste serológico de diagnóstico que utilizava como antígeno o próprio *T. pallidum*, considerado um grande marco na história da sífilis. (15)

Contexto atual

De acordo com o último relatório publicado pela OMS, dos 376 milhões de casos de ISTs curáveis registados no ano de 2018, seis milhões correspondem a novos casos de sífilis. Estimou-se ainda, uma taxa média de 1,6 casos em homens com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos e de 1,7 casos em mulheres de todas as faixas etárias por 1000 habitantes, a nível mundial. (18)

A prevalência e incidência da sífilis varia substancialmente a nível temporal e geográfico (Figura 2). Sabe-se, no entanto, que os PVD, como a África e o Sudeste Asiático, registam mais de 60% dos novos casos anuais, devido às altas taxas de infeção pelo VIH, à limitação nos meios diagnósticos e ao menor nível de literacia relativamente aos comportamentos de risco associados às ISTs. (6,19)

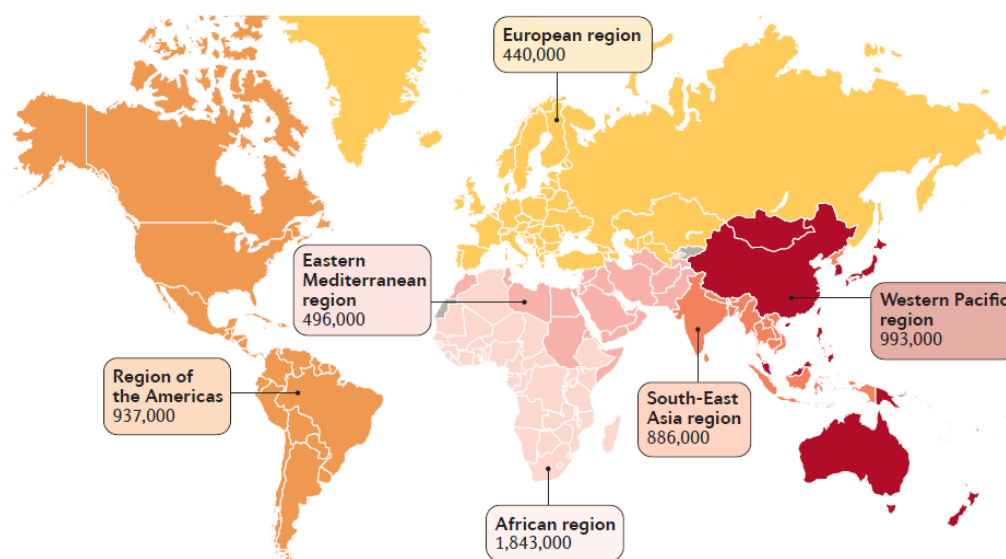


Figura 2 - Incidência da sífilis no mundo, por região, em 2012 - retirado de (6)

Segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), em 2018, foram reportados 33 927 casos nos 29 Estados Membros da União Europeia (EMEU), com um rácio de sete casos por cada 100 000 habitantes (Figura 3). As taxas de casos de sífilis aumentaram desde 2011 até 2017, principalmente em homens, com aparente estabilização em 2018. (Figura 4) De acordo com o estudo, o número de casos foi nove vezes superior no sexo masculino, com um pico no intervalo de idades compreendido entre os 25 e os 34 anos (29 casos por 100 000 habitantes). A informação

relativa ao tipo de transmissão e à coinfeção pelo VIH foi facultada apenas por 16 países, não sendo assim representativa da amostra total. Contudo, de entre os dados disponibilizados, 24% dos casos apresentam infeção concomitante pelo VIH e mais de dois terços dos casos correspondem a HSH. Comparativamente ao ano anterior, 2017, o número de HSH com sífilis VIH-negativo aumentou cerca de 7%. (20)

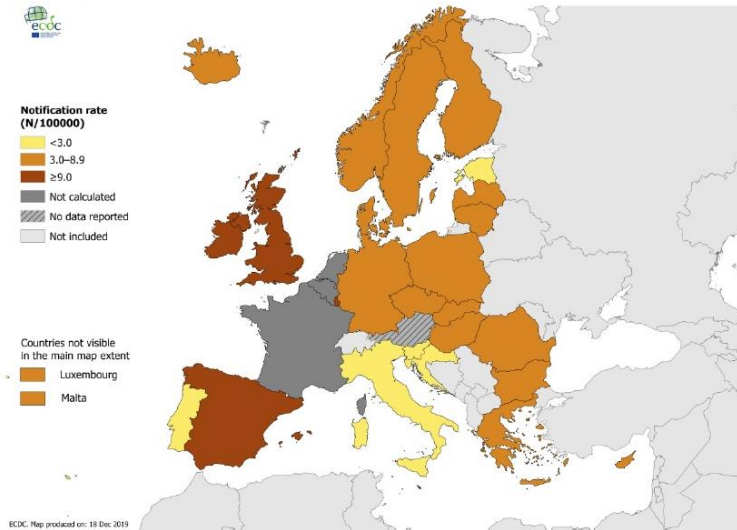


Figura 3- Distribuição de casos de sífilis por 100 000 habitantes, por país, reportados no EMEU, 2018 - retirado de (20)

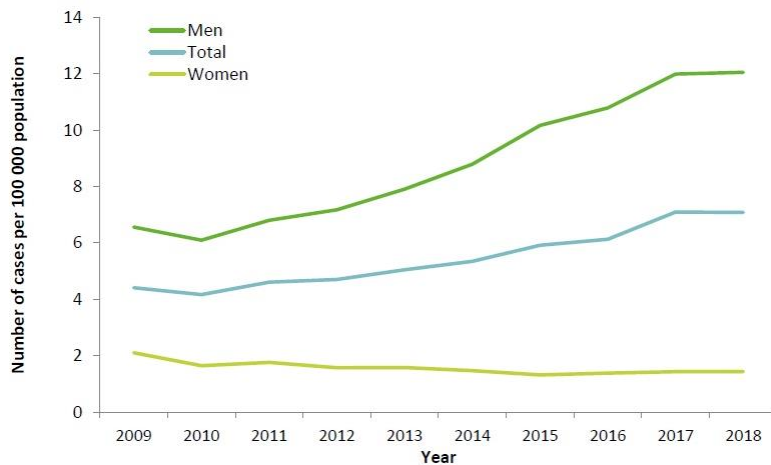


Figura 4 - Taxa de casos de sífilis confirmados por 100 000 habitantes, por género e ano, reportados nos EMUE, 2009-2018 - retirado de (20)

Em Portugal, segundo a mesma fonte (ECDC), verificou-se uma taxa de 2,2 casos de sífilis por 100 000 habitantes, ficando assim no ranking dos países com menos casos reportados dos 29 EMUE, o que pode dever-se, em parte, à subnotificação médica de doenças de declaração obrigatória. No entanto estas taxas têm vindo a aumentar desde 2015. (Tabela 2) (20) Num estudo coorte realizado em Lisboa, dos 580 doentes com serologias positivas para sífilis, 75% pertenciam ao sexo masculino e 42% apresentavam coinfeção pelo VIH. (21)

Tabela 2 - Distribuição de casos e taxas de sífilis por 100 000 habitantes, em Portugal, 2014-2018 – retirado de (20)

2014		2015		2016		2017		2018	
Casos confirmados	Taxa	Casos confirmados	Taxa	Casos confirmados	Taxa	Casos confirmados	Taxa	Casos confirmados	Taxa
101	1,0	43	0,4	73	0,7	105	1,5	228	2,2

Ao contrário da sífilis, a incidência da NS é subestimada. Isto deve-se, em parte, à falta de um teste *standard* com sensibilidade e especificidade elevada, bem como ao extenso espectro de manifestações clínicas da doença, dois grandes entraves ao diagnóstico da patologia. (5,12,16)

Na Europa, a incidência anual de NS varia de 0,16 a 2,1 por 100 000 habitantes, sendo a maioria dos casos diagnosticados em doentes coinfectados pelo VIH. (10) Um estudo retrospectivo feito nos Países Baixos documentou que, entre 1999 e 2010, a incidência de NS foi de 0,47 por 100 000 habitantes, correspondente a 60 novos casos por ano (Figura 5). (22) Esta incidência foi maior nas áreas urbanas comparativamente às rurais. 75% dos casos foram registados no sexo masculino, com um pico no intervalo de idades compreendido entre os 35-65 anos. (22)

Neurossífilis: uma infecção reemergente

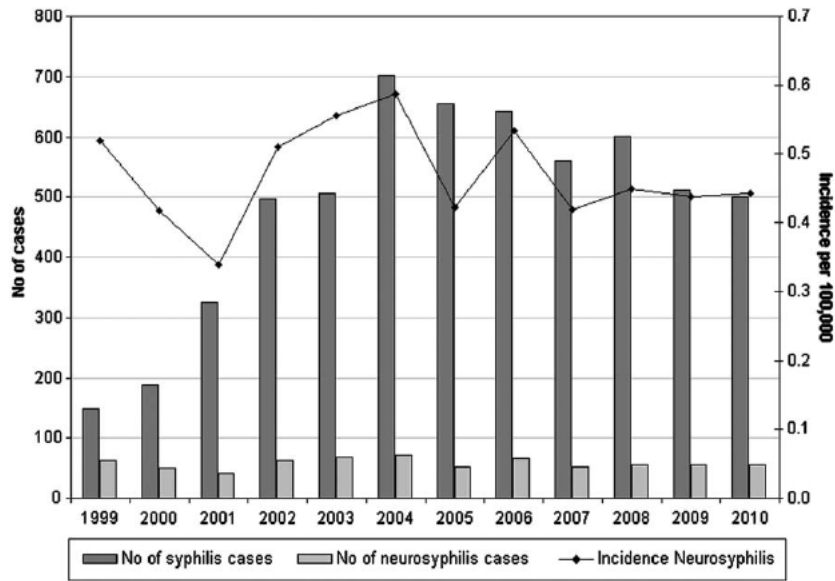


Figura 5- Número de casos confirmados sífilis e NS (eixo esquerdo) e incidência de NS por 100 000 habitantes (eixo direito), nos Países Baixos, 1999-2010 – retirado de (22)

Relativamente à coinfeção pelo VIH, constatou-se que 15% dos doentes estudados eram seropositivos para ambas as infeções. Por último, a manifestação clínica mais reportada foi *tabes dorsalis*. (22) Todavia, estes resultados devem ser interpretados cautelosamente dado o design retrospectivo do estudo, bem como a informação limitada no que toca aos critérios de diagnóstico.

Capítulo 4 – Patogênese

O agente

A sífilis é causada pelo *T. pallidum* subespécie *pallidum*, uma espiroqueta do género *Treponema* pertencente à ordem das *Spirochaetales*, que se subdivide em duas famílias - *Spirochataceae* e *Leptospiraceae* - e em sete géneros, de entre os quais apenas três são patogénicos para o Homem: *Treponema*, *Leptospira* e *Borrelia*. (2,15)

O *T. pallidum* é uma bactéria móvel, com morfologia helicoidal e corpo celular em espiral (Figura 6). É um bacilo de pequenas dimensões, longo e estreito com 6-15 µm de comprimento medido ao longo do eixo longitudinal e 0,15 µm de diâmetro, pelo que a sua observação requer a microscopia de fundo escuro ou eletrónica. (2,15,23)

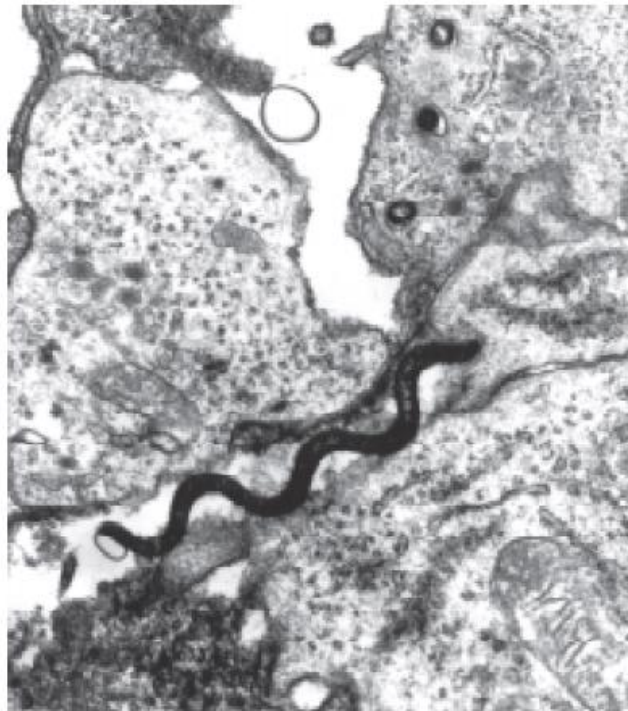


Figura 6- *T. pallidum* subespécie *pallidum*, obtida por microscopia eletrónica do tecido testicular de coelho, após inoculação - retirado de (23)

Tal como as outras espiroquetas, *T. pallidum* contém uma membrana dupla, pelo que compartilha características com as bactérias Gram positivas e Gram negativas. (24) Estudos realizados com recurso à microscopia eletrónica permitiram definir uma membrana externa, um espaço periplasmático, uma camada de peptidoglicano, uma membrana interna ou citoplasmática e um cilindro protoplásmico (Figura 7). (2,23)

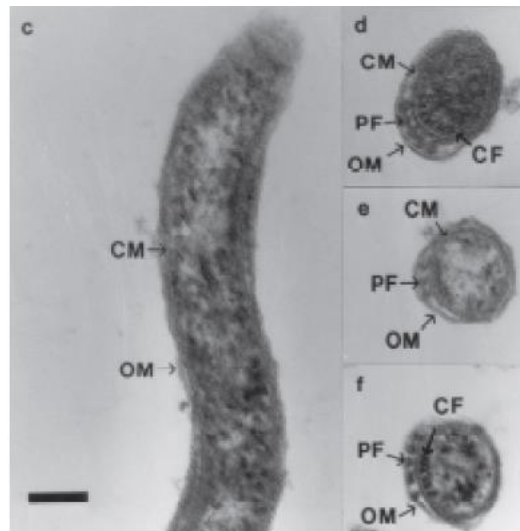


Figura 7 - Morfologia do *T. pallidum* subespécie *pallidum*, obtida por microscopia eletrônica em cortes ultrafinos. OM (membrana externa), PF (flagelos periplasmáticos), CM (membrana citoplasmática), CF (filamentos citoplasmáticos) - adaptado de (23)

A membrana externa funciona como uma barreira protetora relativamente ao meio ambiente, enquanto que a membrana citoplasmática circunda o cilindro protoplasmático. Entre estas surge o espaço periplasmático, onde se encontram órgãos de locomoção, denominados flagelos periplasmáticos ou endoflagelos, cuja forma em espiral e localização permitem ao microrganismo manter a motilidade em meios viscosos, tais como o fluído ocular e a matriz extracelular da pele. (15,23)

O *T. pallidum* é um bacilo intracelular obrigatório microaerofílico, que cresce mais facilmente em ambientes com 3-5% de oxigénio. (2) A sua cultura *in vitro* é difícil, pelo que grande parte do conhecimento sobre a patogénese da infeção provém da investigação no modelo animal experimental. O microrganismo é altamente propagável por inoculação intratesticular no coelho, com respostas semelhantes ao humano, pelo que este é o modelo animal de eleição para o estudo do patógeno. (5,12,25)

Modo de transmissão

A sífilis é uma doença predominantemente venérea, que requer contacto sexual com lesões ou exsudados contaminados, permitindo a invasão da pele ou mucosas pelas espiroquetas, pelo que é transmissível apenas durante os primeiros anos de infeção (estádio primário, secundário e latente precoce). (6,7) Assim, as relações sexuais desprotegidas são um fator de risco *major* para a disseminação da infeção, principalmente na população de HSH, os quais detêm um grande número dos casos positivos, como supracitado. (26)

A transmissão vertical é ainda uma realidade comum nos PVDs. A taxa de infecção fetal depende do estágio da infecção materna, sendo maior na sífilis primária e secundária, com morte fetal *in utero* ou nos primeiros dias após nascimento em 30% dos casos. (27) Os recém-nascidos que sobrevivem são frequentemente prematuros e apresentam baixo peso à nascença, podendo evidenciar sinais clínicos que mimetizam a sépsis neonatal. Nos países desenvolvidos, o rastreio pré-concepcional e da grávida, torna estas manifestações preveníveis. (6,27)

Atualmente, o risco de transmissão por hemoderivados ou transplante de órgãos é negligenciável, graças ao rastreio serológico obrigatório para despiste de diversos microrganismos, entre os quais o *T. pallidum*, através da pesquisa de anticorpos contra o mesmo. (15,28)

Por último, a transmissão pode ocorrer por partilha de seringas em utilizadores de drogas endovenosas (UDEV) e por acidentes de trabalho com objetos perfurantes contaminados em profissionais de saúde, embora estas formas não contribuam significativamente para o número de casos de infecção nos dias correntes. (4)

Mecanismo da doença

Após a entrada do *T. pallidum* no organismo humano, ocorre multiplicação local que culmina em espiroquetémia com disseminação do bacilo através dos vasos sanguíneos e linfáticos, podendo afetar qualquer órgão, incluindo o SNC. (2,5,9) Embora o mecanismo exato de entrada do *T. pallidum* nas células não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que ocorra por penetração interjuncional do endotélio vascular. (29)

Tanto a imunidade humoral como a celular desempenham um papel importante no combate à infecção. (15) A resposta humoral é comprovada pela existência de anticorpos reativos a antígenos treponémicos, detetáveis 10 a 21 dias após a infecção, cujo grau de reatividade é, em regra, proporcional à duração do quadro clínico. (2,29) Os anticorpos produzidos são maioritariamente do tipo IgG, com exceção da sífilis primária recente, onde predominam as IgM, e são dirigidos contra os antígenos de superfície do microrganismo, mediando assim a opsonização do *T. pallidum* na periferia. (30) A imunidade celular é evidenciada pelas alterações histológicas características das lesões sífilicas. As lipoproteínas da membrana do *T. pallidum* possuem propriedades pró-inflamatórias e a sua interação com os *pattern recognition receptors* da superfície dos monócitos e macrófagos induz uma resposta inflamatória, responsável pelo infiltrado tecidual fundamental para a progressão e resolução da doença. Estes macrófagos

ativados são responsáveis pela ingestão e eliminação dos microrganismos opsonizados (Figura 8). (5,15,29)

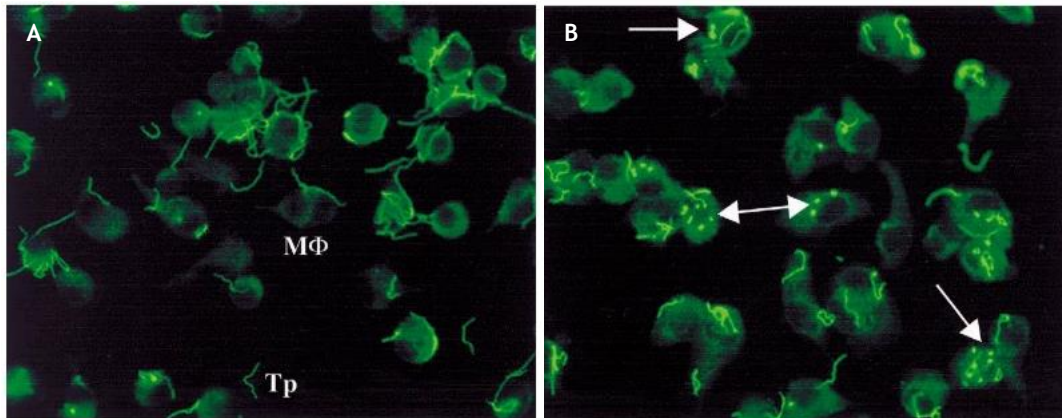


Figura 8 - Soro imune de coelho, realçando a fagocitose do *T. pallidum* (*Tp*) pelos macrófagos (*MΦ*), através de imunofluorescência - adaptado de (29)

As células apresentadoras de antígeno, partem do local da inflamação para os gânglios linfáticos, com a função de expor o antígeno às células T nativas. (29) Estudos recentes demonstram uma resposta Th1 predominante, consistindo em células CD4+ e Interferão- γ (IFN- γ), nas lesões sífilíticas cutâneas primárias, que aceleram a eliminação bacteriana local e, conseqüentemente, a cura. (15,31) Assim, com o aumento da eficácia da resposta imunitária do hospedeiro, em parte devido à progressiva sensibilização das células T, há uma diminuição na frequência de recidivas e cerca de 75% dos doentes entra em latência clínica. Com o tempo, esta função de vigilância tende a diminuir e o hospedeiro poderá então apresentar recrudescência da doença. (29)

O grau de proteção é diretamente proporcional à extensão da resposta celular, pelo que se pressupõe que indivíduos com uma disfunção da imunidade celular, causada por drogas, gravidez ou outras doenças, tenham uma infecção mais agressiva que os restantes. (2) Verifica-se, ainda, um risco aumentado de NS, particularmente das formas precoces, em indivíduos coinfectados pelo VIH, pelo que se deve prestar especial atenção aos fatores de risco nesta população (Tabela 3). (32)

Tabela 3- Fatores que aumentam o risco de NS em doentes com infecção pelo VIH (5,32)

- Baixa contagem de células T CD4+ no sangue periférico;
- ARN viral detetável no plasma;
- Títulos elevados de *Rapid Plasma Reagin* (RPR);
- Doentes não tratados com Terapia Antirretrovírica (TARV).

Capítulo 5 - Manifestações Clínicas

Na NS, a invasão inicial do SNC pode progredir de formas distintas, com possível remissão espontânea ou após terapêutica adequada. Pode ainda ser assintomática ou evoluir para quadros sintomáticos, com diversos padrões que se podem sobrepor (Figura 9). (8)

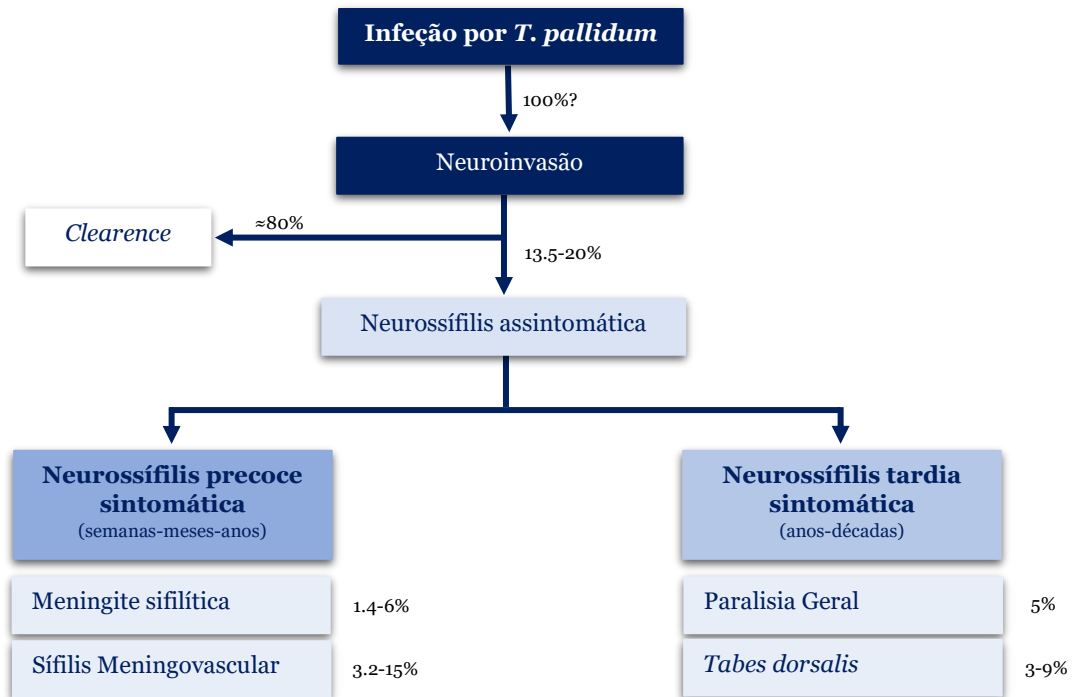


Figura 9 - Evolução natural da NS com estimativas da probabilidade de evolução para os diferentes estádios - adaptado de (9,12,17)

Atendendo a este espectro contínuo de variações e sobreposições que constituem as manifestações clínicas da doença, é necessário excluir sempre NS antes de se considerar um diagnóstico de processos degenerativos do SNC, como a Doença de Alzheimer ou a Esclerose Múltipla. Assim, é importante saber reconhecer os principais sinais e sintomas da NS (Tabela 4). (33)

Tabela 4 - Principais sinais e sintomas da NS (33)

Sintomas	Sinais
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações da personalidade (33%) • Ataxia (28%) • Acidente Vascular Cerebral (AVC) (23%) • Sintomas oftalmológicos (17%) • Sintomas urinários (17%) • Queixas álgicas intensas (10%) • Cefaleias, tonturas, hipoacusia (10%) • Convulsões (7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiporreflexia (50%) • Alterações sensoriais (48%) • Alterações pupilares (43%) • Alterações dos pares cranianos (36%) • Demência ou mania (35%) • Sinal de Romberg positivo (24%) • Artropatia de Charcot (13%) • Hipotonia (10%) • Atrofia ótica (7%)

Neurossífilis precoce

Neurossífilis assintomática

O diagnóstico de NS assintomática é laboratorial, evidenciando-se através de alterações a nível do LCR, sem qualquer registo de sinais ou sintomas do foro neurológico. (2,17) Entre as alterações do LCR é característica a pleocitose linfocitária com elevação ligeira das proteínas e níveis de glicose dentro da faixa de referência, associadas a reações serológicas de sífilis positivas. (33) Embora pouco frequente, os testes serológicos não treponémicos como o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e RPR podem ser negativos, mas testes treponémicos como *Microhemagglutination Assay with Treponema Pallidum* (TPHA) e *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test* (FTA-ABS), são usualmente reativos tanto no LCR como no soro. (4) Atendendo à inespecificidade bioquímica e citológica das alterações do LCR, o diagnóstico torna-se especialmente desafiante em indivíduos coinfectados pelo VIH, uma vez que estas variações do LCR podem ser causadas isoladamente pela infecção vírica. (17)

Atualmente, a NS assintomática é a forma mais frequentemente diagnosticada, permitindo um tratamento precoce com objetivo de evitar a progressão da doença. (2) Não obstante, sabe-se que a probabilidade de desenvolvimento de doença neurológica sintomática aumenta com o tempo decorrido após a infecção inicial e com a persistência das alterações do LCR. (4,9)

Meningite Sifilítica

A meningite sifilítica tende a ocorrer nos primeiros 12 meses após infecção, sendo que em cerca de 25% dos doentes ocorre como a manifestação primária, e em 7,5% ocorre em simultâneo com sífilis secundária. (1,2,12)

A inflamação difusa das meninges provoca um quadro típico de meningite aguda, com cefaleias, náuseas, vômitos, fotofobia, rigidez da nuca, com exceção da febre, que é incomum. (9,33) As principais manifestações neurológicas são o atingimento dos pares cranianos, particularmente VII, VIII, VI e II, por ordem decrescente de frequência, e sinais de aumento de pressão intracraniana, que podem ser provocados por hidrocefalia sífilítica aguda. (2,4) Em 20% dos casos pode ocorrer surdez neurosensorial, com predileção inicial para altas frequências, estando também documentados casos de afeção ocular concomitante. (34,35) Caso o processo inflamatório se estenda ao epêndima e aos vasos cerebrais, pode ainda cursar com endarterite, oclusão vascular e enfarte cerebral, originando sinais neurológicos focais como hemiplegia ou afasia, e menos frequentemente, convulsões. (1,4)

A meningite sífilítica pode ser autolimitada, mas a infecção ativa não tratada pode continuar e reexpressar-se mais tarde, como uma forma mais grave de NS. (33)

Sífilis Meningovascular

A sífilis meningovascular consiste num processo inflamatório subsequente ao desenvolvimento de endarterite em pequenos e médios vasos do SNC, ocorrendo geralmente seis a sete anos após a infecção inicial. (2,36) A endarterite provoca proliferação dos fibroblastos da camada íntima, aumento da camada média e alterações inflamatórias e fibrosas na adventícia, provocando uma redução do lúmen arterial, que por sua vez aumenta a predisposição de trombose, isquemia, oclusão vascular e enfarte cerebral (Figura 10). Assim, a patologia define-se como um quadro de défices neurológicos focais, associados a sinais de irritação meníngea, que dependem essencialmente do local do cérebro ou ME afetado. (33,37)

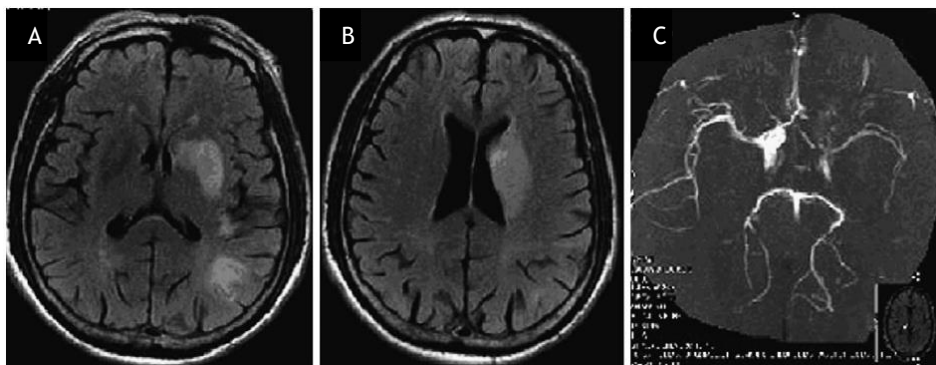


Figura 10- NS cerebrovascular. A e B - Imagem *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) axial mostrando hiperdensidade nos gânglios basais esquerdos, no lobo parietal (A) e na área periventricular esquerda (B); C - Angiografia por RMN mostrando o estreitamento da artéria cerebral média (ramos esquerdos) – adaptado de (37)

Uma das manifestações mais comuns da afeção cerebral é o enfarte, que pode cursar com hemiplegia contralateral, hemianestesia, hemianopsia homónima e afasia. Embora possa afetar qualquer território vascular, existe uma predileção pela artéria cerebral média. (9,36) O quadro clínico pode ter início súbito, mas, em mais de 50% dos doentes, é precedida por um período prodrómico inespecífico, com cefaleias, vertigens, alterações de personalidade ou até mesmo insónia. (1,17) Em grupos etários mais avançados, o enfarte cerebral causado pela NS pode ser facilmente atribuído a um AVC. Todavia, a possibilidade de sífilis meningovascular deve ser sempre equacionada em adultos jovens sexualmente ativos e sem fatores de risco cardiovasculares, com sintomatologia compatível com isquemia cerebral, sendo obrigatório a realização de testes serológicos. (5)

O atingimento de vasos sanguíneos da ME é mais raro e normalmente mais tardio, estando quase sempre associado a doença cerebral. Engloba a meningiomielite sífilítica (forma mais comum, representada por meningite espinhal crónica), e a sífilis vascular espinhal ou mielite transversa sífilítica (envolvimento arterial intra-espinhal). De uma forma geral, apresenta-se com fraqueza muscular e alterações sensitivas, como dor e parestesias proeminentes dos membros inferiores, que podem progredir para paraparésia, maioritariamente espástica, ou paraplegia, por vezes associada a incontinência urinária. (9,38)

Se não tratada prontamente, a sífilis meningovascular pode evoluir para formas de NS tardia. (37)

Neurossífilis tardia

Paralisia geral

A paralisia geral, também conhecida como NS parética ou demência paralítica, tende a ocorrer 15 a 25 anos após a primoinfecção e, atualmente, é uma patologia rara. (2,17) Caracteriza-se por uma meningoencefalite crónica e progressiva que se inicia comumente com distúrbios psiquiátricos inespecíficos, como irritabilidade, perda gradual de memória, défice de concentração, labilidade emocional ou ideação delirante. (39) Nesta fase, o exame neurológico pode não apresentar alterações, pelo que é frequentemente diagnosticada uma doença psiquiátrica, e o desenvolvimento de manifestações psicóticas pode mesmo condicionar o internamento dos doentes em hospitais psiquiátricos. (40,41) Mais tarde associam-se alterações neurológicas, sendo as mais comuns tremores faciais e da língua, disartria, atrofia ótica e anomalias pupilares, particularmente pupilas de Argyll Robertson - pupilas pequenas não reativas à fotoestimulação, com reflexo de acomodação mantido. (1,41,42) Se não tratada, a NS

parética pode evoluir para hipotonia, com perda de força nos membros e incontinência urinária e fecal, apatia, demência e, ocasionalmente, convulsões, sendo fatal em quatro a cinco anos. (4,40,41)

A nível anatomopatológico o cérebro encontra-se atrófico, principalmente na região frontal e temporal, com degenerescência e perda de células nervosas, podendo ser demonstrada a presença de treponemas. Os vasos sanguíneos apresentam endarterite. Nesta fase, a terapêutica antibiótica pode interromper a progressão, mas não reverte o processo degenerativo, pelo que raramente há recuperação das funções perdidas. (2,15)

Tabes dorsalis

A *tabes dorsalis* é, atualmente, uma manifestação de sífilis muito rara, que surge 20 a 25 anos após infecção não tratada, decorrente do atingimento das colunas posteriores e raízes dorsais da ME. (17,43) Esta degenerescência da ME explica a perda da sensibilidade proprioceptiva e vibratória distintiva desta patologia. Acompanha-se regularmente de disestesias e parestesias, principalmente nos membros inferiores, cursando com uma marcha atáxica de base alargada e com sinal de Romberg positivo. (15,44) A percepção sensorial prejudicada pode conduzir ao desenvolvimento de articulações de Charcot, mais proeminente no joelho, bem como úlceras perfurantes na planta do pé. (2,45)

Na maioria dos doentes com esta patologia (cerca de 90%), observa-se ainda alterações pupilares, entre as quais prevalecem as pupilas de Argyll Robertson, muito características deste estágio. A atrofia ótica também é comum. (2) Estas manifestações podem ainda associar-se a arreflexia dos membros inferiores, incontinência dos esfíncteres e disfunção sexual. (5,43)

Na era pré-antibiótica, uma das particularidades da *tabes dorsalis* era a dor lancinante breve, habitualmente nos membros inferiores, que por vezes surgia noutros locais, como por exemplo no abdómen, simulando urgências cirúrgicas. Atualmente, estas dores são incomuns e por isso põe-se a hipótese de que poderiam ser um efeito adverso da terapêutica com metais pesados. (4,45)

Geralmente, a progressão é para a incapacidade completa. A antibioterapia não reverte as extensas lesões teciduais representativas deste estágio de NS. (15,43)

Outras formas

Sífilis ocular

O envolvimento ocular pode ocorrer de forma isolada ou concomitantemente com outras manifestações, principalmente nos estádios tardios de NS, onde ocorrem alterações pupilares frequentes. Qualquer porção do olho pode ser afetada, contudo a uveíte posterior e a panuveíte são as manifestações mais comuns e acompanham maioritariamente a sífilis secundária. (46) Normalmente os doentes apresentam sinais e sintomas típicos, como fotofobia, dor, visão desfocada, lacrimejo, e menos frequentemente, hemianopsia homónima, pupilas tónicas bilaterais, entre outros. (33,34)

A atrofia ótica, embora menos comum, deve ser tida em consideração, uma vez que se trata de uma urgência médica pelo risco de cegueira. (15)

A prevalência de sífilis ocular é ligeiramente maior em doentes VIH positivos, particularmente nos que têm baixas contagens de linfócitos T CD4+ e virémia detetável. (47)

Otossífilis

Tal como a sífilis ocular, a otossífilis pode ocorrer como manifestação principal, ou em simultâneo com outras manifestações. A otossífilis pode apresentar-se como um processo de perda auditiva ou disfunção vestibular aguda ou insidiosa, unilateral ou bilateral, que cursa com dano permanente ou flutuante. (5,35) Raramente causa hipoacusia neurosensorial progressiva, reversível com tratamento. (4) No passado, a lesão do oitavo par craniano, uma das complicações da meningite provocada pelo *T. pallidum*, era uma causa frequente de Doença de Menière. (1)

Sífilis gomataosa

As gomas do SNC são afeções raríssimas, que se localizam nas cisternas da base, leptomeninges ou parênquima cerebral. Provocam manifestações de lesão ocupante de espaço, que mimetizam tumores do SNC, originando sinais neurológicos focais e lesão de nervos cranianos, com convulsões ou aumento da pressão intracraniana, por compressão de estruturas adjacentes. (4,48,49) A sintomatologia depende essencialmente da localização gomataosa, como é exemplificado pelas gomas da ME: enquanto as gomas restritas à região cervical provocam tetraparésia, aquelas que se localizam na região torácica, causam paraparésia progressiva. (2,49) Importante realçar que a sífilis gomataosa pode ser assintomática e surgir como um achado ocasional de um exame de imagem. (5)

Capítulo 6 – Diagnóstico

Atualmente, não existe um teste sensível ou específico o suficiente que suporte isoladamente o diagnóstico definitivo de NS. (7,33) Assim, o diagnóstico da infecção baseia-se na conjugação de uma história e achados clínicos sugestivos, com um estudo laboratorial base, focado essencialmente na avaliação das reações serológicas de sífilis no sangue e no LCR. (1,5)

Testes serológicos

A identificação de espiroquetas por microscopia de campo escuro ou imunofluorescência direta, a partir de amostras das lesões ou de exsudados, caíram em desuso nos últimos anos, pelo que, atualmente, os testes serológicos se tornaram a opção de diagnóstico e rastreio mais viável. Estes dividem-se em testes não treponémicos (TNTs) e treponémicos (TTs). (6,12)

Testes não-treponémicos

Os TNTs mais usados atualmente são o *Rapid Plasma Reagin test* (RPR), o *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) e o *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL). São testes simples, rápidos e pouco dispendiosos, amplamente utilizados como método de rastreio, que se baseiam na medição de anticorpos IgM e IgG para um antígeno sintético de cardiolipina-colesterol-lecitina. (50) Os resultados tornam-se reativos cerca de quatro a cinco semanas após infecção e são frequentemente apresentados como um título, que reflete o número de diluições necessário para inibir a reação de floculação característica: quanto mais alto for o título, maior a atividade da doença. (4,17) O sucesso terapêutico é, em parte, determinado pelo declínio do título, pelo que estes testes são frequentemente usados no seguimento da doença. No entanto, é de notar que mesmo sem tratamento, os títulos não treponémicos vão decaindo ao longo do tempo, e cerca de 25 a 30% dos doentes com sífilis latente têm TNTs não reativos (Figura 11). (4,12)

Cerca de 1 a 2% dos TNTs reativos são falsos positivos, ocorrendo maioritariamente por reatividade cruzada com condições agudas (febre, gravidez, UDEV) ou crónicas (idade avançada, doenças autoimunes ou hepatite C, por exemplo). (6) Pelo contrário, falsos negativos estão geralmente associados ao efeito prozona: a concentração de anticorpos sanguíneos é tão elevada que impede a formação adequada da estrutura antígeno-anticorpo necessária para o processo de floculação que caracteriza um TNT positivo. A pré-diluição do soro otimiza a concentração para uma interação antígeno-anticorpo ideal, evitando o problema. (51)

Testes treponémicos

Os TTs incluem o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS) e o *Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay* (TPPA), que medem a reatividade direta de anticorpos IgG e IgM ao *T. pallidum*, bem como uma variedade de *Automated Enzyme Immunoassays* (EIAs) e *Chemiluminescent Immunoassays* (CIAs), cujo antígeno são as proteínas recombinantes do microrganismo. (52) São testes mais elaborados e dispendiosos, mas com maior sensibilidade e especificidade, pelo que são usados para confirmação e aumento da acuidade diagnóstica após um TNT positivo. (4,52) Tornam-se reativos cerca de duas e três semanas após infecção e, normalmente, permanecem reativos para o resto da vida (Figura 11), não sendo, por isso, úteis para distinguir infecção ativa de infecção passada ou previamente tratada, nem para avaliação da eficácia terapêutica. (6)

Falsos positivos ocorrem com maior frequência nos EIA ou CIA, preconizando-se que um resultado positivo nestes testes requer a confirmação diagnóstica por um TT diferente. (5) Por outro lado, os TTs não fazem a distinção entre as diferentes subespécies treponémicas, pelo que pode haver reatividade cruzada com o *T. pallidum pertenue*, por exemplo, agente causador da Bouba, o que constitui uma limitação em regiões africanas ou do sudeste asiático, onde a infecção é prevalente. (12)

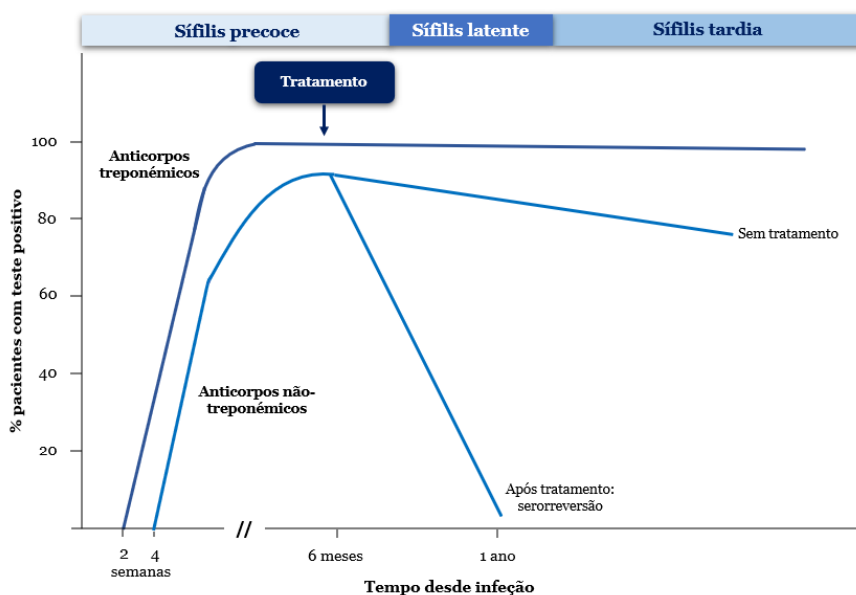


Figura 11- Evolução da resposta serológica na sífilis - adaptado de (6)

Estudo do LCR

Uma vez estabelecido o diagnóstico de sífilis por meios serológicos, a análise do LCR é requerida em alguns casos para avaliar a presença de NS. (Tabela 5)

Tabela 5 - Indicações para punção lombar em doentes com testes sorológicos reativos para sífilis - adaptado de (11,53)

- Presença de sintomas neurológicos, oftalmológicos ou otológicos;
- Evidência de doença sífilítica terciária ativa (goma, aortite);
- Persistência ou recorrência de sintomas de sífilis após tratamento, independentemente do estágio clínico;
- Falência terapêutica (ausência de descida dos títulos VDRL para um quarto, 6 meses após tratamento da sífilis recente);
- Doentes coinfectados pelo VIH, com VDRL/RPR reativo $\geq 1:32$ e $CD4 \leq 350^*$.

*controverso – embora esta indicação não conste nas *guidelines* do CDC, existem autores que recomendam. (11,54)

Habitualmente, as alterações do LCR surgem três a cinco anos após a infecção primária e caracterizam-se por pleocitose, com contagem de leucócitos geralmente superior a $10/\mu\text{L}$ e de predomínio linfocítico, aumento típico das proteínas ($>45\text{mg/dL}$) e, em 45% dos casos acompanha-se ainda de diminuição ligeira da concentração da glicose. (4,11) Nos estádios precoces, observa-se uma contagem mais alta de leucócitos no LCR, comparativamente à NS tardia - doentes com *tabes dorsalis* ou com goma sífilítica podem ter LCR totalmente normal – pelo que é vantajoso conhecer a relação entre as manifestações clínica dos diferentes estádios da NS e os resultados de testes laboratoriais (Tabela 6). (12,55)

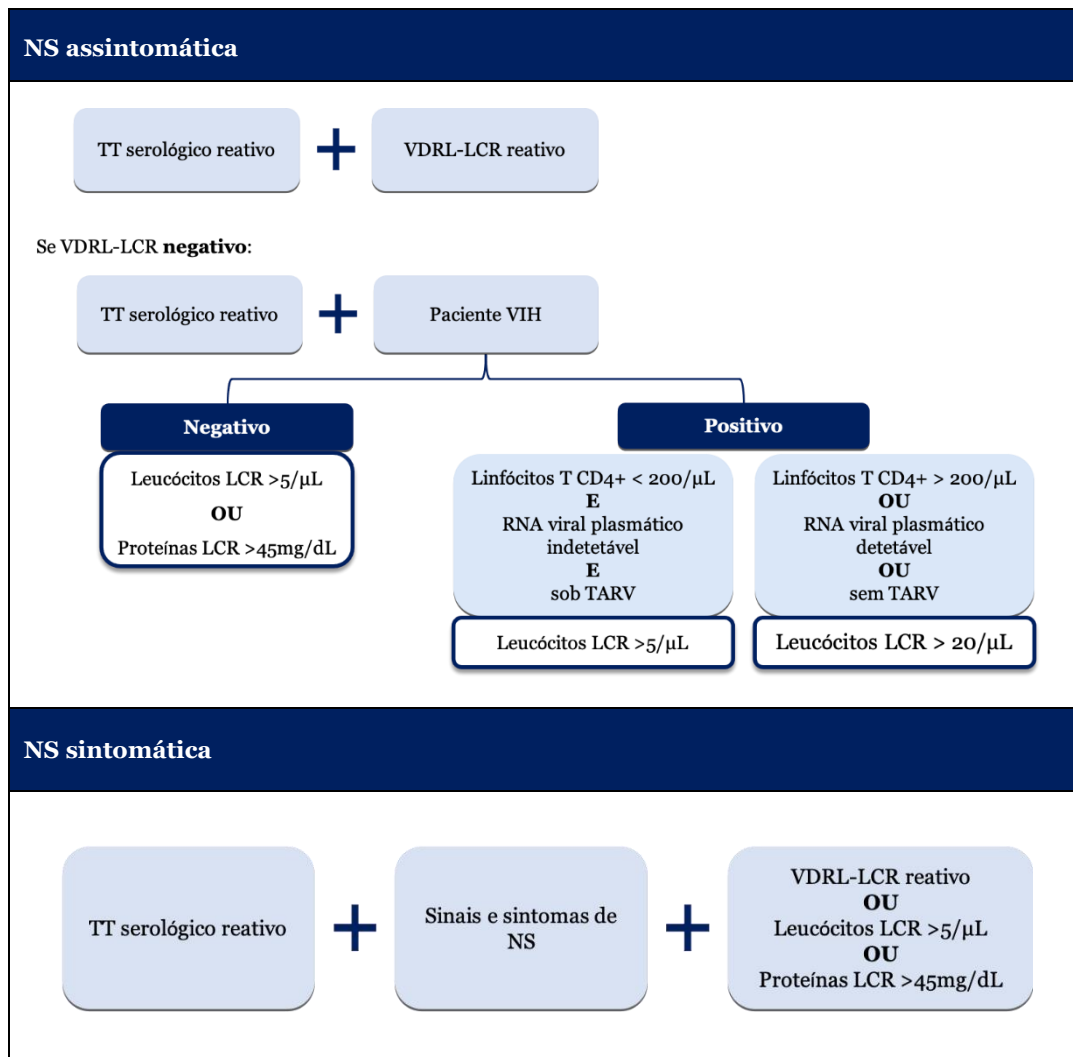
Atualmente, a pesquisa de reatividade VDRL no LCR é considerada o *gold standard* no diagnóstico de NS. É um teste com sensibilidade relativamente baixa (entre 27 e 82%), mas extremamente específico, pelo que um VDRL-LCR reativo confirma o diagnóstico de NS, embora a sua negatividade não exclua a hipótese de infecção. Não obstante, podem ocorrer falsos-positivos, maioritariamente quando há contaminação do LCR com sangue ou em doentes com títulos sorológicos muito altos. (50) TNTs alternativos, como o RPR-LCR ou TRUST-LCR, podem ter especificidade superior ao VDRL-LCR, porém possuem uma sensibilidade mais baixa, resultando num maior número de falsos negativos. (56) Em contraste com os TNTs, os TTs no LCR possuem uma sensibilidade superior associada a uma menor especificidade, pelo que a sua negatividade em indivíduos assintomáticos, exclui o diagnóstico de NS. (4,57)

Tabela 6 - Relação entre as manifestações clínicas dos diferentes estádios e o resultados dos testes laboratoriais - adaptado de (55)

Estádio		Manifestações clínicas	Teste laboratoriais
NS precoce	NS assintomática	Assintomático.	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL reativo no soro e no LCR.
	Meningite sífilítica	Cefaleia, meningismo, fotofobia, paralisia de nervos cranianos (incluindo neuropatias óticas ou auditivas, com cegueira, vertigem, surdez), confusão, letargia, convulsões.	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL reativo no soro e no LCR; • FTA-ABS reativo no LCR; • Leucócitos LCR 10-400/μL.
	Sífilis meningovascular	Enfarte cerebral, paralisia dos nervos cranianos, meningismo, meningomielite com mielopatia progressiva que pode incluir disfunção esfíncteriana.	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL reativo no soro e no LCR; • Leucócitos LCR 5-100/μL.
NS tardia	Paralisia geral	Demência progressiva, distúrbios psiquiátricos inespecíficos (mudança de personalidade, delírios maníacos), tremor, disartria, pupilas de Argyll Robertson (<50% dos doentes).	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL reativo no soro (\geq50% dos casos) e no LCR; • Usualmente FTA-ABS reativo no LCR; • Pleocitose crônica ligeira.
	<i>Tabes dorsalis</i>	Ataxia da marcha, Romberg positivo, perda da sensibilidade proprioceptiva e vibratória com disestesias e parestesias, articulações de Charcot, pupilas de Argyll Robertson na maioria dos doentes, paraparesia com arreflexia dos membros inferiores e disfunção esfíncteriana.	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL possivelmente não reativo no soro, mas reativo no LCR; • Usualmente FTA-ABS reativo no LCR; • Pleocitose crônica ligeira ou LCR normal.

Como mencionado no *capítulo 3*, a infecção pelo VIH confere um maior risco de NS. Não existe evidência atual de que a resposta dos TNTs no LCR seja diferente em indivíduos coinfectados pelo VIH. No entanto, a infecção pelo VIH associa-se, por si só, a pleocitose ligeira no LCR, particularmente em indivíduos com contagens de linfócitos T CD4+ no sangue periférico superior a 200/ μ L, com ARN viral detetável ou que não estejam sob TARV, pelo que se deve fazer uma análise cautelosa com aumento do *cut-off* de leucócitos para fins diagnósticos (Figura 12). (58,59)

Figura 12 - Sugestão de critérios de diagnóstico de NS - adaptado de (5,12)



Têm vindo a analisar-se novas formas de abordagem diagnóstica à NS, nomeadamente a adaptação de tiras teste treponémicas imunocromatográficas para o LCR, com o objetivo de obter um teste *point-of-care*. (60) Outra aposta promissora é a quimiocina CXCL13, um marcador recente, que se encontra significativamente aumentado no LCR de doentes com NS, tanto sintomática como assintomática. (61–63) A quimiocina CXCL13 não é um marcador específico de NS, encontrando-se elevada noutras doenças do SNC mediadas por linfócitos B, como a neuroborreliose e o linfoma do SNC. Contudo, pode auxiliar na distinção entre a pleocitose causada pelo VIH e a pleocitose causada pela NS em doentes VIH. (61) Acredita-se ainda que possa funcionar como parâmetro de avaliação da eficácia terapêutica, já que a sua concentração no LCR diminui com tratamento bem-sucedido. (62) Não obstante, a determinação de CXCL13 no LCR de doentes com NS ainda não é recomendada por falta de estudos de grande escala. (61–63) Por último, encontra-se em análise a utilidade da determinação do

macrophage migration factor no LCR: isoladamente mostrou uma sensibilidade de 74,42% e uma especificidade de 67,74% para diagnóstico da NS, no entanto a conjugação com os restantes parâmetros do LCR, melhoraria estes valores. (64)

Exames de imagem

Embora uma grande parte dos indivíduos infetados tenham um estudo imagiológico normal, este pode fornecer dados sugestivos de NS e/ou auxiliar na exclusão de outras patologias. Algumas das manifestações radiológicas frequentemente encontradas são a atrofia cerebral generalizada, zonas de enfarte (mais frequentes na região lacunar ou no território da artéria cerebral média), lesões inespecíficas da substância branca e proeminência periventricular, hidrocefalia, gomas cerebrais, e ainda realce leptomeníngeo e periostite. (2,17,65)

A angiografia cerebral ajuda na distinção entre isquemia por AVC e isquemia secundária a sífilis meningovascular: na NS existe, geralmente, envolvimento de vasos cerebrais de calibre menor, observando-se um atingimento difuso e irregular de artérias e arteríolas cerebrais. Estas áreas de enfarte são também evidenciadas na Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (Figura 13). (4)

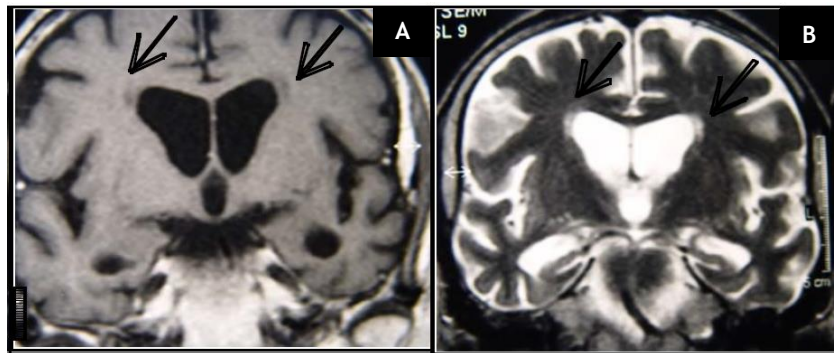


Figura 13 - RMN cerebral - cortes coronais nas ponderações T1 (A) e T2 (B) de um doente com NS. As setas indicam áreas de enfarte lacunar – retirado de (4)

As gomas cerebrais são lesões de massa circunscrita à base pial, de baixa intensidade em sequências RMN ponderadas em T1, e isointensas ou de alta intensidade quando ponderadas em T2, que podem simular meningiomas. Possuem um realce homogêneo, por vezes com um componente nodular e cauda dural, podendo estar associado a edema (Figura 14). (12)

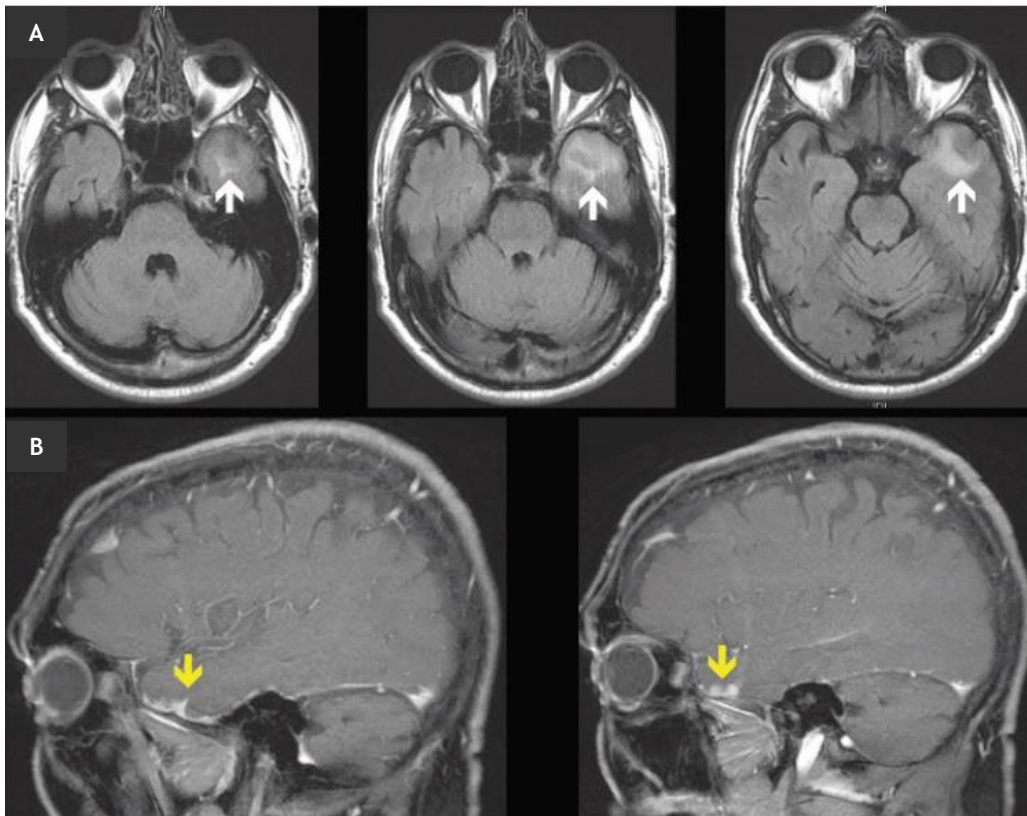


Figura 14 – FLAIR RMN, ponderada em T1 de doente com goma sífilítica. A - Edema no lobo temporal esquerdo (setas brancas); B - Realce da superfície nodular (setas amarelas)– retirado de (12)

Importa ainda realçar que a RMN de um doente com NS pode mimetizar uma encefalite herpética, com sinal de alta intensidade em T2 ou imagens ponderadas por difusão em um ou ambos os lobos temporais mediais (Figura 15). (66)

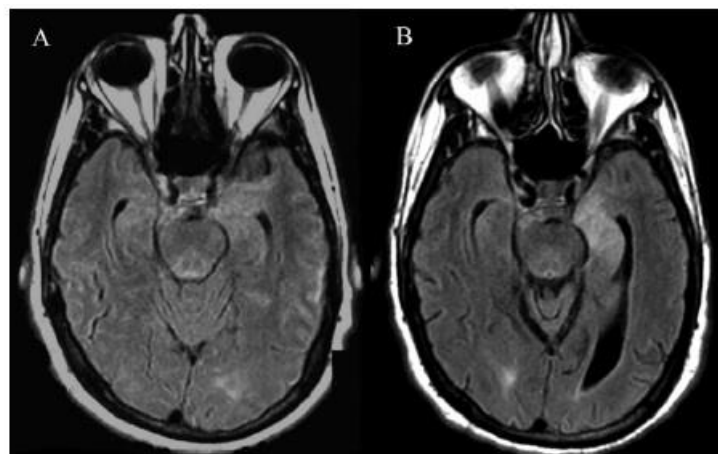


Figura 15 – Cortes axiais de RMN em seqüência FLAIR de um doente com demência sífilítica. Intervalo de 6 meses entre A e B, evidenciando um aumento da intensidade do sinal no lobo temporal esquerdo em B - retirado de (66)

Capítulo 7 – Tratamento

Apesar da complexidade diagnóstica inerente à infecção, recomenda-se a introdução precoce do tratamento, tanto em doentes com diagnóstico estabelecido de NS, como naqueles com diagnóstico provável - doentes com testes serológicos reativos para sífilis e sintomas neurológicos compatíveis, por exemplo. (17) O principal objetivo terapêutico é obter níveis antibióticos treponemicidas no SNC durante o ciclo de reprodução do microrganismo, pelo que se usam tratamentos prolongados com doses elevadas de antibióticos. (1)

De acordo com as recomendações do CDC, o regime terapêutico da NS passa pela administração de 18-24 milhões de unidades (U) diárias de penicilina G aquosa cristalizada, por via endovenosa (EV), fracionada em doses de três a quatro milhões U de quatro em quatro horas ou em perfusão contínua, durante 10 a 14 dias. (67) Este é o tratamento de primeira linha tanto em doentes não-VIH como em doentes com coinfeção (Tabela 7). (59,67) Em doentes com adesão terapêutica garantida, pode ser considerada a conjugação de 1.2-2.4 milhões U diárias, via intramuscular (IM), de penicilina G procaína associada a probenecida 500 mg quatro vezes por dia, via oral (VO), durante o mesmo período, evitando assim o internamento hospitalar e as despesas associadas. (1,67)

Em doentes com NS e alergia documentada à penicilina, recomenda-se a dessensibilização prévia ao tratamento com a mesma. (7,59) Pode ainda ponderar-se a utilização de ceftriaxona uma a duas gramas por dia, IM ou IV, durante 10-14 dias, um regime alternativo já incluído nas *guidelines* europeias, embora com evidência limitada acerca da sua eficácia (Tabela 7). (16,68) É de realçar que, embora infrequente, o uso de ceftriaxona pode despoletar reação alérgica cruzada nestes doentes. (67,68) Atualmente não existem estudos sobre o uso desta terapêutica em grávidas ou doentes VIH, pelo que nestes grupos se deve optar pela dessensibilização. (4,67) Embora alguns autores abordem outros regimes alternativos, como a doxiciclina 200 mg VO, durante 21-28 dias, estes ainda não foram adequadamente avaliados, não sendo, assim, recomendados pelas *guidelines* europeias ou americanas. (67-69)

Tabela 7 - Resumo dos regimes terapêuticos aplicáveis na NS - adaptado de (67–69)

Regime 1^a Linha para doentes VIH e não-VIH
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G aquosa cristalizada, 18-24 milhões U/dia, EV, fracionada em doses de 3-4 milhões U de 4 em 4 horas <u>ou</u> em perfusão contínua, durante 10 a 14 dias.
Regimes alternativos
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G procaína, 1.2-2.4 milhões U/dia, IM + probenecida, 500 mg 4 vezes/dia, VO, durante 10 a 14 dias; • Ceftriaxona 1-2g/dia, IM ou IV, durante 10-14 dias.
Alergia à penicilina
<ul style="list-style-type: none"> • Dessensibilização à penicilina, seguida do regime de 1^a linha – preferível em grávidas e doentes VIH; • Ceftriaxona 1-2g/dia, IM ou IV, durante 10-14 dias.

O manejo da otossífilis e da sífilis ocular, quando isolados, é idêntico ao da NS, devendo ser solicitado o apoio da respetiva especialidade. Nestas patologias tende a recorrer-se ao uso de corticoterapia adjuvante, tanto tópica, no caso da sífilis ocular, como sistémica, no entanto, não existem estudos que comprovem o seu benefício. (5)

O tratamento antibiótico adequado é geralmente eficaz, prevenindo a progressão clínica da infecção e resolvendo a maioria das manifestações clínicas ativas. Todavia, é incapaz de reverter lesões estruturais alojadas a nível cerebral e da ME. (4,70)

Reação de Jarisch-Herxheimer

A reação de Jarisch-Herxheimer é um efeito adverso primário da terapêutica da NS. É uma reação sistémica, causada pela libertação de endotoxinas e citoquinas pró-inflamatórias secundárias à lise de um grande número de espiroquetas, pelo que é mais frequente em doentes com títulos VDRL/RPR altos. Clinicamente caracteriza-se pelo aparecimento súbito de arrepios, febre, mialgias, cefaleias, taquicardia, hiperventilação, vasodilatação e hipotensão moderada, nas primeiras 24 horas após a introdução da antibioterapia. (59,71) Trata-se de uma reação autolimitada, cujo tratamento é sintomático com recurso a antipiréticos. (7)

Alguns autores recomendam um ciclo profilático de prednisolona 20-60 mg VO, durante três dias, a iniciar 24h antes da instituição da antibioterapia. Embora os dados sejam escassos, acredita-se que a corticoterapia não contribua para a redução da incidência da reação, mas sim para a atenuação da sua gravidade. (59,68)

Capítulo 8 - Seguimento

O sucesso terapêutico da NS depende da resolução das manifestações clínicas e das alterações no LCR. De acordo com as orientações do CDC, doentes que apresentam pleocitose no LCR deverão repetir o estudo analítico de seis em seis meses, após o primeiro curso terapêutico, até à normalização da contagem celular. (67) Não obstante, existem autores que defendem uma primeira punção lombar três meses após término do curso terapêutico, de modo a detetar precocemente possíveis falhas terapêuticas. (5,7,72,73) Deve ser feita, concomitantemente, a análise de proteínas e reações serológicas sífilíticas no LCR, porém a normalização destes parâmetros tende a ser mais demorada, e alterações persistentes podem ter um significado menos importante (Tabela 8). (72,73) Caso a contagem celular não tenha diminuído após 6 meses ou as características do LCR não normalizem após dois anos de tratamento, deve ser considerado um novo ciclo terapêutico. (67) Em alguns casos, as alterações do LCR permanecem por vários anos apesar dos diversos cursos terapêuticos, não estando ainda definidos os benefícios da repetição do tratamento nestes doentes. (4) Dados limitados sugerem que em doentes imunocompetentes ou doentes com VIH sob TARV, a reversão do título sérico de RPR após tratamento prediz a normalização dos parâmetros do LCR. (72)

Tabela 8 - Estimativa de evolução dos parâmetros do LCR em doentes com NS sob tratamento antibiótico eficaz (<: simboliza a diminuição progressiva dos títulos; N: normalização dos títulos) - adaptado de (1)

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Pleocitose	<	N	N	N
Proteínas	<	<<	N	N
VDRL	<	<<	<<<	Título <1/4

Todos os doentes com diagnóstico de NS devem fazer despiste de VIH. Neste sentido, importa ainda dar enfoque à reeducação comportamental do doente, de modo a atuar na redução da transmissão de ISTs através do incentivo para a prática de atividades sexuais seguras. (7)

Capítulo 9 – Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

A NS corresponde a um quadro de meningovascularite capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na ME, decorrente da invasão do SNC pelo *T. pallidum*. Esta invasão pode ocorrer em qualquer fase da infecção, apesar do estatuto de doença tardia erroneamente atribuído à patologia. A ausência do controlo imunológico do microrganismo, maioritariamente em doentes imunodeprimidos, leva à persistência da infecção no SNC, que pode cursar com perda de audição ou visão, meningite, enfarte cerebral, demência, alterações sensoriais ou ataxia da marcha, podendo causar danos irreversíveis.

O recrudescimento da sífilis a nível mundial, e a maior probabilidade de evolução para doença neurológica em doentes coinfectados pelo VIH, corresponderá, provavelmente, a um acréscimo de casos de NS. Assim, estima-se que a NS seja uma doença subnotificada, o que não só limita os estudos e avanços na sua abordagem, como a torna numa patologia muitas vezes esquecida e raramente incluída na lista médica de diagnósticos diferenciais. Esta falta de dados deve-se, em parte, à dificuldade inerente ao diagnóstico da infecção. Por um lado, a NS detém um espetro variado de manifestações clínicas que podem mimetizar outras doenças do SNC, como meningite infecciosa, patologia psiquiátrica, demência ou até mesmo doença cerebrovascular aterosclerótica. Por outro lado, para além de não existir um consenso sobre as indicações para punção lombar, uma percentagem significativa de doentes não apresenta alterações sugestivas no LCR, particularmente nas fases tardias da doença. No que concerne aos doentes com coinfeção pelo VIH, as alterações do LCR podem ser interpretadas como infeções oportunistas do SNC ou como uma reação à própria infecção vírica. Para além destes fatores de confusão, o tratamento parcial da sífilis com antibióticos prescritos para outras afeções contribui para o aparecimento de quadros clínicos atípicos.

A pesquisa de reações sífilíticas e análise do LCR permanece a pedra angular no diagnóstico da NS. No entanto, é um processo invasivo e demorado. No sentido de facilitar o diagnóstico, encontram-se em estudo novos métodos como as tiras teste treponémicas imunocromatográficas para o LCR, com o objetivo de obter um teste *point-of-care*, e marcadores do LCR, como a quimiocina CXCL13 e o *macrophage migration factor*, que pretendem aumentar a acuidade diagnóstica quando em conjunto com os restantes parâmetros do LCR, como pleocitose e a proteinorráquia. No futuro, o avanço científico no campo da biologia molecular poderá permitir a deteção direta do *T. pallidum* por PCR em produtos biológicos, como o LCR, na prática clínica diária.

A penicilina continua a ser a terapêutica de eleição para todas as formas de sífilis, e a instituição do tratamento adequado nas fases precoces é a chave da prevenção da NS. A ceftriaxona, já incluída nas *guidelines* europeias, pode ser uma boa alternativa em casos de alergia à penicilina. Outros esquemas terapêuticos alternativos, como a doxiciclina, não foram submetidos a um número suficiente de estudos controlados para concluir uma eficácia sobreponível à da penicilina. A incapacidade de cultivar o *T. pallidum in vitro* dificultou a criação de uma vacina até agora. Porém, a atual capacidade de sequenciação do genoma da bactéria a partir de amostras clínicas poderá ajudar a ultrapassar esta barreira. Assim, o futuro pode passar pela erradicação da infecção.

Concluindo, é importante conhecer a multiplicidade de quadros neurológicos e as alterações analíticas possíveis na NS, de modo a evocar e confirmar o diagnóstico, o que permite a implementação de tratamento precoce, evitando a ocorrência de sequelas definitivas. Deve apostar-se na reeducação populacional, com incentivo para a prática de atividades sexuais seguras, particularmente em populações de risco como HSH e doentes VIH. O rastreio populacional para a sífilis deve ser incentivado, de modo a reduzir a transmissão de ISTs. Para além disso, a instituição do tratamento em fases precoces permitirá reduzir a incidência da NS. É igualmente necessário reforçar a importância da notificação da doença junto da classe médica. Não menos importante é o financiamento de estudos que permitam melhorar a abordagem da NS, apostando no desenvolvimento de um teste *gold-standard*, rápido e eficaz, que facilite o diagnóstico, de tratamentos inovadores, priorizando os regimes orais, por serem menos invasivos e por implicarem menos custos para o Serviço Nacional de Saúde e, adicionalmente, incentivar o desenvolvimento de uma vacina, para que tenhamos em vista o fim desta infecção reemergente.

Bibliografia

1. Conde-Sendín MA, Hernández-Fleta JL, Cárdenes-Santana MA, Amela-Peris R. Neurosyphilis: Forms of presentation and clinical management. *Rev Neurol*. 2002;35(4):380–6.
2. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1461–72.
3. Bingham JS, Barton SE, Stary A. Sexually transmitted infections and human immunodeficiency virus infection in Europe: The way ahead? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2001;15(5):402–4.
4. Barros AM, Cunha AP, Lisboa C, Sá MJ, Resende C. Neurossífilis - Revisão clínica e laboratorial. *Arq Med*. 2005;19(3):121–9.
5. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol*. 2019;39:448–55.
6. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Primer: Syphilis. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
7. Ha T, Tadi P, Dubensky L. Neurosyphilis. *StatPearls*. 2020.
8. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: A reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2012;86(5):433–40.
9. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):157–68.
10. Sabre L, Braschinsky M, Taba P. Neurosyphilis as a great imitator: A case report. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):4–7.
11. Viana PF de S, Adad SJHC, Pedrosa JI dos S. *Abcs Health Sciences Cs*. *Abcs Heal Sci Cs*. 2015;40(3):184–9.
12. Marra CM. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(6):1714–28.
13. Davis AP, Stern J, Tantaló L, Sahi S, Holte S, Dunaway S, et al. How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals with Neurosyphilis? *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):363–7.
14. Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, Averchenkov D, Grazhdantseva L, Frigo N, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci*. 2019;69:67–73.

15. Castro RM. Contribuição para o estudo de infecção por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*: resposta serológica, diagnóstico molecular e genotipagem. 2004.
16. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis.* 2018;45(3):147–51.
17. Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosyphilis: an Age-old Problem that is Still Relevant Today. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(x x):69–76.
18. WHO. *Infection Surveillance*. Vol. 70, Southern Medical Journal. 2018. 74 p.
19. Ho EL, Tantalo LC, Jones T, Sahi SK, Marra CM. Point of Care Treponemal Tests for Neurosyphilis Diagnosis. *Sex Transm Dis.* 2015;42(1):48–52.
20. Gouvras G. The European Centre for Disease Prevention and Control. *Euro Surveill.* 2004;9(10):2.
21. Lopes L, Ferro-Rodrigues R, Llobet S, Lito L, Borges-Costa J. Sífilis: Prevalência num hospital de Lisboa. *Acta Med Port.* 2016;29(1):52–5.
22. Daey Ouwens IM, Koedijk FDH, Fiolet ATL, Van Veen MG, Van Den Wijngaard KC, Verhoeven WMA, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr.* 2014;26(3):186–92.
23. Norris SJ, Cox DL, Weinstock GM. *Biology of Treponema pallidum*: Correlation of functional activities with genome sequence data. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2001;3(1):37–62.
24. Norris SJ, Weinstock GM, Steven J N. The genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: Will clinicians benefit? *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13(1):29–36.
25. Lukehart SA. Scientific monogamy: Thirty years dancing with the same bug. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):2–7.
26. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H. Primary and secondary syphilis - United States, 2005-2013. Vol. 63, Centers for Disease Control and Prevention. 2014.
27. Watson-Jones D, Chagalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis.* 2002;186(7):940–7.
28. Moura FH. Comportamentos de Risco com Impacto na Segurança do Sangue e na

Gestão de Dadores: Dadores: Critérios de Inclusão e Exclusão de Dadores por Comportamento Sexual. Norma nº 009/2016, Atualização 2017.

29. Salazar JC, Hazlett KRO, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect.* 2002;4(11):1133–40.
30. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK, Dunaway SB, Lukehart SA. Reduced *Treponema pallidum*-Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients with Syphilis. *J Infect Dis.* 2016;213(8):1348–54.
31. Leader BT, Godornes C, VanVoorhis WC, Lukehart SA. CD4+ lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun.* 2007;75(6):3021–6.
32. Firlag-Burkacka E, Swiecki P, Cielniak I, Siwak E, Gizinska J, Bakowska E, et al. High frequency of neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis. *HIV Med.* 2016;17(5):323–6.
33. Knudsen RP, Singh NN. Neurosyphilis [Internet]. *Neurosyphilis.* 2018 [cited 2020 Aug 31]. Available from: emedicine.medscape.com
34. Iwamoto K, Aoyagi J, Kiyozuka T, Iwasaki Y, Fujioka T. Neurosyphilis with unilateral optic tract lesion causing homonymous hemianopia. *Neurologist.* 2009;15(6):345–6.
35. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Ootosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;136(1):67–71.
36. Vaitkus A, Krasauskaite E, Urbonavičiute I. Meningovascular neurosyphilis: A report of stroke in a young adult. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(4):282–5.
37. Peng F, Hu X, Zhong X, Wei Q, Jiang Y, Bao J, et al. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *Eur J Radiol.* 2008;66(1):1–6.
38. Matijosaitis V, Vaitkus A, Pauza V, Valiukeviciene S, Gleizniene R. Neurosyphilis manifesting as spinal transverse myelitis. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(5):401–5.
39. Ker Y, Peixoto M, Lopes PC, Matiles RS, Ramos FP, Leite SA, et al. Neurosífilis: uma revisão da literatura evidenciando a clínica. In: V Seminário Científico do UNIFACIG. 2019.
40. Wahab S, Shahrul SA, Sharis Othman S. Neurosyphilis and psychosis. *Asia Pac Psychiatry.* 2013;5:90–4.
41. Zeng YL, Wang WJ, Zhang HL, Chen FY, Huang SJ, Liu GL, et al. Neuropsychiatric

- disorders secondary to neurosyphilis in elderly people: One theme not to be ignored. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25(9):1513–20.
42. Tong ML, Chen YY, Zhu XZ, Gao K, Zhang HL, Zheng WH, et al. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics of General Paresis and Non-Neurosyphilis Dementia. *Eur Neurol*. 2018;80(1–2):42–9.
 43. Bhandari J, Thada PK, Ratzan RM. *Tabes Dorsalis*. *StatPearls*. 2020.
 44. Pearce JM. Romberg and his sign. *Eur Neurol*. 2005;53(4):210–3.
 45. Pandey S. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in a man with *tabes dorsalis*. *J Spinal Cord Med*. 2011;34(6):609–11.
 46. Bollemeijer JG, Wieringa WG, Missotten TR, Meenken I, Loon NH, Rothova A, et al. Clinical manifestations and outcome of syphilitic uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):404–11.
 47. Cope AB, Mobley VL, Oliver SE, Larson M, Dzialowy N, Maxwell J, et al. Ocular Syphilis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection among Syphilis Patients in North Carolina, 2014–2016. *Sex Transm Dis*. 2019;46(2):80–5.
 48. Shao X, Qiang D, Liu Y, Yuan Q, Tao J, Ji B. Diagnosis and Treatment of Cerebral Syphilitic Gumma: A Report of Three Cases. *Front Neurosci*. 2018;12:1–61.
 49. Li JC, Mahta A, Kim RY, Saria M, Kesari S. Cerebral syphilitic gumma: A case report and review of the literature. *Neurol Sci*. 2012;33(5):1179–81.
 50. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*. 2012;39(6):453–7.
 51. Kobayashi K, Hata H, Oka M, Ito M, Yoshinaga H, Kashihara K, et al. Age-related electrical status epilepticus during sleep and epileptic negative myoclonus in DRPLA. *Neurology*. 2006;66(5):772–3.
 52. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: Comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1313–7.
 53. Morshed MG, Singhb AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(2):137–43.
 54. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: When to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis*. 2007;34(3):141–4.

55. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358–63.
56. Zhu L, Gu X, Peng RR, Wang C, Gao Z, Zhou P, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF Venereal Disease Research Laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):736–40.
57. Chan Y, Yeung KH, Ho HF, Ho KM, Tin-Keung Lam E, Leung WL, et al. Use of cerebrospinal fluid enzyme immunoassay for diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS*. 2014;25(8):571–8.
58. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2007;7:1–5.
59. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18(3):211–8.
60. Ho EL, Tantalo LC, Jones T, Sahi SK, Marra CM. Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*. 2015;42(1):48–52.
61. 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(1):1–9.
62. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*. 2010;37(5):283–7.
63. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmensiek V, Tumani H, Rauer S, et al. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12(1):12–4.
64. Lin LR, Lin DH, Tong ML, Liu LL, Fan JY, Zhu XZ, et al. Macrophage migration inhibitory factor as a novel cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis among HIV-negative patients. *Clin Chim Acta*. 2016;463:103–8.
65. Fadil H, Gonzalez-Toledo E, Kelley BJ, Kelley RE. Neuroimaging findings in neurosyphilis. *J Neuroimaging*. 2006;16(3):286–9.
66. Lee JW, Wilck M, Venna N. Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. *Neurology*. 2005;65(11):1838.

67. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Vol. 64, Centers for Disease Control and Prevention. 2015.
68. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(12):1581–93.
69. Marra CM. Neurosyphilis [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 2]. Available from: uptodate.com
70. Wu Y, Wu W. Neurosyphilis presenting with myelitis-case series and literature review. *J Infect Chemother.* 2020;26(2):296–9.
71. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(1):46–52.
72. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(7):893–9.
73. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: Does HIV status matter? *Clin Infect Dis.* 2004;38(7):1001–6.