

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 17

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DA NEUROSSÍFILIS: O “GRANDE IMITADOR” NA PRÁTICA CLÍNICA

NATHALIA ROSADO HAHNER¹
BÁRBARA LEITE DA SILVA CRUZ¹
SOPHIA NEMITZ MONTEIRO¹
MARIA EDUARDA BILIBIO FURIAN¹
VIRGÍNIA COMIS BERGUEMAIER¹
JULIA GABRIELA HECK¹
TAYZA THEOBALD¹
MARIA CAROLINA DIAS BINSFELD¹
GIOVANNA SANTINI¹
GIOVANA ASSUNÇÃO GOMES¹
VICTÓRIA GUIDOLIN¹
LUISA ZORZAN¹
GIOVANA POSSATTI PAGANOTTO¹
GABRIELA DE PAULA SAMPAIO¹
HELENA STURMER¹

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Franciscana.

Palavras-chave: Neurosífilis; Transtornos Neuropsiquiátricos; Diagnóstico Diferencial.

DOI

10.59290/0172620101

EP EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

A sífilis permanece como um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, apesar de ser uma infecção sexualmente transmissível (IST) conhecida há mais de cinco séculos, possuir diagnóstico amplamente disponível e tratamento eficaz e de baixo custo. Causada pela bactéria *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, a doença apresenta evolução clínica variável e capacidade de acometer praticamente todos os órgãos e sistemas, tornando-se um importante problema epidemiológico e clínico. Nas últimas décadas, observou-se uma expressiva reemergência da sífilis em diversos países, incluindo o Brasil, fenômeno atribuído a múltiplos fatores, como redução do uso consistente de preservativos, aumento da circulação de indivíduos assintomáticos, dificuldades na vigilância epidemiológica, falhas no rastreamento de parceiros sexuais, acesso desigual aos serviços de saúde e, em determinados períodos, desabastecimento mundial de penicilina benzatina (BRASIL, 2022; WHO, 2024).

No cenário brasileiro, a sífilis representa um importante indicador da qualidade da assistência em saúde. Dados do Ministério da Saúde demonstram aumento progressivo das taxas de detecção de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita ao longo da última década, evidenciando que a transmissão permanece ativa em diferentes grupos populacionais. Embora parte desse crescimento seja decorrente da ampliação da testagem e da melhoria dos sistemas de notificação, estudos apontam que a persistência de altas taxas reflete a manutenção da cadeia de transmissão e desafios relacionados ao diagnóstico precoce, ao tratamento oportuno e ao acompanhamento adequado dos pacientes e de seus contatos sexuais. Dessa forma, a sífilis permanece como uma doença de grande impacto social, econômico e assistencial, exigindo

estratégias integradas de prevenção, vigilância e educação em saúde (BRASIL, 2024).

Entre as manifestações da doença, destaca-se a neurosífilis, condição decorrente da invasão do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*. Embora classicamente associada aos estágios tardios da infecção, atualmente reconhece-se que o acometimento neurológico pode ocorrer em qualquer fase da sífilis, inclusive durante os estágios iniciais, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, pessoas vivendo com HIV e pacientes que não receberam tratamento adequado. A neurosífilis pode manifestar-se de forma assintomática ou apresentar amplo espectro clínico, incluindo meningite, acidente vascular cerebral por arterite sífilítica, alterações cognitivas, demência, distúrbios psiquiátricos, alterações visuais e auditivas, mielopatias, ataxia, tabes dorsalis e paralisia geral progressiva. A diversidade de apresentações clínicas frequentemente dificulta seu reconhecimento e pode retardar o diagnóstico, aumentando o risco de sequelas neurológicas permanentes (CDC, 2024; WHO, 2024).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre julho e agosto de 2026, com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis acerca das manifestações neuropsiquiátricas da neurosífilis, enfatizando seu caráter de “grande imitadora” na prática clínica e os desafios diagnósticos decorrentes da ampla variabilidade de apresentações. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e que abordassem diretamente as manifestações neuropsiquiátricas da neurosífilis em adultos,

incluindo estudos observacionais, relatos de caso, séries de casos, revisões narrativas, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas. Também foram considerados estudos clássicos anteriores ao período estabelecido quando apresentavam relevância histórica ou conceitual indispensável para a compreensão do tema. Foram excluídos artigos duplicados, resumos de congressos sem texto completo, estudos exclusivamente laboratoriais ou experimentais e publicações que não discutissem manifestações neurológicas ou psiquiátricas relacionadas à neurosífilis.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos selecionados foram submetidos à leitura integral e análise crítica. A extração dos dados contemplou informações referentes às principais apresentações clínicas, alterações cognitivas, manifestações psiquiátricas, diagnósticos diferenciais, métodos diagnósticos e implicações terapêuticas. Os resultados foram organizados e apresentados de forma descritiva, agrupados em categorias temáticas que abordaram os diferentes espectros neuropsiquiátricos da doença e sua relevância para o diagnóstico diferencial na prática clínica contemporânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sífilis permanece como um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicando aumento de 7,1 milhões para aproximadamente 8 milhões de novos casos entre adultos de 15 a 49 anos entre 2020 e 2022. No mesmo período, foram estimados cerca de 700 mil casos de sífilis congênita e aproximadamente 230 mil óbitos relacionados à doença, evidenciando seu expressivo impacto sobre a morbimortalidade global. A Região das Américas apresenta uma das maiores incidências da infecção, respondendo por cerca de 42% dos novos casos mundiais, cenário que reflete

desigualdades no acesso ao diagnóstico, à testagem pré-natal e ao tratamento oportuno (WHO, 2024).

No Brasil, a situação epidemiológica acompanha essa tendência. Em 2024, foram notificados 256.830 casos de sífilis adquirida, correspondendo a uma taxa de detecção de 120,8 casos por 100 mil habitantes, além de 89.724 casos de sífilis em gestantes e 24.443 casos de sífilis congênita, com registro de 183 óbitos infantis associados. Esses dados sugerem estabilização dos indicadores após o crescimento expressivo observado entre 2014 e 2019. Os homens concentram a maior parte dos casos de sífilis adquirida, com destaque para homens que fazem sexo com homens, população desproporcionalmente afetada pela infecção. Paralelamente, a ocorrência de sífilis em gestantes e de sífilis congênita permanece como um importante indicador da qualidade da assistência pré-natal e da efetividade das ações de vigilância e controle da doença (BRASIL, 2025).

A neurosífilis, manifestação decorrente do acometimento do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, pode ocorrer em qualquer estágio da infecção quando não tratada adequadamente. Nas últimas décadas, essa condição tem sido cada vez mais reconhecida como importante manifestação clínica, especialmente em indivíduos com diagnóstico tardio, reinfecção ou coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), exigindo maior atenção por parte dos serviços de neurologia e infectologia (BRASIL, 2025; WHO, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a distribuição da sífilis e de suas complicações não ocorre de forma homogênea. Populações em situação de vulnerabilidade social, como pessoas em situação de rua, usuários de drogas, profissionais do sexo, população privada de liberdade e indivíduos com acesso limitado aos serviços

de saúde, apresentam prevalências significativamente mais elevadas e maior probabilidade de diagnóstico e tratamento tardios. Essa condição favorece tanto a manutenção da cadeia de transmissão quanto o desenvolvimento de formas graves da doença, incluindo a neurosífilis e a sífilis congênita. Essa distribuição desigual reforça que a sífilis constitui um agravo fortemente influenciado pelos determinantes sociais da saúde, demandando estratégias integradas de vigilância epidemiológica, ampliação da testagem, tratamento oportuno e redução das iniquidades no acesso aos serviços de saúde (BRASIL, 2025; WHO, 2024).

Fisiopatologia da neurosífilis

A neurosífilis resulta da invasão do sistema nervoso central (SNC) pelo *Treponema pallidum*, espiroqueta altamente invasiva e agente etiológico da sífilis. A disseminação do microrganismo ocorre predominantemente por via hematogênica durante as fases iniciais da infecção, possibilitando que o patógeno alcance o SNC ainda nas primeiras semanas após o contágio. Estudos demonstram que a presença do *T. pallidum* no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser detectada precocemente, mesmo em indivíduos assintomáticos, evidenciando que a invasão do SNC constitui evento relativamente frequente na história natural da doença (BENNETT *et al.*, 2020; JAMESON *et al.*, 2024). Entretanto, a simples presença da bactéria no SNC não determina, necessariamente, o desenvolvimento da neurosífilis clínica. Na maioria dos indivíduos, a resposta imunológica do hospedeiro é capaz de controlar ou eliminar a infecção local. Por outro lado, fatores como atraso no diagnóstico, ausência ou inadequação do tratamento, imunossupressão, especialmente em indivíduos vivendo com HIV, e características próprias da interação entre o hospedeiro e o

patógeno favorecem a persistência do *Treponema pallidum* no tecido nervoso e a progressão da doença (JAMESON *et al.*, 2024; BENNETT *et al.*, 2020).

A permanência do *Treponema pallidum* no sistema nervoso desencadeia uma resposta inflamatória caracterizada pela ativação da imunidade inata e adaptativa. Macrófagos, linfócitos T e plasmócitos infiltram os tecidos acometidos, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores responsáveis pela manutenção do processo inflamatório. Essa resposta resulta em alterações estruturais e funcionais das meninges, dos vasos sanguíneos cerebrais e do parênquima nervoso. O comprometimento vascular pode levar ao espessamento da parede dos vasos, proliferação da camada íntima e redução do fluxo sanguíneo, favorecendo a ocorrência de isquemia cerebral. Além disso, a inflamação persistente promove lesão neuronal, perda axonal e desmielinização, alterações que justificam o aparecimento progressivo das manifestações neurológicas.

No exame do líquido cefalorraquidiano, são frequentemente observadas alterações compatíveis com inflamação do SNC, incluindo pleocitose linfocitária, aumento da concentração de proteínas e positividade do teste VDRL no LCR, considerado altamente específico para o diagnóstico de neurosífilis quando positivo (BENNETT *et al.*, 2020; JAMESON *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da neurosífilis varia de acordo com o estágio evolutivo da infecção. A neurosífilis precoce ocorre geralmente nos primeiros anos após a infecção e caracteriza-se pelo predomínio da inflamação das meninges e dos vasos sanguíneos cerebrais. Nessa fase, o processo inflamatório é mais intenso, podendo resultar em meningite sífilítica, comprometimento de nervos cranianos e acidentes vasculares cerebrais decorrentes da arterite sífilítica.

Em contraste, a neurosífilis tardia desenvolve-se após anos ou décadas de infecção não tratada e apresenta predomínio de alterações degenerativas do parênquima cerebral e da medula espinhal. A persistência da inflamação leva à perda neuronal progressiva, gliose e desmielinização, resultando em manifestações clássicas como a paresia geral progressiva e a tabes dorsalis. Nessa fase, as alterações neurológicas tendem a ser irreversíveis, reforçando a importância do diagnóstico e do tratamento precoces para prevenir sequelas permanentes (BENNETT, *et al* 2020; JAMESON *et al.*, 2024).

Classificação da neurosífilis

A neurosífilis corresponde ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pela *Treponema pallidum* e pode ocorrer em qualquer fase da infecção, desde os estágios iniciais até décadas após a infecção primária. Embora historicamente tenha sido considerada uma manifestação da sífilis terciária, atualmente reconhece-se que a invasão do SNC pode ocorrer precocemente, tornando inadequada sua associação exclusiva às formas tardias da doença. Dessa forma, sua classificação baseia-se principalmente nas manifestações clínicas e na fisiopatologia, sendo tradicionalmente dividida em formas precoces e tardias (SILVA *et al.*, 2024).

A neurosífilis precoce caracteriza-se pelo acometimento predominante das meninges e da vasculatura cerebral, geralmente nos primeiros meses ou anos após a infecção. Inclui a forma assintomática, na qual o paciente não apresenta manifestações neurológicas, mas apresenta alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR), como pleocitose, hiperproteinorraquia ou VDRL reagente. Também fazem parte desse grupo a neurosífilis meníngea, caracterizada por cefaleia, náuseas, vômitos, rigidez de nuca e comprometimento de nervos cranianos, e a neurosífilis meningovascular, decorrente de

arterite inflamatória que pode culminar em acidente vascular cerebral, especialmente em adultos jovens sem fatores de risco cardiovasculares tradicionais (BRASIL, 2022).

A neurosífilis tardia resulta do comprometimento predominante do parênquima cerebral e da medula espinhal, manifestando-se geralmente anos ou décadas após a infecção não tratada. Suas principais apresentações clínicas são a paralisia geral progressiva, caracterizada por deterioração cognitiva, alterações comportamentais, sintomas psiquiátricos e déficits motores progressivos, e a tabes dorsalis, consequência da degeneração dos cordões posteriores e das raízes dorsais da medula espinhal, manifestando-se por ataxia sensitiva, dores lancinantes, arreflexia, perda da propriocepção e distúrbios esfínterianos (BRASIL, 2022).

Além da classificação tradicional, reconhece-se que as formas ocular e otológica podem ocorrer em qualquer fase da sífilis e, devido ao risco de acometimento concomitante do sistema nervoso central, devem receber abordagem diagnóstica e terapêutica semelhante à da neurosífilis. Mais raramente, podem ocorrer gomas sífilíticas intracranianas ou medulares, lesões granulomatosas capazes de simular tumores do sistema nervoso central (SHARMA *et al.*, 2026).

Na prática clínica, as diferentes formas da neurosífilis podem apresentar sobreposição de manifestações, especialmente em indivíduos vivendo com HIV, tornando a apresentação clínica mais heterogênea. Dessa forma, a classificação deve ser compreendida como uma ferramenta para orientar a suspeita diagnóstica, a investigação complementar e a instituição precoce do tratamento, contribuindo para reduzir o risco de sequelas neurológicas permanentes (SILVA *et al.*, 2024)

Bases neuroanatômicas das manifestações psiquiátricas

As manifestações psiquiátricas da neurosífilis decorrem do acometimento do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, que desencadeia inflamação crônica, lesão neuronal e, principalmente na forma parenquimatosa, degeneração cortical progressiva. Embora não exista um padrão anatômico único de acometimento, estudos neuropatológicos e de neuroimagem sugerem envolvimento frequente dos lobos frontal e temporal, além de alterações da substância branca. A extensão dessas alterações varia conforme a fase da doença, a intensidade da resposta inflamatória e a forma clínica, refletindo a heterogeneidade das manifestações neuropsiquiátricas (CHEVALIER *et al.*, 2025).

O córtex pré-frontal é uma das regiões mais frequentemente acometidas e está relacionado às funções executivas, ao julgamento, à tomada de decisão, ao controle inibitório e à regulação do comportamento social. Já o lobo temporal medial, especialmente o hipocampo e a amígdala, participa da memória, da aprendizagem e do processamento emocional. Embora a literatura ainda não estabeleça uma relação anatômica direta entre o comprometimento de cada uma dessas estruturas e manifestações psiquiátricas específicas da neurosífilis, elas integram circuitos neurais envolvidos na cognição, na regulação emocional e no comportamento, o que pode ajudar a explicar a variedade de manifestações observadas nesses pacientes (BLUMENFELD, 2021; CHEVALIER *et al.*, 2025).

Além das alterações corticais, estudos recentes de neuroimagem demonstram comprometimento da substância branca e de tratos que conectam regiões corticais e subcorticais, incluindo vias relacionadas ao córtex frontal, ao sistema límbico e ao tálamo. Esses achados sugerem que alterações da conectividade estrutural podem contribuir para a disfunção das redes

neurais observada na neurosífilis. Entretanto, a relação entre essas alterações e o desenvolvimento das manifestações psiquiátricas ainda se baseia principalmente em evidências indiretas (CHEVALIER *et al.*, 2025; BLUMENFELD, 2021).

Comprometimento cognitivo e demência

A sífilis é historicamente designada "a grande imitadora", denominação justificada por sua notável capacidade de mimetizar diversas patologias neuropsiquiátricas. O *Treponema pallidum* caracteriza-se por acentuada neuroinvasividade, sendo detectável no líquido cefalorraquidiano (LCR) já nos primeiros dias de infecção. Em pacientes coinfectados pelo HIV, observa-se risco substancialmente elevado de neurosífilis assintomática. Entre as manifestações tardias, destaca-se a Paralisia Geral, meningoencefalite crônica e progressiva que, sem tratamento, conduz à destruição neuronal irreversível (KAUR; KHANNA, 2023; VARGAS *et al.*, 2000).

O quadro clínico decorre da invasão do córtex cerebral pelas espiroquetas e pode incluir alterações de personalidade, labilidade do afeto, hiperreflexia, alterações pupilares, desorientação do sensorio, deterioração do intelecto e alterações da fala. Tremores, mioclonias e quadros psicóticos também podem manifestar-se, frequentemente dificultando o reconhecimento da etiologia infecciosa e levando ao diagnóstico inicial de transtornos psiquiátricos primários. Entre os sinais físicos, destaca-se a pupila de Argyll Robertson (pequena, irregular e com dissociação entre a resposta à luz e à acomodação) indicativa de lesão pré-tectal mesencefálica (KAUR; KHANNA, 2023; VARGAS *et al.*, 2000).

A distinção entre demência sífilítica e demências neurodegenerativas é fundamental

para evitar o estabelecimento de danos irreversíveis. Diferentemente da Doença de Alzheimer, de curso progressivo e linear, a neurosífilis pode apresentar instalação abrupta ou flutuante, com sinais neurológicos focais precoces. Pode mimetizar a demência frontotemporal em sua apresentação clínica e de neuroimagem. Na demência vascular, a forma meningovascular da sífilis pode precipitar eventos isquêmicos, com quadro clínico por vezes indistinguível daquele de etiologia aterosclerótica. Quadros de psicose ou mania refratários, associados a déficits cognitivos, compõem igualmente o espectro de apresentações possíveis (KAUR; KHANNA, 2023; VARGAS *et al.*, 2000).

Ao contrário da maioria das demências neurodegenerativas, cuja evolução pode ser apenas retardada, a neurosífilis constitui condição potencialmente reversível quando reconhecida em tempo hábil. O fator temporal é determinante: quando o reconhecimento é tardio, o processo inflamatório pode evoluir para atrofia cerebral permanente, comprometendo a possibilidade de recuperação funcional. Essa reversibilidade potencial reforça a importância de manter a neurosífilis entre as hipóteses diagnósticas diferenciais de todo quadro demencial atípico, sobretudo em pacientes mais jovens ou com apresentação clínica incomum (KAUR; KHANNA, 2023; VARGAS *et al.*, 2000).

Psicose associada à neurosífilis

O acometimento crônico do cérebro pela neurosífilis caracteriza-se por uma marcante desestruturação do comportamento. Embora esse quadro seja frequentemente associado à demência, muitos pacientes apresentam como primeira manifestação uma psicose intensa. Essa semelhança com os transtornos psiquiátricos primários induz a diagnósticos equivocados e ao tratamento exclusivo com antipsicóticos, retardando o uso do antibiótico e permitindo a

progressão do dano neurológico (JAROCKI *et al.*, 2024; ALSHAMMARI *et al.*, 2023).

Ao caracterizar o quadro semiológico, observa-se que a psicose por neurosífilis é extremamente heterogênea. Na prática clínica, a doença se manifesta predominantemente por delírios de temática persecutória e paranoide, acompanhados por alucinações que envolvem simultaneamente as esferas auditivas e visuais, sendo a presença destas últimas um importante sinal de alerta para uma causa secundária. Ademais, o surto psicótico raramente surge de forma isolada, ele costuma associar-se a desorientação temporoespacial, distúrbios do sono e déficits de memória recente, além de alterações do humor como labilidade emocional, ansiedade e depressão (JAROCKI *et al.*, 2024; ALSHAMMARI *et al.*, 2023).

O diagnóstico diferencial entre a psicose por neurosífilis e a esquizofrenia representa um ponto crítico no manejo clínico. Enquanto a esquizofrenia clássica costuma ter um início gradual na juventude, apresentando exame neurológico sem alterações focais e sem déficits cognitivos, a psicose por neurosífilis caracteriza-se pelo início tardio, surgindo geralmente em adultos acima dos 35 a 40 anos com uma mudança comportamental abrupta em indivíduos previamente funcionais. Somado a isso, a neurosífilis cursa com um declínio cognitivo acelerado, marcado por disfunção executiva e perda de memória recente. Destaca-se ainda a refratariedade da psicose sífilítica ao tratamento psiquiátrico convencional com antipsicóticos isolados, cuja remissão dos sintomas depende diretamente da antibioticoterapia para a erradicação do agente infeccioso (JAROCKI *et al.*, 2024; ALSHAMMARI *et al.*, 2023).

Diante de um quadro psicótico, é preciso estar atento a sinais de alerta que apontem para uma etiologia orgânica subjacente. A suspeita

de neurosífilis deve ser levantada principalmente quando o surto surge especialmente em adultos acima dos 35 a 40 anos ou quando vem acompanhado de um declínio cognitivo injustificado e de instalação rápida, com destaque para falhas de memória recente e desorientação. Outro ponto crucial é a presença de sinais neurológicos associados: anomalias pupilares, tremores no rosto ou nas mãos, dificuldade na articulação da fala (disartria) e instabilidade na marcha (ataxia) serve como um alerta claro de que o quadro ultrapassa o campo psiquiátrico primário e exige investigação imediata (JAROCKI *et al.*, 2024; ALSHAMMARI *et al.*, 2023).

Alterações de personalidade e comportamento

A paralisia geral (PG) representa uma manifestação grave da neurosífilis terciária, caracterizando-se como sua forma demencial clássica. Essa condição surge da invasão do sistema nervoso central pela bactéria *Treponema pallidum*, tendo como principal marca patológica o extenso envolvimento cortical. Clinicamente, o quadro se manifesta por meio de um declínio cognitivo progressivo, alterações de personalidade e anormalidades comportamentais psiquiátricas, o que representa uma grave ameaça ao funcionamento neurológico e social dos indivíduos afetados (MENG *et al.*, 2026).

Sob a perspectiva fisiopatológica, essa forma de paralisia atinge difusamente o parênquima cerebral e as meninges, provocando uma meningoencefalite crônica que resulta na atrofia do córtex e da região anterior do cérebro. Em decorrência desse acometimento, os pacientes frequentemente desenvolvem a síndrome do lobo frontal, cujas alterações comportamentais, cognitivas e de personalidade costumam ser notadas primeiramente por familiares ou cuidadores. Sintomas como a percepção prejudicada e a anosognosia são comuns no quadro. Entre os

principais domínios sintomáticos, destaca-se a desinibição comportamental, expressa por inadequação social, impulsividade, hipersexualidade, perda de boas maneiras e labilidade emocional, além da apatia e da perda de motivação, que reduzem a iniciativa e o afeto. A disfunção executiva também é marcante, prejudicando o planejamento, o julgamento e a resolução de problemas. Ademais, as queixas de memória costumam refletir déficits de atenção e codificação, e não um processo amnésico primário, enquanto as alterações de linguagem podem variar desde a redução da fala até a deterioração semântica. Por fim, o impacto funcional se traduz em consequências práticas graves no mundo real, como declínio ocupacional, má gestão financeira, problemas legais e comprometimento da segurança (JABBARI; LUI, 2026).

Manifestações neurológicas associadas

As manifestações neurológicas da sífilis resultam da invasão do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, processo que pode ocorrer em qualquer fase da infecção, embora se torne clinicamente mais evidente na ausência de tratamento adequado. A neurosífilis apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, podendo acometer meninges, vasos sanguíneos, parênquima cerebral, medula espinhal, nervos cranianos e estruturas oculares e auditivas. Essa heterogeneidade clínica faz com que a doença seja frequentemente denominada “a grande imitadora” no contexto neurológico, uma vez que pode reproduzir características de diversas doenças infecciosas, inflamatórias, vasculares e neurodegenerativas (BENNETT *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Do ponto de vista clínico, a neurosífilis pode ser classificada em formas precoces e tardias. As formas precoces incluem a neurosífi-

lis assintomática, caracterizada apenas por alterações liquóricas, e as apresentações sintomáticas, como meningite sífilítica, meningovascularite e sífilis ocular ou otológica. A meningovascularite representa importante causa de acidente vascular cerebral isquêmico em adultos jovens sem fatores de risco cardiovasculares tradicionais, enquanto o acometimento ocular pode manifestar-se por uveíte, neurite óptica e redução da acuidade visual, e a forma otológica por hipocúria neurosensorial, zumbido e vertigem (BENNETT *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Nas fases tardias da doença destacam-se a paresia geral progressiva e a *tabes dorsalis*, manifestações decorrentes do dano crônico ao parênquima cerebral e às colunas posteriores da medula espinhal, respectivamente. Nesses casos, podem ocorrer comprometimento cognitivo progressivo, alterações comportamentais e psiquiátricas, demência, disartria, tremores, ataxia, perda da propriocepção, dores lancinantes, arreflexia e distúrbios da marcha. Embora essas apresentações tenham se tornado menos frequentes após a introdução da penicilina, ainda são observadas em indivíduos com diagnóstico tardio ou tratamento inadequado (BENNETT *et al.*, 2020; CDC, 2021).

O reconhecimento precoce das manifestações neurológicas é fundamental para reduzir a ocorrência de sequelas permanentes, uma vez que o tratamento específico pode interromper a progressão da infecção, embora nem sempre reverta completamente o dano neurológico já estabelecido. Dessa forma, a suspeita clínica deve ser considerada diante de pacientes com manifestações neurológicas, psiquiátricas, oftalmológicas ou otológicas de etiologia indefinida, especialmente quando coexistem fatores de risco para sífilis ou evidências sorológicas de infecção pelo *Treponema pallidum* (BENNETT *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da neurosífilis permanece um desafio na prática clínica devido à ampla heterogeneidade de suas manifestações e da capacidade da doença de mimetizar diferentes condições neurológicas e psiquiátricas, como as demências. Em pacientes cuja apresentação clínica predomina-se de forma neuropsiquiátrica, o reconhecimento da etiologia infecciosa pode ser retido, favorecendo a progressão da doença e comprometendo o prognóstico. Desse modo, a suspeição clínica deve ser considerada diante de quadros cognitivos, comportamentais ou psiquiátricos de origem recente, evoluções atípicas ou respostas insatisfatórias à conduta terapêutica padrão (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

A avaliação diagnóstica inicia-se por uma anamnese minuciosa, com detalhação de antecedentes relacionados à sífilis, comportamento sexual, presença de maior suscetibilidade para infecções sexualmente transmissíveis, coinfeção pelo HIV e histórico de tratamento prévio inadequado ou ausente. Simultaneamente, o exame físico deverá contemplar avaliação neurológica detalhada e exame do estado mental, permitindo a identificação de distúrbios cognitivos, alterações de memória, variações de personalidade e humor, sintomas psicóticos e déficits neurológicos focais. Conforme a literatura, comprometimento cognitivo, demência, delírium e alterações comportamentais constituem as manifestações psiquiátricas mais frequentemente associadas a quadros de neurosífilis (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

A investigação laboratorial é baseada na realização de testes sorológicos para sífilis. Os testes não treponêmicos, como o VDRL (*venereal disease research laboratory*) e o RPR (*rapid plasma reagin*), constituem a etapa preliminar da avaliação, sendo úteis tanto para o rastre-

amento quanto para o monitoramento da resposta terapêutica através do acompanhamento dos títulos sorológicos. Em situações nas quais há suspeita de comprometimento do sistema nervoso central, a avaliação do líquido cefalorraquidiano torna-se imprescindível para a confirmação do diagnóstico (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Segundo os critérios descritos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), considera-se a confirmação de casos de neurosífilis quando o paciente apresenta teste VDRL reagente no líquido cefalorraquidiano relacionado ao quadro clínico compatível. Nos casos em que o VDRL líquido apresenta-se como não reagente, o diagnóstico pode ser determinado de forma presumida na presença de alterações do líquido cefalorraquidiano, como pleocitose ou aumento na concentração de proteínas, associadas à sorologia positiva para sífilis e manifestações clínicas da patologia. Salienta-se ainda que a neurosífilis pode permanecer assintomática durante parte de sua evolução, sendo detectada de forma exclusiva por alterações líquóricas, circunstância que reforça a importância da investigação precoce em indivíduos com suspeita clínica da doença (CDC, 2021; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Os exames de neuroimagem atuam de forma complementar na abordagem diagnóstica da neurosífilis. A ressonância magnética do encéfalo pode revelar possíveis atrofia cerebrais, comprometimento frontotemporal ou distúrbios vasculares associadas à forma meningovascular da doença, embora esses achados não sejam específicos. Dessa forma, os resultados da neuroimagem devem ser analisados juntamente aos dados clínicos, laboratoriais e líquóricos do paciente, tendo uma grande contribuição para a exclusão de diagnósticos diferenciais. Em determinadas circunstâncias, exames funcionais,

como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), também pode evidenciar alterações reversíveis após o tratamento, refletindo a diminuição da atividade inflamatória cerebral (BRASIL, 2022).

O diagnóstico diferencial inclui doenças neurodegenerativas, em especial a doença de Alzheimer e demências frontotemporais, transtornos psicóticos primários, transtornos de humor, encefalites infecciosas, patologias cerebrovasculares e outras causas de comprometimento cognitivo rapidamente progressivo. A revisão evidencia que a predominância de manifestações psiquiátricas frequentemente costuma levar a um diagnóstico equivocado dessas condições clínicas, retardando o manejo terapêutico direcionado à neurosífilis. Considerando que parte das manifestações psiquiátricas pode ser revertida após antibioticoterapia adequada, a confirmação precoce da doença representa um fator determinante para a recuperação clínica e para a prevenção de sequelas permanentes (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Além disso, a literatura destaca que a neurosífilis deve ser considerada sempre que houver sintomas psiquiátricos de origem tardia, manifestações clínicas incomuns, rápida deterioração cognitiva, apresentações neuropsiquiátricas refratárias ao tratamento convencional ou relação entre alterações cognitivas e distúrbios comportamentais. A baixa resposta a tratamentos com antipsicóticos e antidepressivos, principalmente quando associada à degradação neurológica progressiva, constitui grande indicativo para a ampliação da investigação diagnóstica, incluindo a realização de testes sorológicos para sífilis e análise do líquido cefalorraquidiano (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Dessa maneira, a abordagem diagnóstica da neurosífilis depende da integração entre dados

epidemiológicos, relato clínico, exame físico, avaliação neuropsiquiátrica, testes de sorologia, estudo do líquido cefalorraquidiano e exames de neuroimagem. Nenhum método de forma isolada é suficiente para confirmação do diagnóstico em todos os indivíduos, sendo necessária uma abordagem sistemática e multidisciplinar. Considerando que a neurosífilis permanece uma patologia potencialmente tratável e que muitas alterações psiquiátricas podem regredir após antibioticoterapia adequada, a identificação precoce continua sendo o principal fator associado à melhora clínica, diminuição de sequelas e melhor prognóstico funcional (BRASIL, 2022; WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da neurosífilis tem como objetivo fundamental a erradicação do *Treponema pallidum* para prevenir a progressão da doença e minimizar sequelas neurológicas permanentes. A penicilina G cristalina aquosa é consolidada pela literatura como o padrão-ouro terapêutico. O protocolo padrão envolve a administração intravenosa por um período de 10 a 15 dias, conforme as diretrizes internacionais. Para pacientes alérgicos à penicilina, a ceftriaxona surge como a principal alternativa, não apresentando diferenças significativas na taxa de recuperação clínica quando comparada ao tratamento padrão (TER HORST *et al.*, 2023).

A reversibilidade dos sintomas psiquiátricos e cognitivos é um ponto crítico do prognóstico e está diretamente ligada à agilidade da intervenção. Embora a neurosífilis possa causar danos severos, existe um grau considerável de reversibilidade se o tratamento for administrado prontamente. Estudos de caso demonstram que pacientes com declínio cognitivo rápido podem apresentar melhorias objetivas na atenção, orientação e funcionalidade diária em apenas um

mês após o início da antibioticoterapia. Estatisticamente, cerca de 81,7% dos pacientes apresentam melhora ou recuperação dos sintomas clínicos após o tratamento. No entanto, a reversão pode ser parcial; enquanto a atenção e a funcionalidade podem melhorar rapidamente, déficits em domínios como a memória podem persistir por mais tempo ou tornarem-se permanentes (TER HORST *et al.*, 2023).

Os principais fatores prognósticos para o sucesso do tratamento incluem a detecção precoce e o estágio da doença no momento do diagnóstico. A neurosífilis é frequentemente subdiagnosticada ou confundida com transtornos mentais e AVC, o que retarda o início da terapia e piora o desfecho clínico. A resposta positiva é monitorada através de marcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), onde a normalização da contagem de glóbulos brancos (observada em 77,1% dos casos) e a redução das proteínas (em 75,7%) são indicadores de eficácia. Além disso, a melhora nas imagens de ressonância magnética e nos exames de EEG, verificada em até 97,2% dos pacientes acompanhados, é um fator preditivo de boa recuperação. Por outro lado, a coinfeção por HIV e o envolvimento tardio do parênquima cerebral (como na paresia generalizada) são fatores que podem complicar o prognóstico e exigir um acompanhamento mais rigoroso e prolongado (TER HORST *et al.*, 2023).

Desafios atuais e Importância do rastreio

A neurosífilis continua sendo um desafio relevante na prática clínica, principalmente em razão da grande variabilidade de suas manifestações neuropsiquiátricas e da capacidade de mimetizar diferentes transtornos psiquiátricos e neurológicos. Embora existam testes sorológicos acessíveis e critérios diagnósticos bem estabelecidos, o subdiagnóstico ainda é frequente, especialmente em pacientes cuja apresentação

clínica é dominada por alterações comportamentais, cognitivas ou psiquiátricas, sem sinais neurológicos focais evidentes. Nesses casos, a investigação costuma direcionar-se inicialmente para transtornos psiquiátricos primários, o que pode resultar em uma avaliação incompleta de causas orgânicas potencialmente reversíveis. Essa limitação diagnóstica favorece o atraso na confirmação da doença, prolonga o tempo até o início do tratamento e aumenta o risco de progressão para déficits neurológicos permanentes. Além disso, a redução da suspeição clínica em decorrência da menor familiaridade dos profissionais com as formas clássicas da doença contribui para que a neurosífilis permaneça fora dos diagnósticos diferenciais em muitos serviços de saúde. Nesse contexto, o rastreamento para sífilis deve integrar a investigação de pacientes com quadros psiquiátricos atípicos, particularmente quando há início tardio dos sintomas, evolução rapidamente progressiva, alterações cognitivas desproporcionais à idade, sintomas neuropsiquiátricos associados a alterações neurológicas ou resposta insatisfatória ao tratamento psicofarmacológico convencional (GHANEM *et al.*, 2020; WHO, 2024).

A incorporação sistemática da sorologia na avaliação desses indivíduos representa uma estratégia de elevado valor clínico, por possibilitar o reconhecimento precoce de uma condição tratável, evitando diagnósticos equivocados, reduzindo intervenções inadequadas e melhorando o prognóstico funcional dos pacientes. Dessa forma, ampliar a conscientização dos profissionais de saúde quanto às apresentações atípicas da neurosífilis e reforçar a necessidade da investigação etiológica de causas orgânicas em pacientes com manifestações psiquiátricas constituem medidas fundamentais para reduzir

o subdiagnóstico e promover um cuidado mais abrangente e resolutivo (GHANEM *et al.*, 2020; WHO, 2024).

CONCLUSÃO

A neurosífilis permanece como um importante desafio na prática clínica em razão da ampla variedade de manifestações neurológicas e psiquiátricas que pode apresentar, muitas vezes simulando doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos primários. Essa diversidade clínica reforça a necessidade de incluí-la entre os principais diagnósticos diferenciais diante de alterações cognitivas, comportamentais ou psiquiátricas de início recente, evolução atípica ou resposta insatisfatória ao tratamento convencional.

O diagnóstico depende da integração entre a história clínica, os dados epidemiológicos, os testes sorológicos, a análise do líquido cefalorraquidiano e os exames de neuroimagem, uma vez que nenhum desses métodos, de forma isolada, é suficiente para confirmar ou excluir a doença em todos os pacientes. Uma abordagem sistemática e multidisciplinar favorece o reconhecimento precoce da neurosífilis e a instituição do tratamento adequado.

Por se tratar de uma condição potencialmente tratável, o reconhecimento precoce da neurosífilis pode modificar significativamente sua evolução clínica. A antibioticoterapia instituída em tempo oportuno é capaz de interromper a progressão da doença e possibilitar a regressão de parte das manifestações neurológicas e psiquiátricas, reduzindo a ocorrência de sequelas permanentes e proporcionando melhor prognóstico funcional aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSHAMMARI, S. *et al.* Neurosyphilis-induced psychosis: a unique presentation of syphilis with a primary psychiatric manifestation. *Cureus*, v. 15, e36468, 2023. doi: 10.7759/cureus.36080.
- BENNETT, J.E. *et al.* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through clinical cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 70, 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2024. Atlanta: CDC, 2024.
- CHEVALIER, F.J. *et al.* Syphilis: a review. *JAMA*, v. 334, p.1927, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.17362.
- GHANEM, K.G. *et al.* The modern epidemic of syphilis. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 845, 2020. doi: 10.1056/NEJMr1901593.
- JABBARI, B.; LUI, F. Frontal lobe syndrome. *StatPearls*, 12 apr. 2026.
- JAMESON, J.L. *et al.* Harrison's principles of internal medicine. 22. ed. New York: McGraw-Hill, 2024.
- JAROCKI, A. *et al.* Neurosyphilis-induced psychosis in Europe: a systematic review of case reports. *Pathogens*, v. 13, p. 959, 2024. doi: 10.3390/pathogens13110959.
- KAUR, B.; KHANNA, D. A narrative review of the many psychiatric manifestations of neurosyphilis: the great imitator. *Cureus*, v. 15, 2023. doi: 10.7759/cureus.44866.
- MENG, T. *et al.* Correlation analysis of psychiatric and behavioral symptoms with cognitive impairment and prognosis in patients with general paresis. *Frontiers in Psychiatry*, v. 17, 2026. doi: 10.3389/fpsyt.2026.1769770.
- SHARMA, R. *et al.* Neurosyphilis. *Radiopaedia*, 2026.
- SILVA, G.S.F. *et al.* Neurosífilis: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 2024.
- SMITH, J. *et al.* Neurosyphilis presenting as rapid cognitive decline with demonstrated improvement posttreatment: a case report. *PMC Open Access*, v. 12, 2026. doi: 10.1155/crdi/1161141.
- VARGAS, A.P. *et al.* Demência por neurosífilis: evolução clínica e neuropsicológica de um paciente. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 58, p. 578, 2000. doi: 10.1590/S0004-282X2000000300029.
- WORKOWSKI, K.A. *et al.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 70, 2021. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Implementing the Global Health Sector Strategies on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2022–2030: Report on Progress and Gaps 2024. Geneva: WHO, 2024.
- ZHANG, X. *et al.* Neurosyphilis in China: a systematic review of cases from 2009–2021. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.894841.