Neurologia:

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

EDIÇÃO IV

Capítulo 6

NEUROSSÍFILIS: CONCEITO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Andrei Leonardo Schuster[1]
Bárbara Franccesca Brandalise Bassani[1]
Guilherme Donini Bürkle[1]
Jéssica Santângelo Ineu Chaves[1]
Ruggero Bubolz Valiati [1]
Ana Laura Marques Lopes[1]
Shelby Dulac Steffen[1]
Thiago Lopes Dutra [2]
Luiz Carlos Porcello Marrone[3]

[1]Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
[2]Discente – Residente de Pediatria do Hospital Universitário de Canoas.
[3]Docente – Neurologista do Departamento de Neurologia do Hospital Mãe de Deus.

Palavras-Chave: *Neurossífilis; Sífilis; Revisão.*

DOI 10.59290/978-65-6029-149-2.1.6

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sífilis consiste em uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) cujo agente etiológico é a bactéria espiroqueta *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (*T.pallidum*). O principal meio de transmissão da bactéria é por contato entre mucosas durante relações sexuais sem uso de preservativos, mas outro meio comum é por transmissão vertical, ou seja, de mãe contaminada para o feto durante a gestação, o que configura a sífilis congênita. A sífilis é uma doença cujo principal hospedeiro é o ser humano e, como seu principal meio de transmissão é por meio de relações sexuais desprotegidas, na teoria, seria uma doença de fácil controle. Porém, mesmo que no passado foi possível esse feito, principalmente logo após descoberta da penicilina, atualmente, o cenário é de ascensão, mesmo com todos os avanços nos tratamentos, pesquisas sobre a doença e o desenvolvimento de diversos métodos de prevenção de ISTs. (LUKEHART, 2016).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão abrangente da literatura desde o conceito até o tratamento da neurossífilis, apresentando uma breve revisão sobre a sífilis e da relação da mesma com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio a julho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scielo. Além de protocolos do Ministério da Saúde do Brasil e do Centers for Disease Control and Prevention-CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América) e dos principais livros-texto de Medicina interna (Medicina Interna de Harrison e Goldman-Cecil Medicina Interna). Foram utilizados os descritores: *Neurosyphilis, Clinical manifestations, Review*. Desta busca foram encontrados 85 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2000 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise, relato de caso), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia e curso clínico da sífilis, relação entre sífilis e HIV, neurossífilis e seus subtipos, diagnóstico e tratamento da neurossífilis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Em 2000, nos Estados Unidos da América, a taxa de detecção de casos de sífilis, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), era de 2.1 casos por 100.000 habitantes, número que mudou significativamente com o passar dos anos, aumentando exponencialmente até chegar em 9.5 por 100.000 em 2017, totalizando 30,644 casos no país nesse ano. No Brasil, os casos de sífilis são de notificação compulsória, uma vez que o número de detecções também aumentou na última década. Pegando apenas o período de 2017 a 2018, temos que, segundo o Boletim Epidemiológico da Sífilis de 2019 do Ministério da Saúde, ocorreu um aumento de 28,3% de um ano para o outro, aumentando de 59,1 para 75,8 casos detectados para cada 100.000 habitantes.

No total, entre 2010 e 2019, 650.258 casos de sífilis adquirida foram notificados. Já no âmbito da sífilis congênita, foram detectadas 324.321 gestantes com sífilis e 214.891 recém-nascidos com sífilis congênita. É importante observar a diferença no número das gestantes e dos recém-nascidos infectados devido ao fato de que é possível, com o devido acompanhamento médico e monitorização, tratar as gestantes a fim de evitar a transmissão vertical ao feto (CDC, 2002; SVS, 2019; KOJIMA, 2018).

É interessante também observar que casos de sífilis têm aparecido muito comumente em indivíduos imunocomprometidos, principalmente em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), em uma associação de duas ISTs, sendo esse um importante grupo de risco. De modo geral, cerca de um terço dos indivíduos que têm relações sexuais com um portador de sífilis é infectado, o que torna a sífilis um grande problema de saúde pública atualmente, não só no Brasil, mas também ao redor do mundo.

Curso clínico da doença

O *T. pallidum* geralmente infecta o organismo por meio da invasão da mucosa intacta ou de abrasões epiteliais, geradas pelo atrito durante a relação sexual, e permanece no sítio de infecção, mas pode também migrar para linfonodos próximos e se disseminar pela corrente sanguínea (ROOS,2007). Após a invasão do organismo pela bactéria, ocorre um período de incubação que pode durar cerca de 10 a 90 dias. O curso da sífilis não tratada geralmente é dividido em sífilis primária, secundária, latente e terciária, alternando períodos de atividade e latência, evoluindo durante muitos anos, podendo, em alguns casos, ter remissão espontânea ou as fases ocorrerem concomitantemente. A sífilis primária apresenta, na maioria dos casos, inicialmente um cancro solitário, geralmente localizado na genitália externa, mas que pode ocorrer em outros locais como, ânus, reto, cavidade oral, colo do útero, a depender do sexo do indivíduo e do tipo de relação sexual praticada. É preciso atenção ao fato de que esta lesão quando situada internamente na genitália muitas vezes passa despercebida. O cancro frequentemente é indolor, porém, com o passar do tempo, ulcera, endurece e cicatriza logo após, durando em média de 4 a 6 semanas. Em alguns indivíduos pode acontecer um cenário diferente, com múltiplas lesões dolorosas. Durante a sífilis primária é comum um quadro de linfadenopatia em linfonodos próximos ao cancro. A sífilis secundária ocorre devido à migração dos treponemas pelo organismo, processo que muitas vezes já começa durante a sífilis primária, mas que frequentemente apresenta seus efeitos um tempo após a resolução do quadro inicial. A principal manifestação clínica da sífilis secundária são as inúmeras lesões mucocutâneas espalhadas pelo corpo. Essas lesões constituem-se principalmente de lesões maculosas e papulares, mas também há outras lesões, podendo estar presentes vários tipos ao mesmo tempo, ou aparecerem subsequentemente. As palmas das mãos e plantas dos pés são os locais mais frequentemente acometidos, porém podem ocorrer no corpo todo. É muito comum a presença de linfadenopatia indolor generalizada. Menos comum, mas também importante, é o aparecimento de condilomas planos, principalmente nas regiões genitais, e placas mucosas, na cavidade oral. Demais manifestações que podem ocorrer são: odinofagia, mialgia generalizada, febre, mal-estar, perda de peso, alopecia, meningite, cefaleia, hepatite, glomerulonefrite, distúrbios gastrintestinais, alterações oftalmológicas, entre outras. É importante notar que durante os estágios iniciais da sífilis, muitos treponemas já podem migrar ao Sistema Nervoso Central (SNC) e serem encontrados no líquido cefalorraquidiano (LCS). Logo, é possível que,

em alguns indivíduos, ocorra um estágio inicial da neurossífilis ou certas manifestações neurológicas mais cedo que o previsto (PEELING, 2006; HOOK III, 2011).

Após um tempo, a sífilis tende a entrar em um estado de latência, tornando-se assintomática, mas ainda podendo ser transmitida. Usualmente é detectada por ausência de sinais e sintomas no momento da consulta, mas com histórico clínico do paciente sugestivo e testes sorológicos positivos. O quadro clínico pode manter-se assim por anos, inclusive sendo classificado quanto ao tempo de duração, sendo assim, a sífilis latente precoce é aquela com menos de dois anos de duração desde a infecção inicial e a sífilis latente tardia a que ocorre com mais de dois anos de duração, ou quando não se sabe o início da infecção. A fase latente acaba quando ocorrem novas manifestações, sendo elas da fase secundária ou terciária, ou quando o indivíduo é tratado. A sífilis terciária ocorre depois de muito tempo, frequentemente vários anos após a infecção não tratada. De modo geral, as três principais manifestações deste estágio da sífilis são a neurossífilis, que será amplamente abordada mais adiante, a sífilis cardiovascular e a sífilis tardia benigna, conhecida também como gomatosa. O acometimento cardiovascular envolve principalmente a artéria aorta, mais comumente em sua parte ascendente, ocasionando aortite e levando à insuficiência aórtica. Pode também ocorrer formação de aneurisma, dilatação da raiz da aorta e estenose do óstio das coronárias. No caso dos aneurismas, é mais comum o tipo sacular, mas há possibilidade de se formarem aneurismas fusiformes. É importante notar que a aortite sifilítica na maioria dos casos é assintomática. Quanto à forma benigna tardia, ocorre formação de lesões granulomatosas, que variam de tamanho, são geralmente solitárias e abrigam, em alguns casos, o *T.pallidum*, regredindo prontamente com tratamento antibiótico. Estas lesões ocorrem mais frequentemente na pele e nos ossos, principalmente ossos longos, mas podem estar presentes em fígado, trato respiratório, trato gastrointestinal, coração e, até mesmo, no encéfalo. Muitas vezes acabam sendo confundidas com granulomas de outras etiologias como, por exemplo, da tuberculose e sarcoidose (LAFOND, 2008).

Relação da sífilis com o hiv

Por fim, um último ponto a ser revisado antes de avançar definitivamente à neurossífilis é a relação existente entre a sífilis e o HIV. De modo geral, como são ISTs, as duas tendem a afetar os mesmos grupos de indivíduos. O indivíduo portador de sífilis em atividade tende a apresentar lesões cutâneas, principalmente úlceras genitais, que acabam servindo como portas de entrada ao HIV. Já no caso dos indivíduos portadores de HIV que acabam sendo infectados concomitantemente pela sífilis, o aparecimento dos sintomas sifilíticos tende a ocorrer mais precocemente e de forma mais intensa, comumente apresentando um curso atípico. Além disso, a evolução para a neurossífilis aparenta ser mais prevalente nos portadores de HIV. Ademais, a progressão da forma assintomática para as sintomáticas tende a ocorrer mais rapidamente, com as manifestações precoces da neurossífilis acontecendo com menos tempo de doença. Dessa forma, é instituído realizar testagem sorológica para HIV em portadores de sífilis e vice-versa, devido à essa grande relação entre as duas ISTs (CARMO, 2001).

Neurossífilis

Após esta breve revisão sobre os aspectos gerais da sífilis, é possível avançar para o tema principal deste capítulo, a neurossífilis. Como apresentado anteriormente, a neurossífilis é mais comumente uma manifestação tardia da sífilis, ou seja, ocorre após um longo período desde a infecção inicial, sendo muitas vezes

questão de vários anos até ocorrerem lesões significativas no SNC. Entretanto, durante qualquer estágio clínico os treponemas podem ser encontrados no LCR e, em alguns casos, já levarem a danos e sinais neurológicos precoces. A epidemiologia da neurossífilis se entrelaça à da sífilis no geral, uma vez que, logo após o advento da penicilina, junto da queda da sífilis caiu também drasticamente o número de casos de neurossífilis. Atualmente, a neurossífilis ainda é uma condição rara, tendo em vista que muitos indivíduos têm sido tratados precocemente, sendo possível evitar a progressão da sífilis, a colonização do SNC pelo *T.pallidum* e o desenvolvimento de sintomas e sinais neurológicos. Porém, é preciso lembrar que, nos últimos anos, o número de casos de sífilis tem aumentado progressivamente, o que pode levar consequentemente a um aumento de casos de neurossífilis futuramente. Logo, é importante sempre ter a neurossífilis como um importante diagnóstico diferencial em quadros neurológicos complexos, devido às suas múltiplas manifestações.

Neurossífilis assintomática

A neurossífilis pode ser dividida em assintomática e sintomática, que pode conter as seguintes manifestações: meningite sifilítica, sífilis meningovascular, *tabes dorsalis,* paralisia geral e gomas sifilíticas. É importante notar que estas manifestações podem muitas vezes ocorrer simultaneamente, uma sobrepondo a outra. O quadro assintomático pode ocorrer a qualquer momento, pois em alguns casos a bactéria fica alojada em alguma parte do SNC, mas não causa nenhum dano e sinal perceptível, levando a diagnósticos tardios ou ausentes. O *T.pallidum* tende a invadir o LCR nos primeiros meses desde a infecção inicial, porém em muitos casos não ocorre nenhuma alteração neurológica decorrente desse processo nesse primeiro momento e talvez nem aconteça, caso o paciente seja adequadamente tratado. Porém, já é possível detectar, em cerca de 40% dos pacientes em estágios iniciais da sífilis, alterações no LCR. As principais alterações do LCR são a elevação das proteínas e a pleocitose (>5 leucócitos/mm^3), associadas ao teste de *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) reagente e, em casos selecionados, o *Fluorescent Treponemal Antibody-Absortion Test* (FTA-ABS) reagente. É preciso saber que um VDRL negativo não exclui neurossífilis e, neste caso, pode-se pedir um FTA-ABS ou um *Microhemagglutination-Treponema pallidum test* (MHA-TP) (GHANEM, 2010; HAMILL, 2024).

Neurossífilis sintomática

Uma das primeiras manifestações da neurossífilis sintomática é a meningite sifilítica aguda, que tem suas manifestações geralmente dentre os dois primeiros anos de infecção. A inflamação difusa das meninges usualmente ocorre durante o estágio da sífilis secundária, levando a alterações neurológicas agudas como cefaleia, rigidez de nuca, náuseas e vômitos, fotofobia, convulsões, *delirium*, e paralisias de pares cranianos uni ou bilateralmente, afetando, principalmente os pares II, VI, VII e VIII, podendo levar, por exemplo, a neurite óptica e surdez neurossensorial para altas frequências inicialmente. Outra manifestação que pode ocorrer, porém menos comum, é o papiledema decorrente do aumento da pressão intracraniana (LAFOND ,2006).

Sífilis meningovascular

A sífilis meningovascular é uma manifestação que tende a ocorrer em até 10 anos após a infecção inicial e se constitui de meningite associada a vasculites que atingem vasos de qualquer calibre em qualquer área do SNC. A endarterite ocorre devido à invasão de células inflamatórias nas túnicas arteriais, o que leva à

formação de áreas isquêmicas, refletindo em sinais neurológicos focais. A sífilis meningovascular pode ser dividida conforme região afetada, assim sendo, cerebral e medular. Com a inflamação crônica dos vasos e formação de zonas isquêmicas, ocorrem manifestações neurológicas conforme o local afetado e que podem evoluir para um acidente vascular encefálico (AVE). É interessante observar então que o AVE isquêmico se desenvolve gradualmente, e não de forma súbita, ocorrendo primeiro alterações neurológicas subagudas inespecíficas como cefaleia, alterações de personalidade, insônia e vertigem. Observando o envolvimento cerebral, temos a artéria cerebral média e seus ramos e a artéria basilar como os vasos mais comumente afetados, porém a inflamação pode ocorrer em qualquer vaso. Outras manifestações frequentes devido à isquemia do parênquima encefálico são convulsões, hemiparesia, disfasia e distúrbios cognitivos, logo, muitas vezes é difícil diferenciar o AVE isquêmico devido à sífilis de outras etiologias. No que convém às manifestações medulares, as formas mais frequentes são a meningomielite e a mielite transversa sifilítica aguda, causada por trombose dos vasos espinhais, porém, o acometimento da medula espinhal tende a ocorrer mais rara e tardiamente que a forma cerebrovascular. As principais manifestações da meningomielite são: alterações de sensibilidade, distúrbios de força muscular principalmente de membros inferiores, incontinência urinária e/ou fecal e até paraplegia. No caso da mielite transversa sifilítica aguda ocorre uma tríade de sintomas: paralisia flácida repentina, principalmente em membros inferiores, associada com perda da sensibilidade e incontinência urinária/fecal (MUNSHI, 2018; VAITKUS, 2010).

Tabes dorsalis

A *tabes dorsalis* é uma manifestação tardia da neurossífilis, que ocorre cerca de 20 anos após a infecção inicial, e traduz o acometimento da região da coluna posterior da medula espinhal e das raízes dorsais. As principais alterações estão relacionadas à perda do sentido vibratório, da propriocepção e do tato epicrítico. Sendo assim, são comuns as parestesias e a marcha atáxica com base alargada, arreflexia, destruição crônica de grandes articulações (articulações de Charcot), atrofia óptica e pupilas de Argyll-Robertson (pequenas pupilas que reagem à acomodação, mas não à luz), incontinência dos esfíncteres, dor abdominal, impotência e lesões decorrentes da perda da sensibilidade dolorosa e térmica, ou seja, o indivíduo não percebe que está sofrendo lesão tecidual (HAMILL, 2024).

Paralisia geral

Outra manifestação do grupo das parenquimatosas é a paralisia geral. Tende a ocorrer cerca de 10 anos após a infecção inicial. Ela se constitui em uma meningoencefalite crônica que leva a lesão e morte neuronal, ocorrendo atrofia cortical, gliose, inflamação perivascular e meníngea e ependimite granulosa, além de que é possível encontrar o *T.pallidum* no parênquima. Esta manifestação da neurossífilis é a que mais apresenta alterações psiquiátricas, que se desenvolvem gradualmente. Os primeiros sintomas são alterações de personalidade, perda de memória de curto prazo, fadiga, cefaleia, início da redução do intelecto e irritabilidade. Com a progressão da doença, tardiamente podem ocorrer alucinações, delírios e ilusões de grandeza, depressão, convulsões, tremores de língua e lábios, perda de expressões faciais, atrofia óptica e pupilas de Argyll Robertson (semelhante a *tabes dorsalis*), hiperreflexia, hipotonia, exacerbação da deterioração intelectual e de memória, afasia, demência e até distúrbios psicóticos. Muitas vezes é difícil diferenciar a demência sifilítica de outros distúrbios psiquiátricos (KAUR, 2023).

Neurossífilis gomatosa

É a forma mais rara das manifestações neurológicas da sífilis, podendo ocorrer até 40 anos desde a infecção inicial. As gomas podem acometer qualquer região do corpo de um indivíduo portador de sífilis não tratada, inclusive no SNC. Entretanto, após a descoberta da penicilina, este tipo de lesão é extremamente rara, porém faz-se importante sua citação, uma vez que podem ser confundidas com tumores. Em geral são benignas, regredindo geralmente com o início do tratamento antibiótico, podendo a remissão ser acompanhada com exames de imagem. Nos casos sintomáticos, seu mecanismo de lesão é usualmente por compressão de estruturas como: pares cranianos e parênquima encefálico e medular. Sendo assim, os sinais e sintomas são diversos, a depender da área afetada (SHEN, 2019).

Manifestações oftalmológicas e otológicas

Outras manifestações dignas de nota devido à estreita relação com a neurossífilis são as que acometem individualmente os olhos, como a atrofia de nervo óptico uni ou bilateralmente, uveíte, coriorretinite, retinite e queratite intersticial, ou o aparelho auditivo, nos casos de surdez neurossensorial. Quando a ocorrência dessas manifestações na presença de outros sinais neurológicos, é interessante cogitar a neurossífilis no espectro dos diagnósticos diferenciais (JACKSON, 2019; SMITH, 2006).

Diagnóstico

Para o diagnóstico da sífilis temos os testes não treponêmicos: VDRL e *Rapid Plasma Reagin* (RPR), e os treponêmicos: FTA-ABS e MHA-TP. No que convém à neurossífilis, deve-se suspeitar sempre deste tipo de manifestação em pacientes com história médica pregressa de sífilis e que estejam apresentando sinais e sintomas neurológicos. Quanto à punção lombar, é recomendada em casos sintomáticos (manifestações neurológicas, outras manifestações da sífilis terciária, falha terapêutica ou coinfecção com HIV), mas há incertezas quanto sua aplicação no caso de neurossífilis assintomática, sendo utilizada a depender de cada caso. A elevação de proteínas e a pleocitose geralmente são mais expressivas nos casos de meningite sifilítica e na manifestação meningovascular. No caso da neurossífilis assintomática, o diagnóstico é complexo, mas, como citado anteriormente, ele ocorre por meio de alterações no LCR, como VDRL do líquor reagente, pleocitose (>5 leucócitos/mm^3) e elevação de proteínas. Entretanto, em indivíduos portadores de HIV ou outras infecções isoladas, pode também ocorrer pleocitose e aumento de proteínas. Sendo assim, sugere-se que o diagnóstico de neurossífilis em indivíduos com HIV ocorra com 20céls/μL no LCR. Quanto ao VDRL plasmático, sua sensibilidade pode ser diferente conforme o estágio da sífilis e tempo desde a infecção inicial, porém quando reagente no LCR é altamente específico. Sendo assim, um VDRL em altos títulos, como 1:32, representa que a doença está ativa, porém, baixos títulos (<1:8) ainda podem ser encontrados anos após o início do tratamento. Outros exames que podem ser utilizados são os exames de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, para verificar possíveis lesões no parênquima do SNC, desmielinizações que ocorrem nos estágios mais avançados e até as gomas, e a angiografia para observar oclusões vasculares, geralmente multifocais (BARROS, 2005; WU, 2024).

TRATAMENTO

Após descobertas alterações no LCR e/ou manifestações neurológicas, começa-se o tratamento para a neurossífilis. As principais drogas de escolha são a penicilina G cristalina aquosa

e a penicilina G procaína aquosa, uma vez que a penicilina G benzatina não mostrou grandes concentrações no LCR a ponto de ser treponemicida, sendo mais utilizada para outros estágios da sífilis. Dessa forma, o tratamento preconizado é a utilização de penicilina G cristalina aquosa 18-24 milhões unidades (U) por dia, sendo fracionada em 3/4 milhões U de 4 horas em 4 horas por via endovenosa por cerca de 10/14 dias. Em caso de alergia à penicilina, recomenda-se a tentativa de dessensibilização devido à importância deste tipo de fármaco no tratamento da neurossífilis. Entretanto, a literatura apresenta a possibilidade de uso da ceftriaxona nestes casos. Na *tabes dorsalis* e paralisia geral, o tratamento evita a progressão das lesões, mas não recupera o tecido já acometido. Após o início do tratamento, pode ocorrer pleocitose nos primeiros dias, com regressão logo após (HAMILL, 2024; ZHOU, 2022).

CONCLUSÃO:

A sífilis é uma IST com múltiplas apresentações clínicas, principalmente quando abordadas as neurológicas. Com uma ampla gama de manifestações, torna-se um desafio diagnóstico diferenciá-la, como agente etiológico, de outras condições do SNC, por isso ela é conhecida popularmente como “a grande imitadora”. Como apresentado anteriormente, a ascensão do número de casos de sífilis torna-a um importante diagnóstico diferencial a ser cogitado frente a uma paciente com alterações neurológicas, principalmente afetando múltiplas áreas do SNC. Além disso, é fundamental relembrar que a sífilis é uma doença de notificação compulsória, o que se faz importante para abastecer os bancos de dados públicos para planejamento epidemiológico e acompanhamento do panorama de disseminação dela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, A.M, *et al*. Neurossífilis: revisão clínica e laboratorial. Arquivos de Medicina, v. 19, n. 3, p. 121-129, 2005. Disponível em: <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132005000200005&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 2183-2447.

CARMO, R.A, *et al*. Syphilitic meningitis in HIV-patients with meningeal syndrome: report of two cases and review. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 5, n. 5, p. 280-287, 2001. doi: 10.1590/s1413-86702001000500007.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - 2002. 2002. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5106a1.htm. Acesso em: 25 mai. 2024.

GHANEM K.G. REVIEW. Neurosyphilis: A historical perspective and review. CNS neuroscience & therapeutics, v.16, n.5, p.e157-e168, 2010. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00183.x.

HAMILL, M.M, *et al*. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. Clinical infectious diseases: an official publication of the

HOOK E.W III. Syphilis. *In*: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew. Goldman‘s Cecil Medicine. 24. ed.: Saunders Elsevier, 2011. cap. 327, p. e327-1-e327-7.

JACKSON, D.A, *et al*. Reported Neurologic, Ocular, and Otic Manifestations Among Syphilis Cases-16 States, 2019. Sexually transmitted diseases, v. 49, n.10, p. 726-732, 2022. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001673.

KAUR, B. & KHANNA, D.A. Narrative Review of the Many Psychiatric Manifestations of Neurosyphilis: The Great Imitator. Cureus, v.*15, n.* 9, e44866, 2023.doi:10.7759/cureus.44866.

KOJIMA, N. & KLAUSNER, J. D. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. Current epidemiology reports, v. 5, n.1, p. 24-38, 2018. doi:10.1007/s40471-018-0138-z.

LAFOND, R.E. & LUKEHART, S. A. Biological basis for syphilis. Clinical microbiology reviews, v. 19, n.1, p. 29-49, 2006. doi: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006.

LUKEHART S.A, Doenças causadas por espiroquetas: Sífilis. *In*: LONGO, Dan L *et al*. Medicina interna de Harrison. 19. ed.: AMGH Editora Ltda., 2017. v. 2, cap. Doenças infecciosas, p. 1132-1140. MUNSHI, S. *et al*. Meningovascular syphilis causing recurrent stroke and diagnostic difficulties: a scourge from the past. BMJ case reports, bcr2018225255, 2018. doi: https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225255.

PEELING, R. W. & HOOK, E. W. III. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. The Journal of Pathology, v. 208, p. 224-232, 2006. doi: https://doi.org/10.1002/path.1903.

ROOS K. L. Spirochete infections: Neurosyphilis. *In*: GOETZ, Christopher G. Textbook of Clinical Neurology. 3. ed. Philadelphia,PA: Saunders Elsevier, 2007. cap. Nonviral Infections, p. 955-957.

SHEN, S. *et al*. Multiple intracranial and spinal cord syphilitic gummas in a human immunodeficiency virus-negative man with untreated syphilis: A case report. Medicine, v. 98, n. 36, e16887, 2019. doi: https://doi.org/10.1097%2FMD.0000000000016887.

SMITH, G. T. *et al*. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. Postgraduate medical journal, v. 82, n.963, p. 36-9, 2006. doi: https://doi.org/10.1136%2Fpgmj.2004.020875.

SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Boletim Epidemiológico, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletinsepidemiologicos/2019/sifilis/boletim_sifilis_2019_internet-1.pdf/view. Acesso em 25 mai. 2024.

SYPHILIS. *In*: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017: National Profile Overview. 2018. Disponível em: https://www.cdc.gov/std/stats17/syphilis.htm. Acesso em: 05 jun. 2024.

VAITKUS, A. *et al*. Meningovascular neurosyphilis: a report of stroke in a young adult. Medicina, v.46, n.4, p. 282-285, 2010. PMID: 20571297.

WU, S. *et al*. Neurosyphilis: insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention. Frontiers in neurology, v. 14, 1340321, 2024. doi: https://doi.org/10.3389%2Ffneur.2023.1340321.

ZHOU, J. *et al*. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. Frontiers in medicine, v.*9*, 800383, 2022. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.800383.