



MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA NEUROSSÍFILIS E AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE RELATOS DE CASO ENTRE 2000 E 2026.

NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS IN NEUROSYPHILIS AND ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT REGIMENS: A SYSTEMATIC REVIEW OF CASE REPORTS FROM 2000 TO 2026.

Antonio Neres Norberg ¹ , Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg ² , Fernanda Castro Manhães ³ , Eliana Crispim Franca Luquetti ⁴ , Bianca Magnelli Mangiavacchi ⁵ , Lígia Cordeiro Matos Faial ⁶ , Fábio Machado de Oliveira ⁷ , Fernanda Santos Curcio ⁸ , Ademir Hilário de Souza ⁹ , Ana Paula Borges de Souza ¹⁰ , Renato Mataveli Ferreira Filho ¹¹ .

Resumo - A neurossífilis, manifestação neurológica da infecção por *Treponema pallidum*, tem apresentado reemergência epidemiológica preocupante nas últimas décadas. A literatura atual dessa forma clínica baseia-se predominantemente em relatos de caso, limitando a geração de evidências robustas sobre protocolos terapêuticos específicos. O objetivo dessa pesquisa é avaliar os esquemas terapêuticos empregados no manejo das manifestações neuropsiquiátricas da neurossífilis, com ênfase nos protocolos antibióticos, medicações adjuvantes e seus desfechos clínicos. Realizou-se revisão sistemática conforme diretrizes PRISMA 2020, analisando relatos de caso publicados entre 2000 e janeiro

¹Doutor em Doenças Parasitárias (UFRJ). Coordenador do curso de Medicina (UniFAMESC)/E-mail:antonionorberg@gmail.com

²Doutor em Direito Internacional (UAA)/E-mail:paulonorberg@gmail.com

³Pós-Doutora em em Cognição e Linguagem (UENF). Docente do curso de Medicina (UniFAMESC)/E-mail:castromanhaes@gmail.com

⁴Doutora em Linguística (UFRJ). Docente do Doutorado em Cognição e Linguagem (UENF)/E-mail:elinafff@gmail.com

⁵Doutora em Biociências e Biotecnologia (UENF). Pró-Reitora de Pós graduação, Pesquisa e Extensão (UniFAMESC)/E-mail:bmagnelli@gmail.com

⁶Doutora em Cognição e Linguagem (UENF). Pró-Reitora Acadêmica (UniFAMESC). E-mail:assessoria@famesc.edu.br

⁷Doutor em Cognição e Linguagem (UENF). Coordenador de Empreendedorismo, Inovação Tecnológica e Egressos (UniFAMESC). Docente do curso de Medicina (UniFAMESC)/E-mail:fabiomac@gmail.com

⁸Doutora em História Social (UFRJ). Docente do curso de Direito (UniFAMESC). Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa (UniFAMESC)/E-mail:fernandasantoscursio@gmail.com

⁹Doutor em Cognição e Linguagem (UENF). Docente do curso de Medicina (UniFAMESC)/E-mail:ademirhilario@oi.com.br

¹⁰Doutoranda em Cognição e Linguagem (UENF). Docente do curso de Medicina (UniFAMESC)/E-mail:borgesanapaula@oi.com.br

¹¹Médico do Hospital São José do Avaí/E-mail:renatomatavelifilho@gmail.com

de 2026 nas bases PubMed, Embase, Scopus e Google Scholar. Foram incluídos 58 casos individuais com diagnóstico confirmado por critérios liquóricos e manifestações neuropsiquiátricas documentadas. Observou-se predomínio de comprometimento cognitivo progressivo em 32 casos (55%), caracterizado por desorientação, déficits de memória episódica e alterações comportamentais frontais. Sintomas psicóticos agudos ocorreram em 28 relatos (48%), com delírios de grandeza ou persecutórios em 23 casos (82% das apresentações psicóticas) e alucinações auditivas em 12 (43%). Episódios de mania psicótica com cognição preservada foram documentados em sete casos (12%). O tratamento antibiótico de primeira linha consistiu predominantemente em penicilina G cristalina intravenosa (18–24 milhões de unidades internacionais/dia por 10–14 dias), com resposta clínica significativa já nas primeiras 72 horas. A associação com antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina) demonstrou superioridade no controle de sintomas psicóticos agudos quando combinada à antibioticoterapia adequada. Contudo, verificou-se dissociação marcante entre resposta sorológica (declínio de VDRL/RPR) e recuperação funcional cognitiva, com apenas 42% dos casos de formas parenquimatosas apresentando reversibilidade completa dos déficits, especialmente quando o diagnóstico foi estabelecido após 18 meses de evolução sintomática. O diagnóstico precoce constitui fator prognóstico determinante para recuperação funcional. A penicilina G cristalina intravenosa permanece padrão-ouro terapêutico, enquanto a abordagem combinada antibiótico-psicofarmacológica mostra eficácia superior no manejo sintomático agudo. Entretanto, formas parenquimatosas tardias frequentemente evoluem com sequelas cognitivas irreversíveis, mesmo após erradicação bacteriana adequada, reforçando a necessidade de triagem sorológica sistemática em apresentações neuropsiquiátricas atípicas ou refratárias.

Palavras-chave: Neurosífilis, Manifestações neuropsiquiátricas, Tratamento, Protocolo farmacológico

Abstract - Neurosyphilis, the neurological manifestation of *Treponema pallidum* infection, has exhibited a concerning epidemiological resurgence in recent decades. Current literature on this clinical form relies predominantly on case reports, limiting the generation of robust evidence regarding specific therapeutic protocols. The aim of this research is to evaluate therapeutic regimens employed in the management of neuropsychiatric manifestations of neurosyphilis, with emphasis on antibiotic protocols, adjuvant medications, and their clinical outcomes. A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines, analyzing case reports published between 2000 and January 2026 from PubMed, Embase, Scopus, and Google Scholar databases. Fifty-eight individual cases with diagnosis confirmed by cerebrospinal fluid criteria and documented neuropsychiatric manifestations were included. Progressive cognitive impairment predominated in 32 cases (55%), characterized by disorientation, episodic memory deficits, and frontal behavioral alterations. Acute psychotic symptoms occurred in 28 reports (48%), with grandiose or persecutory delusions in 23 cases (82% of psychotic presentations) and auditory hallucinations in 12 (43%). Psychotic mania episodes with preserved cognition were documented in seven cases (12%). First-line antibiotic treatment predominantly consisted of intravenous crystalline penicillin G (18–24 million international units/day for 10–14 days), with significant clinical response observed within the first 72 hours. Combination therapy with atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, quetiapine) demonstrated superiority in controlling acute psychotic symptoms when associated with adequate antibiotic therapy. However, a marked dissociation was observed between serological response (decline in VDRL/RPR titers) and functional cognitive recovery, with only 42% of parenchymal form cases showing complete reversibility of deficits, particularly when diagnosis was established after 18 months of symptom evolution. Early diagnosis constitutes a determining prognostic factor for functional recovery. Intravenous crystalline penicillin G remains the therapeutic gold standard, while combined antibiotic-psychopharmacological approaches show superior efficacy in acute symptomatic management. Nevertheless, late parenchymal forms frequently evolve with irreversible cognitive sequelae despite adequate bacterial eradication, reinforcing the need for systematic serological screening in atypical or treatment-refractory neuropsychiatric presentations.

Keywords: Neurosyphilis, Neuropsychiatric manifestations, Treatment, Pharmacological regimen

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sistêmica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, transmitida principalmente por via sexual ou vertical. Sua evolução clínica percorre os estágios primário, secundário

e de latência, podendo alcançar a fase terciária, que afeta o sistema nervoso central com extrema gravidade (Mangiavacchi et al., 2022; Norberg et al., 2019). A neurosífilis pode manifestar-se como quadros neuropsiquiátricos diversificados, capazes de mimetizar diversos transtornos mentais. A ausência de diagnóstico precoce e tratamento antibiótico oportuno pode resultar em atrofia cerebral e déficits cognitivos permanentes.

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer estágio da infecção sífilítica, porém ocorrendo com maior frequência como uma manifestação tardia da doença (Minter; Chow, 2025; Marra, 2025; Garg et al., 2026). Essa forma da doença sífilítica tem apresentado um ressurgimento nas últimas décadas, particularmente em populações de risco, incluindo indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e homens que fazem sexo com homens (Marra, 2025; Zhou et al., 2022; Kohler et al., 2000; Wang et al., 2025a). A epidemiologia atual revela um aumento preocupante na incidência de sífilis em diversos países, com consequente elevação nos casos de neurosífilis (Hamill et al., 2024; Marra, 2025; Wang et al., 2025a; Brew, 2026; Rogel-González et al., 2026).

Entre as diversas formas clínicas, a manifestação neuropsiquiátrica mais conhecida é a paralisia geral sífilítica, também conhecida como demência parálítica sífilítica ou Doença de Bayle (Mahar et al., 2025). Esta forma se caracteriza por encefalite crônica progressiva que resulta em déficits cognitivos, alterações de personalidade, episódios psicóticos, distúrbios de fala e, em estágios avançados, demência grave (Zhou et al., 2022; Klein et al., 2020). As manifestações neuropsiquiátricas da neurosífilis são consideravelmente pleomórficas, com apresentações clínicas que variam desde sintomas psicóticos como delírios, alucinações, a alterações de humor, mudanças comportamentais de diversos tipos, como agressividade, impulsividade, desinibição, comprometimento cognitivo e alterações de personalidade, delírio e demência (Akinci et al., 2016; Wang et al., 2025b; Jancar et al., 2022; Alves et al., 2023; Seo et al., 2018; Saini et al., 2019).

O desafio diagnóstico da neurosífilis reside especialmente na sua característica de mimetizar diversos transtornos psiquiátricos primários. As manifestações psiquiátricas da neurosífilis podem ser facilmente confundidas com esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, transtornos de personalidade e demências neurodegenerativas, particularmente a variante comportamental da demência frontotemporal (Jancar et al., 2022; Mahar et al., 2025; Garg et al., 2026; Kohler et al., 2000; Caroppo et al., 2022; Ion et al., 2024). Esta coincidência sintomatológica frequentemente resulta em atraso diagnóstico e tratamento inadequado, com consequências potencialmente graves para o prognóstico neurológico e psiquiátrico dos pacientes (Zhou et al., 2022; Orlova et al., 2025). Outros processos infecciosos do sistema nervoso central, como meningoencefalites virais, neurotoxoplasmose e neurocriptococose, consideradas como um agravo mais associado a pacientes imunocomprometidos, também devem ser considerados no diagnóstico diferencial da neurosífilis (Beirut et al., 2019).

Os distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes da neurosífilis são historicamente conhecidos, tradicionalmente descritos como demência parálítica. Diversas personalidades e artistas reconhecidos internacionalmente foram acometidos pela doença, como o escritor E.T.A. Hoffmann, e os compositores Franz Schubert, Gaetano Donizetti, Bedřich Smetana foram presumidamente afetados por essa condição, com reflexos notáveis em suas obras artísticas (Pedro et al., 2018; Breitenfeld et al., 2019). Ainda que a era dos antibióticos tenha reduzido drasticamente a incidência das formas neurológicas da sífilis, a emergência tardia da sintomatologia pode conduzir a equívocos na identificação dos distúrbios neuropsiquiátricos sem o tratamento da doença de base, ou ao diagnóstico tardio, com sequelas que podem ser permanentes para o indivíduo acometido por pela infecção neurológica pelo *Treponema pallidum*. Um estudo retrospectivo conduzido por Wang et al. (2025a), realizado em quatro hospitais psiquiátricos municipais da província de Guangdong, China, no período de 2014 a 2018, identificou 262 casos suspeitos de neurosífilis entre 1.588 pacientes com sífilis (16,5%) atendidos em serviços psiquiátricos. Contudo, apenas 79 casos (30,2%) atenderam aos critérios diagnósticos confirmados de neu-

rossífilis, definidos pela realização de punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano. Os 183 casos restantes (69,8%) foram classificados como neurossífilis presumida, sem confirmação líquórica adequada. Esses autores estimam que 48,3% dos casos de neurossífilis são inicialmente diagnosticados erroneamente, e apenas 27,1% dos casos corretamente identificados recebem tratamento padrão com penicilina cristalina intravenosa (Wang et al., 2025a). É possível que em outras regiões do mundo a neurossífilis como agente causador de patologias neuropsiquiátricas seja amplamente negligenciada, assim como verificado na pesquisa realizada na China.

Na atualidade, a literatura científica sobre o tratamento específico das manifestações neuropsiquiátricas da neurossífilis é predominantemente composta por relatos de caso, refletindo a relativa raridade da condição e a heterogeneidade de suas apresentações clínicas. Esta revisão de literatura tem como objetivo avaliar o tratamento medicamentoso das manifestações neuropsiquiátricas da neurossífilis, com foco particular nos protocolos antibióticos empregados, nas medicações psiquiátricas utilizadas como adjuvantes, nas posologias e durações de tratamento, e nos desfechos clínicos observados. Através da análise crítica de relatos de caso examinados, busca-se identificar padrões de tratamento e avaliar a eficácia das diferentes abordagens terapêuticas no manejo desta complexa condição neuropsiquiátrica.

2 MÉTODO

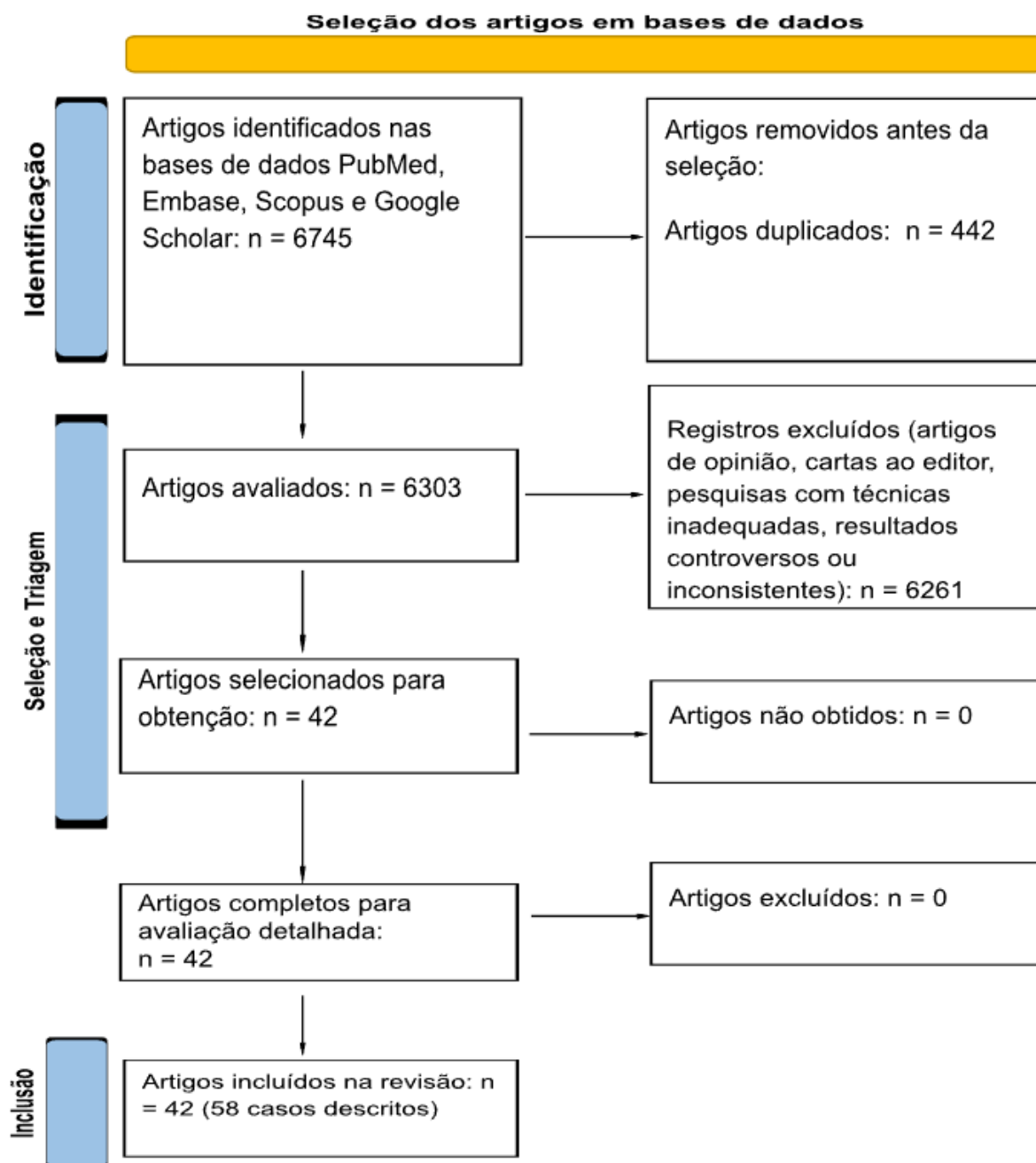
Esta revisão sistemática foi conduzida em conformidade com a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021). Foi realizada uma busca eletrônica abrangente nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Google Scholar publicados entre os anos de 2000 e janeiro de 2026. A estratégia de busca combinou Descritores em Ciências da Saúde e termos de texto livre relacionados a três domínios conceituais: (1) infecção por *Treponema pallidum*, (2) acometimento do sistema nervoso central e (3) manifestações neuropsiquiátricas. Os principais termos de busca incluíram: (sífilis OU neurossífilis OU treponêmico OU *Treponema pallidum* OU paralisia geral OU sífilis meningovascular) E (psicose OU mania OU depressão OU transtorno do humor OU alteração de personalidade OU distúrbio comportamental OU demência OU comprometimento cognitivo OU neuropsiquiátrico). Não foram aplicadas restrições quanto ao delineamento do estudo ou ao status de publicação. Além da busca nas bases de dados, as listas de referências dos estudos elegíveis e de artigos de revisão relevantes foram analisadas minuciosamente em busca de outros registros potencialmente elegíveis. A Figura 1 apresenta o fluxograma PRISMA 2020 ilustrando a seleção dos estudos.

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem cumulativamente aos seguintes critérios: (a) Os participantes tenham recebido diagnóstico de neurossífilis com base em achados clínicos neuropsiquiátricos compatíveis, como psicose, desregulação do humor, declínio cognitivo ou alterações comportamentais, e confirmação laboratorial por meio de análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), com VDRL/RPR do LCR reativo ou contagem elevada de leucócitos/proteína no LCR associada a teste treponêmico reativo; (b) Os participantes tenham sido tratados com esquema antimicrobiano por um período compatível aos indicados para o tratamento da neurossífilis; (c) O estado neuropsiquiátrico tenha sido avaliado por instrumentos validados no curso da avaliação do relato de caso, ou cujas análises apresentassem critérios claros e diagnósticos precisos.

Foram considerados como critérios de exclusão: (a) reanálises de coortes previamente publicadas sem desfechos adicionais relevantes; (b) revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor ou resumos de congressos desprovidos de dados originais em nível individual; (c) publicações redigidas em idiomas sem tradução acessível ou cuja tradução gerasse dúvidas quanto à compreensão inequívoca; (d)

estudos que incluíram farmacoterapia neuroativa para distúrbios não relacionados, concomitante ou anterior, sem período de clearing ou ajuste analítico que inviabilizasse a atribuição isolada das alterações clínicas ao tratamento antimicrobiano ou neuropsiquiátrico; e (e) relatos de casos que apontavam sintomatologia neuropsiquiátrica confirmadamente anterior à infecção pelo *Treponema pallidum*

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de publicações de acordo com o modelo PRISMA.



Fonte: Autoria própria

3 RESULTADOS

A busca sistemática identificou 42 artigos relevantes que atenderam aos critérios de inclusão. A análise compreendeu 58 relatos de caso individuais. A Tabela 1 apresenta uma síntese dos casos ana-

lisados, incluindo as manifestações psiquiátricas observadas, os protocolos de tratamento antibiótico e psiquiátrico empregados, e os desfechos clínicos documentados.

Quadro 1 – Manifestações neuropsiquiátricas, esquemas terapêuticos e desfechos clínicos de 58 relatos de caso de neurosífilis publicados entre os 2000 e janeiro de 2026.

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Abdulkim & Viko (2025)	Amplio espectro de manifestações psiquiátricas: demência progressiva com comprometimento de memória e atenção, déficits executivos; psicoses com delírios de grandeza OU persecutórios e alucinações auditivas vívidas; episódios maniaco-depressivos com labilidade afetiva; alterações de personalidade com apatia, anedonia, desinibição e comportamento antissocial; agitação psicomotora; insônia mista; discurso desorganizado com pressão verbal e associações soltas; déficits cognitivos variando de leves a graves	Penicilina G cristalina intravenosa em altas doses (24 milhões UI/dia em doses fracionadas a cada 4 horas); penicilina benzatina intramuscular (2,4 milhões UI semanalmente por 3 semanas)	Haloperidol em doses variáveis conforme gravidade dos sintomas psicóticos; blonanserina (antipsicótico atípico) 8 mg/dia VO por 14-21 dias como tratamento de escolha com redução gradual para 4 mg/dia; valproato sódico 300 mg/dia para sintomas de humor; benzodiazepínicos (clonazepam) para ansiedade e distúrbios do sono; abordagem com doses mais baixas eficazes e tentativas periódicas de redução/descontinuação para minimizar efeitos adversos	Melhora clínica significativa após início da penicilina: resolução dos sintomas neuropsiquiátricos dentro da primeira semana de tratamento; ganho de insight; redução acentuada nos escores de escalas psiquiátricas (YMRS e PANSS); melhora parcial dos déficits cognitivos com persistência de sequelas residuais
Akinci et al. (2016) (Caso 1)	Agitação psicomotora acentuada, fala excessiva com conversa sem sentido, atividade psicomotora aumentada, diminuição do sono, delírios de grandeza, alucinações visuais, humor elevado/eufórico, afeto lábil, loquacidade aumentada; após 2º dia de internação: febre alta intermitente, turvação intermitente da consciência, perda de memória; MEEM: 21/30; orientação preservada no exame inicial	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia por 14 dias	Haloperidol em alta dose durante internação (dose específica não informada); mantido concomitantemente com penicilina	Resolução completa da psicose após tratamento antibiótico; paciente recebeu alta após curso terapêutico completo sem sequelas psiquiátricas residuais
Akinci et al. (2016) (Caso 2)	Irritabilidade intensa, alucinações auditivas, delírios paranoides e persecutórios, comportamento agitado, sintomas psicóticos resistentes; após 1 ano de tratamento: comprometimento grave de memória e fala; após 2 anos: agitação, alucinações persecutórias, apraxia de vestir; MEEM declinou de 16/30 para 14/30; RNM: atrofia cortical difusa	Cefalexina por 3 dias (doses crescentes: 1g-2g-3g/dia) seguida de penicilina G sódica por 14 dias (doses crescentes até 10 milhões UI/dia nos últimos 10 dias); segundo ciclo de penicilina G após 1 ano devido à persistência de VDRL do LCR positivo (1:4)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Resposta insatisfatória ao tratamento inicial; após 1 ano: MEEM 14/30 (piora de 16/30), VDRL do LCR ainda relativo 1:4; após segundo ciclo: persistência de sintomas neuropsiquiátricos graves; RNM com atrofia cortical difusa; incapacidade de retorno à vida normal

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Akinci et al. (2016) (Caso 3)	Psicose aguda com confusão, desorientação, paranóia intensa, agressividade recorrente refratária, alucinações visuais vívidas, múltiplas tentativas de fuga; MEEM 25/30; sem déficits neurológicos focais no exame completo.	Penicilina G cristalina IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias	Lorazepam intermitente em altas doses + haloperidol em altas doses durante internação (sem resposta adequada antes do início da penicilina)	Melhora significativa do estado mental após poucas doses de penicilina; resolução do delirium e agitação; alta hospitalar com seguimento por 2 semanas
Alsallamin et al. (2022)	Declínio cognitivo progressivo, comprometimento da fala, piora da perda de memória, psicose, comportamento alterado, mudanças do estado mental	Penicilina G IV 24 milhões UI diárias por 14 dias (curso inicial); Penicilina G IV 24 milhões UI (segundo curso repetido)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Dois meses após tratamento inicial: transferido por comportamento alterado e mudanças do estado mental em relação à linha de base cognitiva; título de RPR no LCR repetido (1:4) igual ao diagnóstico inicial; após segundo tratamento: paciente melhorou clinicamente; caso demonstrou falha em responder ao curso usual de penicilina, necessitando segundo curso
Alves et al. (2023)	Psicose, mania, depressão, mudanças de personalidade, delírios grandiosos e místicos, insônia, comprometimento do insight, delirium, comprometimento cognitivo, demência, mudanças de humor	Penicilina G IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias	Antipsicótico (inicial): Olanzapina 10 mg ao deitar (resposta pobre dos sintomas psicóticos); Antipsicótico (iniciado durante hospitalização): Paliperidona palmitato injetável de longa ação 150 mg (continuado após alta em base compulsória devido à falta de insight)	Após tratamento antibiótico e início de paliperidona palmitato, paciente mostrou melhora dos sintomas psicóticos; regularização do sono e menor dinamismo dos delírios foram observados; falta de insight permaneceu no momento da alta

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Ba et al. (2019)	Sintomas depressivos, irritabilidade, agressividade, comprometimento da memória episódica, disfunção da memória topográfica, comprometimento da linguagem e fala, problemas com comportamento social, transtornos comportamentais e cognitivos, sintomas psiquiátricos secundários (depressão, mania, psicose), distúrbios emocionais, mudanças de personalidade, delírios, alucinações, comprometimento cognitivo grave	Penicilina G sódica 5 milhões UI 4x/dia por 14 dias; bolus de corticosteroides (50 mg de prednisolona) iniciado 1 dia antes da antibioticoterapia para prevenir reação de Jarisch-Herxheimer	Valproato de sódio 1.500 mg/dia; Paroxetina; Risperidona; Oxazepam (doses para paroxetina, risperidona e oxazepam não especificadas; duração para todas as medicações psiquiátricas não explicitamente declarada, mas foram iniciadas após diagnóstico de trabalho de encefalite autoimune)	Apesar do tratamento inicial com imunoglobulina IV e medicações psiquiátricas, condição do paciente continuou a deteriorar; após tratamento antibiótico de 14 dias, paciente mostrou melhora na orientação têmporo-espacial; entretanto, outros comprometimentos neuropsicológicos e independência funcional limitada permaneceram; contato do paciente melhorou após 10 dias de hospitalização
Brinar & Habek (2006)	Comprometimento cognitivo progressivo; desorientação, episódios de agressividade, déficit de memória, distúrbio da fala; MEEM 9/30 na admissão; ataxia leve, disartria; RNM cerebral: múltiplas hipersinalidades na substância branca com padrão semelhante à leucoaraiose, progressão das lesões nos dois anos seguintes; atrofia temporal leve	Penicilina benzilprocaína 15 g/dia IV por 4 semanas	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora clínica parcial: ausência de novos sintomas neurológicos; MEEM elevado de 9/30 para 11/30; déficits cognitivos residuais significativos persistentes; progressão irreversível atribuída ao diagnóstico tardio, abandono do tratamento inicial e evolução prolongada sem intervenção adequada; RNM mostrou estabilização das lesões de substância branca após tratamento
Costiniuk & MacPherson (2013) (Caso 1)	Episódio maníaco agudo: fala excessiva com conversa sem sentido, atividade psicomotora aumentada, insônia, delírios de grandeza; após meses: fala lenta/gagueira, tremor na mão direita, bradicinesia, hiperreflexia à direita, marcha arrastada	Penicilina G cristalina IV por 14 dias (dose não especificada no artigo, padrão 18-24 milhões UI/dia)	Lítio + olanzapina + clonazepam (sedação temporária); todos descontinuados após diagnóstico de neurosífilis	Melhora notável após antibioticoterapia, porém com déficits residuais persistentes; 4 anos pós-tratamento: disartria com ecolalia, acatisia, bradicinesia, tremor fino na mão direita, facies máscara, hiperreflexia à direita, dores na perna esquerda; independente para AVDs básicas mas incapaz de AVDs instrumentais; vive em residência assistida; RPR sérico declinou de 1:128 para 1:8

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Costiniuk & MacPherson (2013) (Caso 2)	Declínio cognitivo progressivo ao longo de 1 ano com comprometimento da memória de curto prazo	Penicilina G cristalina IV por 14 dias (dose não especificada no artigo, padrão 18-24 milhões UI/dia)	Fenitoína iniciada após crises epiléticas; mantida após diagnóstico de neurosífilis	6 meses pós-tratamento: condição estável, sem novas crises epiléticas, sem deterioração adicional da memória (porém sem melhora significativa); RPR sérico declinou de 1:32 para 1:8; déficits cognitivos persistentes
Costiniuk & MacPherson (2013) (Caso 3)	Déficits cognitivos progressivos: dificuldades de concentração, perda de memória de curto prazo, incapacidade para atividades rotineiras; disartria e gagueira	Penicilina G cristalina IV 3-4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias	Citalopram + clonazepam (iniciados antes do diagnóstico, com resposta insatisfatória); descontinuados após confirmação de neurosífilis	Resposta clínica excelente: ao final do tratamento antibiótico, fala tornou-se mais fluida; vários anos pós-tratamento: sintomas cognitivos completamente resolvidos, recuperação total do nível basal de funcionamento; retorno às atividades laborais e sociais plenas
Crozatti et al. (2015)	Humor deprimido, alteração do estado mental com desorientação temporal/espacial/pessoal, inatencionalidade, não cooperação, autoagressividade (tentativa de suicídio por enforcamento); alucinações visuais e auditivas com conteúdo persecutório; GCS 10 na admissão	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia em seis doses divididas por 14 dias (após 7 dias de aciclovir IV 10 mg/kg 3x/dia iniciado empiricamente para suspeita de encefalite por HSV; aciclovir descontinuado no 8º dia após confirmação diagnóstica)	Risperidona (dose não especificada) iniciada para controle das alucinações visuais e auditivas com conteúdo persecutório	Melhora clínica marcada após 30 horas de antibioticoterapia; GCS evoluiu de 10 para 15; paciente recuperou capacidade para atividades básicas da vida diária; alucinações controladas com risperidona; alta hospitalar com comportamento normal relatado pela esposa; seguimento ambulatorial
Güngör et al. (2011) (Caso 1)	Humor elevado/eufórico, insônia, loquacidade acentuada, irritabilidade, aumento da atividade psicomotora, delírios de grandeza, alucinações auditivas com conteúdo; ausência de história prévia de transtorno mental; consciência lúcida, orientação preservada	Penicilina benzatina IM 2,4 milhões UI (3 doses semanais); seguida de penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia por 21 dias; segundo curso de penicilina G IV 24 milhões UI/dia por 21 dias após persistência de pleocitose (10 linfócitos/mm ³) e TPHA do LCR positivo (1:2560) na avaliação pós-tratamento	Haloperidol 20 mg/dia IM + biperideno 10 mg/dia IM + clorpromazina 200 mg/dia VO (iniciais); após 2ª semana de penicilina: haloperidol suspenso e substituído por risperidona 4 mg/dia VO; pós-alta: risperidona reduzida para 1 mg/dia por 1 mês e então suspensa	Melhora significativa dos sintomas de humor e redução dos delírios na 2ª semana de penicilina IV; delírios de grandeza e sintomas maníacos resolvidos completamente após segundo curso; alta hospitalar em remissão; seguimento de 1 ano sem recidiva e sem necessidade de manutenção de antipsicóticos

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Güngör et al. (2011) (Caso 2)	Humor irritável/elevado, grandiosidade acentuada, insônia, loquacidade, gastos excessivos/descontrolados, delírios de grandeza elaborados; consciência lúcida, orientação preservada, concentração prejudicada, atenção voluntária diminuída	Penicilina benzatina IM 2,4 milhões UI (3 doses semanais); seguida de penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia por 21 dias; segundo curso de penicilina G IV após persistência de proteína elevada e conversão do VDRL do LCR para positivo na avaliação pós-tratamento	Haloperidol 20 mg/dia IM + biperideno 10 mg/dia IM (iniciais); na 1ª semana: substituído por risperidona 6 mg/dia + biperideno 4 mg/dia devido à akatisia e resposta insatisfatória; após 2ª semana de penicilina: redução gradual da dose; alta com risperidona 4 mg/dia + biperideno 2 mg/dia; seguimento ambulatorial com redução progressiva e suspensão completa	Melhora clínica evidente a partir da 2ª semana de penicilina IV; sintomas psiquiátricos quase completamente resolvidos após segundo curso; alta hospitalar em remissão quase completa; seguimento de 2 anos sem recidiva após suspensão gradual dos antipsicóticos
Gupta et al. (2025)	Alteração do sensorium, confusão, desorientação temporal/espacial/pessoal, amnésia, nervosismo, alterações de personalidade, hostilidade, agressivos, comportamentos alucinações e ilusões visuais; cefaleia holocraniana, tontura, náuseas e vômitos; sem déficits neurológicos focais no exame inicial	Ceftriaxona IV como monoterapia (após descontinuação do esquema empírico com aciclovir e vancomicina, ampicilina); corticosteroides concomitantes; penicilina cristalina IV não disponível no serviço	Não utilizadas medicações psiquiátricas específicas; midazolam IV para controle de crise convulsiva generalizada tônico-clônica no 14º dia de internação	Melhora clínica inicial leve com ceftriaxona e corticosteroides; no 14º dia: deterioração abrupta com crise convulsiva, queda do GCS para E2V3M2, edema cerebral difuso e herniação tonsilar cerebelar à ressonância; óbito por compressão do tronco encefálico e aumento refratário da pressão intracraniana, apesar de suporte intensivo
Hagiya et al. (2015)	Demência avançada progressiva há 4 anos: desorientação, comprometimento grave da memória episódica com memória remota parcialmente preservada. Fixação patológica em dinheiro (contagem obsessiva o dia todo), monitoramento excessivo de comportamentos próprios, apatia progressiva, labilidade afetiva; MEEM: 14/30; HDS-R: 8/30; atrofia cerebral difusa à RNM com predomínio nos lobos temporais mediais e fissuras silvianas alargadas; hipoperfusão acentuada nos lobos frontais e giros cingulados posteriores (análise eZIS)	Penicilina G cristalina IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias (interrompida no 5º dia devido a erupção cutânea sistêmica); substituída por ceftriaxona IV 2 g/dia por 2 semanas; reação de Jarisch-Herxheimer após primeira dose de penicilina (febre alta com pico em 6 horas, resolução espontânea em 24h)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Nenhuma recuperação cognitiva após tratamento adequado; déficits neuropsiquiátricos irreversíveis atribuídos ao diagnóstico extremamente tardio e estágio avançado de neurosífilis parenquimatosa (demência paralítica/general paresis), necessitando cuidados contínuos

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Ide et al. (2004)	Sintomas emocionais significativos, mudança de personalidade	Penicilina (dose exata não especificada)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Sintomas clínicos melhoraram com tratamento quantitativo com penicilina; aumento inicial notável no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) no córtex cerebral desapareceu após melhora dos sintomas clínicos com tratamento; desaparecimento do FSC aumentado pode representar tratamento bem-sucedido com penicilina para neurosífilis
Ilankovic et al. (2003)	Alterações comportamentais progressivas com início aos 50 anos: desorientação ocasional, episódios amnésicos, labilidade afetiva, agressividade verbal e física; delirium com distúrbios perceptivos, disgnostia, dismnesia, desorientação temporal/espacial/pessoal; humor disfórico, insônia, pesadelos; déficit de atenção e de memória de tipo cortical; fenômenos desinibitórios flutuantes	Penicilina em altas doses IV (não detalhadas; esquema compatível com 18-24 milhões UI/dia por 10-14 dias)	Haloperidol injetável (iniciado em serviço anterior para transtorno psicótico álcool-relacionado; descontinuado após diagnóstico de neurosífilis); clometiasol + haloperidol em baixas doses para crise subdelirante pós-abstinência alcoólica	Melhora parcial com organização comportamental e certa recuperação cognitiva após penicilina; rigidez e sintomas extrapiramidais resolvidos inicialmente; crise subdelirante controlada com clometiasol/haloperidol; déficit cognitivo persistente; alta em condição relativamente estável com prognóstico ambíguo

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Ion et al. (2024)	Agitação psicomotora acentuada, alucinações visuais e auditivas complexas, ideação delirante grandiosa não estruturada, solilóquio em tom alto e insistente, tremores grandes e exagerados em quatro membros, labilidade emocional com choro inadequado, irritabilidade intensa, insônia, desinibição comportamental, agressividade ocasional; 3 episódios depressivos prévios com evolução progressiva: 1º episódio com resposta a aripiprazol/sulpiride; 2º episódio com catatonia, crises epiléticas, confusão noturna, parestesias e cefaleias (RNM: atrofia cerebral/cerebelar moderada); 3º episódio com cefaleias, insônia, comportamento bizarro, perda de memória, fala lenta e comportamento inadequado; hiperreflexia, sinais de síndrome bipiramidal; RNM: ventrículos levemente dilatados e redução do sinal nos gânglios da base (sugestivo de depósitos de ferro)	Penicilina benzatina benzilpenicilina 2.400.000 UI IM (dose única no contexto do caso); histórico prévio: diagnóstico de sífilis aos 18 anos com tratamento antibiótico não especificado e ausência de seguimento clínico/serológico posterior	1º episódio: aripiprazol + sulpiride (resposta favorável); episódio atual: quetiapina 200 mg/dia + diazepam IM inicial (convertido para VO); haloperidol (sem dose especificada)	Resolução rápida dos sintomas psicóticos na primeira semana de tratamento antibiótico; persistência de déficits cognitivos leves após tratamento; prognóstico cauteloso devido ao estágio avançado da neurosífilis (paralisia geral)
Jantzen et al. (2012) (Caso 1)	Comprometimento progressivo da memória por cerca de 4 meses, alterações de personalidade, fases alternadas de agitação/confusão, flutuação do nível de consciência, amnésia, labilidade emocional, desorientação (síndrome de Wernicke-Korsakoff); pupilas normais, sem déficits neurológicos focais além de disfunção vesical; RNM: atrofia cerebral global acentuada nos lobos temporais	Ceftriaxona 2 g/dia IV + aciclovir 1,5 g/dia IV por 9 dias (tratamento empírico inicial em hospital comunitário, sem resposta); Penicilina benzil 10 milhões UI 3x/dia IV por 21 dias (após confirmação diagnóstica por TPPA sérico 1:81920, LCR 1:8192, índice anticorpo-específico 12,3)	Haloperidol 6 mg/dia IV durante internação (para sintomas psicopatológicos); reduzido progressivamente após resposta ao antibiótico	Melhora rápida do estado geral com penicilina; ao alta: leve distúrbio residual de memória, sem necessidade de antipsicóticos contínuos

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Jantzen et al. (2012) (Caso 2)	Paranóia aguda, ansiedade intensa, confusão, comprometimento cognitivo significativo com predomínio de disfunção frontal (memória, atenção, flexibilidade cognitiva); leve disartria; RNM: atrofia cerebral acentuada nos lobos temporais + hipersinal em regiões temporo-mediais, fronto-basais e insulares do hemisfério direito (FLAIR)	Penicilina benzil 10 milhões UI 3x/dia IV por 14 dias (1º curso, maio/junho 2008); Penicilina benzil 10 milhões UI 3x/dia IV por 21 dias (2º curso, novembro/dezembro 2009, após 18 meses perdido no seguimento)	Olanzapina 20 mg/dia VO (iniciada na admissão); reduzida para 10 mg/dia após 1º curso; risperidona 1,5 mg/dia VO (iniciada após 2º curso, devido à descontinuação arbitrária da olanzapina durante período sem seguimento)	Após 1º curso: melhora clínica com resíduos cognitivos leves-moderados; após 18 meses sem seguimento: piora acentuada dos déficits do lobo frontal comparado à apresentação inicial, recrudescência de sinais paranóides/delirantes; incapacidade de retorno à vida normal
Jantzen et al. (2012) (Caso 3)	Psicose aguda com crenças delirantes, ansiedade, confusão, distúrbio grave de atenção/concentração; hidromas subdurais bilaterais	Ceftriaxona 2 g/dia IV por 28 dias (1º curso, dezembro 2006/janeiro 2007, em hospital comunitário); Penicilina benzil 5 milhões UI 6x/dia IV por 14 dias (2º curso, setembro 2008, após recidiva)	Lorazepam 4 mg/dia VO + citalopram 20 mg/dia VO (iniciados após 2º curso para sintomas neuropsiquiátricos); lorazepam descontinuado após resposta ao antibiótico	Após 1º curso: após 20 meses sem seguimento: recidiva com sintomas similares à apresentação inicial; após 2º curso: melhora clínica rápida; persistiram déficits cognitivos leves (déficits mnemônicos e redução da capacidade de concentração/atenção)

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Kambe et al. (2013)	Alucinações visuais vívidas como sintoma inicial único (insetos pretos nas paredes, chão e teto percebidos em plena consciência como realidade externa; frequência progressiva de 1x/semana até uso excessivo de >20 inseticidas spray por cômodo); após 6 meses: afastamento laboral; na admissão: alucinações visuais + agitação, MEEM 28/30, leve disartria; 5 meses pós-tratamento: recidiva com alucinações visuais/auditivas, agitação e monopolização da conversa; 2 meses após 2ª alta: piora das alucinações auditivas e conversação com pessoas fictícias	1º curso: penicilina G IV 3 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias; 2º curso (5 meses pós-alta): penicilina G IV 3 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias; 3º curso (2 meses após 2ª alta): penicilina G IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias	Risperidona iniciada após 1º curso para sintomas psicopatológicos residuais; após 3º curso: levomepromazina + risperidona (sem resposta clínica)	1º curso: resolução completa das alucinações visuais e agitação, porém com leve loquacidade persistente; LCR: leucócitos reduzidos (61-12 células/ μ L), proteína estável (122→125 mg/dL); 2º curso: melhora clínica parcial com persistência de agitação; LCR: leucócitos normalizados (4 células/ μ L), proteína reduzida (47 mg/dL), RPR negativo, TPHA positivo (1:10240), índice IgG elevado (3,97); SPECT cerebral: hipoperfusão na área visual secundária bilateral; 3º curso: ausência de resposta terapêutica mesmo com esquema intensificado e neurolépticos; paciente transferido para hospital psiquiátrico para manejo de sintomas refratários
Kohler et al. (2000)	Agitação, delírios, demência de lobo frontal, sintomas comportamentais, mania, depressão, psicose, sintomas cognitivos, disfunção cognitiva, sintomas psiquiátricos	Penicilina (dose exata não especificada)	Antipsicóticos: descontinuados ao final de 7 meses	Melhorias constantes foram notadas em sintomas psicóticos e cognitivos após tratamento da neurosífilis; ao final de 7 meses, e após descontinuação da medicação antipsicótica, nenhum sintoma psiquiátrico estava evidente

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Lee et al. (2009)	Demência progressiva com deterioração de habilidades profissionais, comprometimento de memória e fluência/compreensão da fala; mudança acentuada de personalidade; após 1,5 anos: episódios de agitação, confusão, tremores corporais; após 2 anos: comportamento infantilizado, labilidade emocional, irritabilidade intensa, dificuldades na fala, disgrafia; tremor perioral inconstante e tremores posturais/ação em ambos os braços; hiperreflexia generalizada sem Babinski; MEEM inicial 23/30, declinando para 14/30 na reavaliação; RNM: atrofia cerebral difusa com predomínio nos lobos temporais mediais	Penicilina G cristalina IV 4 milhões UI a cada 4 horas (dose total 24 milhões UI/dia) iniciada após confirmação diagnóstica; reação de Jarisch-Herxheimer após primeira dose (febre alta com pico em 6 horas, resolução espontânea em 24h); interrompida no 5º dia devido a erupção cutânea sistêmica; substituída por ceftriaxona IV 2 g/dia por 2 semanas	Não especificadas no artigo como tratamento primário para sintomas psiquiátricos; presumidamente utilizadas para controle de agitação/confusão durante internação (não detalhadas)	VDRL e TPHA declinaram no soro (VDRL: 7,2-5,0 R.U.; TPHA: 37.300-26.100 T.U.) e no LCR (VDRL: 6,8-1,4 R.U.; TPHA: 32.450-239,3 T.U.); função cognitiva não se recuperou após tratamento adequado; após 6 meses: desenvolvimento de novos sintomas psicóticos (delírios de perseguição e alucinações auditivas); LCR repetido mostrou resolução das anormalidades prévias (pleocitose, proteinorraquia elevada)
Lessig & Tecoma (2006)	Demência subaguda progressiva há 4 meses: confusão intermitente, esquecimento, desorientação, declínio nas AVDs, perda de 9 kg, incapacidade para reconhecer familiares, fala desorganizada, déficits de atenção e memória; MEEM 20/30; RNM: hipersinalidades bilaterais nos lobos temporais e pontas frontais sem realce com gadolínio, atrofia difusa com predomínio nos cornos temporais	Penicilina G IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias (iniciada após diluições seriadas do soro revelarem RPR positivo título 1:128); após 2 meses: penicilina IM 3 milhões UI semanalmente por 3 semanas; após 10 meses (recidiva): novo curso de penicilina IV	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Ausência de recuperação cognitiva apesar da resposta sorológica adequada (RPR sérico declinou de 1:128 para 1:8; VDRL do LCR permaneceu 1:8 após 2 meses); após 6 meses: comprometimento acentuado na maioria dos domínios cognitivos, especialmente tarefas verbais/hemisfério esquerdo com relativa preservação visuoespacial; após 10 meses: declínio funcional adicional com VDRL do LCR 1:4; tratamento adicional permitiu retorno para casa com a irmã; progressão da doença estabilizada mas sem melhora cognitiva; dano neuronal irreversível

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Mehrabian et al. (2009)	Demência leve progressiva há 2 anos: redução da concentração e atenção, perda de memória; apatia, ansiedade e agitação; labilidade afetiva; déficits executivos moderados; MEEM inicial 23/30	Penicilina G cristalina IV 4 x 2.000.000 UI/dia por 20 dias; após 1ª dose: reação de Jarisch-Herxheimer com febre alta (38,6°C) por várias horas (tratada com anti-piréticos); após 2ª dose: síndrome de Hoigné com palidez, agitação intensa, ansiedade, medo de morte, palpitações e alucinações visuais/auditivas	Não utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora clínica significativa após tratamento: MEEM elevado de 23 para 26 aos 6 meses e 27 aos 12 meses; melhora nas atividades da vida diária; desaparecimento das alterações comportamentais
Mehrabian et al. (2012)	Declínio cognitivo progressivo e alterações comportamentais há 18 meses; demência leve a moderada (MEEM 16/30 na admissão); desorientação temporal; comprometimento grave de memória verbal com baixa capacidade de retenção de nova informação; dificuldade em recordar informações autobiográficas; comunicação verbal escassa com anomia leve e fluência categórica pobre; apatia, ansiedade e irritabilidade; sinais piramidais e extrapiramidais; disartria; comprometimento na coordenação; RNM cerebral: atrofia cortical moderada com atrofia hipocampal bilateral acentuada (mimetizando doença de Alzheimer de início precoce)	Penicilina G cristalina IV 5 milhões UI 5x/dia por 20 dias (dose total 25 milhões UI/dia)	Não especificadas como tratamento primário para sintomas psiquiátricos; intervenções direcionadas a ansiedade, distúrbios do sono e comprometimento cognitivo	Melhora clínica parcial após 6 meses de seguimento: MEEM elevado de 16/30 para 19/30; melhora nas atividades da vida diária e distúrbios comportamentais; atrofia hipocampal bilateral persistiu na RNM de controle
Mirsal et al. (2007)	Episódio depressivo, preocupações somáticas, perda gradual da capacidade de funcionar, depressão psicótica	Penicilina benzatina 2.400.000 UI IM uma vez por semana por 3 semanas	Venlafaxina 150 mg/dia; Olanzapina 5 mg/dia	Depressão desapareceu gradualmente; alta em remissão parcial
Moolla & Abdul (2016)	Psicose aguda como manifestação isolada da doença: delírios messiânicos, agressividade para com a família, alterações de personalidade com respostas emocionais embotadas; MEEM não realizável na admissão inicial devido ao estado psicótico agitado	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia (duração não especificada no artigo, padrão 10-14 dias para neurosífilis)	Haloperidol em alta dose durante internação (dose específica não informada); mantido concomitantemente com penicilina	Resolução completa da psicose após tratamento antibiótico; punção lombar repetida no 14º dia: redução > 4 vezes do título VDRL do LCR (128-<32); paciente recebeu alta após curso terapêutico completo sem sequelas psiquiátricas residuais

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Muneoka et al. (2012)	Episódio maníaco, delírios maníacos, humor irritável, grandiosidade, loquacidade extrema, agitação psicomotora, agressão, sonolência, amnésia, confabulação, estados mentais anormais, desinibição	Penicilina G IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 2 semanas (do dia 16 ao dia 30)	Estabilizador de humor: ácido valproico 600 mg/dia; Antipsicóticos: risperidona 3 mg/dia, zotepina 50 mg/dia; Outros: benzodiazepínicos com agente anti-histamínico para distúrbio do sono (iniciados antes do tratamento antibiótico)	Agressão e sonolência diminuíram gradualmente após tratamento com penicilina G; conteúdo grandioso da fala também declinou, paciente começou a falar em termos realistas; valores de RPR e TPHA reduzidos no soro e LCR; proteína e células no LCR normalizadas; EEG mudou de ondas lentas para padrão normal; MEEM elevou de 16/30 para 21/30; Teste de Bender Gestalt melhorou; Cognistat: melhora geral, especialmente em habilidade construtiva, mas redução em atenção, compreensão e repetição de palavras; alta no dia 100
Ojaimi et al. (2024)	Delirium agudo com confusão, desorientação, paranóia intensa, agitação recorrente refratária, alucinações visuais vívidas, múltiplas tentativas de fuga; MEEM 25/30; sem déficits neurológicos focais no exame completo	Penicilina G cristalina IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias (iniciada após confirmação diagnóstica por VDRL do LCR positivo 1:1); tiamina prévia por suspeita de encefalopatia de Wernicke	Lorazepam intermitente em altas doses + haloperidol em altas doses durante internação (sem resposta adequada antes do início da penicilina); tiamina, multivitaminas, ácido fólico e suplementação de B12 por deficiências nutricionais	Melhora significativa do estado mental após poucas doses de penicilina; resolução do delirium e agitação; alta hospitalar com seguimento ambulatorial em clínica de doenças infecciosas (não realizado)

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Özşek et al. (2011)	Demência progressiva com início há 1-2 anos: desorientação temporal/espacial/pessoal, memória recente comprometida (memória remota parcialmente preservada), pensamento abstrato prejudicado, atenção diminuída, julgamento e avaliação da realidade alterados, afeto embotado, mímica e gestos diminuídos, fala com hesitações frequentes e bloqueios em palavras, inconsistência comportamental, agressividade, incapacidade de recordar eventos recentes, autocuidado inadequado, disartria; MEEM: 13/30 na admissão e após 3 semanas	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia por 21 dias; profilaxia de manutenção planejada com penicilina benzatina 2,4 milhões UI IM mensalmente	Clonazepam 2 mg/dia VO para sintomas ansiosos; risperidona 3 mg/dia havia sido utilizada previamente em outro serviço (diagnóstico equivocado de "psicose adaptativa"), sem benefício e com piora clínica	Ausência de melhora cognitiva após 3 semanas de tratamento antibiótico (MEEM permaneceu 13/30); redução das discinesias após 1 semana (interpretadas como discinesia tardia secundária ao uso prévio de antipsicóticos); déficits neuropsiquiátricos persistentes atribuídos ao diagnóstico tardio e estágio avançado de neurosífilis parenquimatosa (demência parálitica); alta hospitalar com déficits irreversíveis e necessidade de cuidados contínuos; RNM pré-tratamento mostrou hipersinal leve nos lobos temporais mediais
Pecenak et al. (2015)	Estado psicótico, depressão, sintomas psicóticos, comportamento perigoso	2 cursos de penicilina	Vários antipsicóticos (não detalhados)	Paciente falhou em responder bem ao tratamento antipsicótico, desenvolveu alto risco de comportamento perigoso, e série de 8 sessões de ECT aliviou rapidamente os sintomas psicóticos

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Poulose et al. (2026)	Declínio cognitivo progressivo grave (MEEM 11/30), apatia, anedonia, labilidade emocional, desinibição emocional, alucinações auditivas, retraimento social acentuado, discurso esforçado com redução da produção verbal, déficits de atenção, memória de curto prazo e confabulação; disfunção frontotemporal	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia (administrada a cada 4 horas por 14 dias)	Haloperidol iniciado inicialmente para sintomas psicóticos (sem resposta); ácido valproico 300 mg/dia iniciado no 14º dia devido a irritabilidade persistente e ideações expansivas observadas após melhora inicial com penicilina; após resolução dos sintomas de humor, medicações psiquiátricas descontinuadas no seguimento ambulatorial	Melhora clínica acentuada a partir do 3º dia de tratamento. Melhora significativa da comunicação e cognição; ausência de desinibição emocional, labilidade afetiva e apatia; MEEM elevado de 11/30 para 26/30 após 2 semanas; irritabilidade e ideações expansivas transitórias controladas com valproato; alta hospitalar com recuperação funcional substancial e seguimento ambulatorial regular sem necessidade de manutenção de psicofármacos
Roy et al. (2016)	Alucinações auditivas e visuais, depressão, psicose, paranoia, agitação, memória prejudicada, declínio da cognição, anormalidades perceptuais, comprometimento significativo de memória, registro, cálculo, atenção e habilidades visuoespaciais, humor deprimido	Penicilina G benzatina aquosa 4 milhões UI IV por 2 semanas	Clorpromazina 100 mg/dia por 11 anos; tentativas posteriores de descontinuar clorpromazina resultaram em recaída de sintomas psicóticos	Alucinações auditivas e visuais e paranoia alguns meses após completar tratamento com penicilina; durante o ano seguinte ao tratamento com penicilina, teve 3 internações psiquiátricas por psicose, agitação e humor deprimido; não teve sintomas psicóticos nos últimos 3 anos enquanto tomava clorpromazina

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Saini et al. (2019)	Psicose aguda, alucinações auditivas, transtorno explosivo intermitente, comportamento errático e agressivo, psicose recém-descoberta, distúrbios psiquiátricos rapidamente progressivos e amplamente abrangentes	Penicilina 4 milhões UI a cada 4 horas por 2 semanas	Aripiprazol durante período de 1 ano (dose não disponível)	Paciente teve retorno completo à mentação e funcionalidade basal pós-tratamento; tratamento psiquiátrico com aripiprazol para comportamento errático e agressivo associado a psicose recém-descoberta durante período de 1 ano foi “sem sucesso”. Significativamente menos agitado, mais cooperativo, insight limitado permaneceu; MEEM melhorou de 10 para 18 em 12 semanas; déficits cognitivos residuais; perda de seguimento
Sanchez & Zis-selman (2007) (Caso 1)	Comportamento impulsivo progressivo, irritabilidade, pensamento desorganizado, grandiosidade, insônia, resposta a estímulos internos, lapsos de memória, confusão; MEEM: 10/30	Penicilina G procaína IM diária por 21 dias	Haloperidol 10 mg 2x/dia (continuado pós-antibióticos); Lorzepam 2 mg 2x/dia	Melhora da marcha e incontinência; sintomas psiquiátricos melhoraram; MEEM melhorou para 20; déficits cognitivos residuais; mantido em medicações no seguimento de 10 meses
Sanchez & Zis-selman (2007) (Caso 2)	Delírios fixos (buraco na boca), medo de comer, agressividade com família, raiva violenta, não dormia/comia por dias, associações frouxas, pensamento tangencial, desorientação; MEEM: 9/30	Penicilina IV por 14 dias	Risperidona concentrado 3 mg/dia (durante 12 semanas de internação + 10 meses de seguimento); Valproato de sódio 500 mg 2x/dia (adicionado após 2 semanas, nível sérico 71 µg/dL)	Melhora do afeto, energia, insight; MEEM melhorou de 7 para 25-30; déficits cognitivos residuais; mantido no mesmo regime no seguimento de 6 meses
Sanchez & Zis-selman (2007) (Caso 3)	Mutismo seletivo, perambulação, falar sozinho, comportamento bizarro, não dormia/comia/falava por semanas, descondicionamento físico, paranoia, anedonia, anergia, labilidade de humor; MEEM: 7/30	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI IM semanal (até confirmação NS); Penicilina G procaína 2,4 milhões UI IM diária por 14 dias; Probencida 500 mg VO 4x/dia por 14 dias	Risperidona 3 mg/dia (monoterapia inicial por 2 semanas); Bupropiona ER 150 mg/dia (adicionada); Valproato de sódio 500 mg 2x/dia (adicionado, nível sérico 75 µg/mL); duração total: 14 semanas + seguimento de 6 meses	Melhora progressiva; MEEM melhorou para 18/30; não mais agressivo; requeria redirecionamento verbal ocasional; descompensou quando medicações foram reduzidas; necessitou ambiente estruturado de longo prazo

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Sanchez & Zis-selman (2007) (Caso 4)	Comportamento bizarro, impulsividade, agressão com família, perambulação, confusão, insônia, autocuidado precário, tremores, marcha instável, fala murmurante, delírios de perseguição, pensamento concreto, perseveração; MEEM: 5/30	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI IM semanal (inicialmente); Penicilina IV por 2 semanas (após confirmação LCR)	Quetiapina 600 mg ao deitar; Donepezila 10 mg/dia; Valproato de sódio 500 mg 2x/dia (adicionado após 4 semanas, nível sérico 70 µg/mL); Lorazepam 1 mg VO PRN para agitação; duração total: 12 semanas	Função cognitiva inalterada; sintomas psiquiátricos notavelmente melhorados; transferida para instituição de longo prazo para tratamento continuado
Sanchez & Zis-selman (2007) (Caso 5)	Suicidabilidade, humor deprimido, insônia, anorexia, anedonia, anergia, pensamentos de morte, alucinações visuais ("homem branco" dizendo que Deus estava vindo), desorientação temporal/espacial, registro e recordação precários; MEEM: 20/30	Penicilina G IV por 21 dias	Risperidona 3 mg ao deitar; Mirtazapina 30 mg ao deitar (continuada em instituição de longo prazo)	Dia 7: melhora dramática dos sintomas maníacos/psicóticos; paciente ganhou insight; redução significativa nos escores YMRS e PANSS; Dia 17 (alta): maioria dos sintomas desapareceu; Dia 22 (5 dias pós-alta): sem sintomas de humor ou psicóticos; prognóstico excelente: boa resposta ao tratamento, cognição não comprometida, sem anormalidades neurológicas
Seo et al. (2018)	Mania psicótica, humor eufórico, afeto lábil, loquacidade aumentada, necessidade diminuída de sono, compras desenfreadas, delírios de grandeza, alucinações visuais vívidas ("centenas de soldados norte-coreanos em campo de batalha"); função cognitiva intacta; MEEM: 29/30	Penicilina G IV 20 milhões UI diárias por 2 semanas	Pré-admissão (2 dias antes): Aripiprazol 5 mg/dia, Alprazolam 0,5 mg/dia. Na admissão: Blonaserina (antipsicótico atípico) 8 mg/dia por 2 semanas (com penicilina), depois reduzida para 4 mg/dia por 2 semanas, então descontinuada	Após 5 dias de penicilina: leve melhora no tremor dos membros, porém persistência de distúrbios psiquiátricos e cognitivos; após 3 meses de tratamento antibiótico: melhora significativa dos sintomas psiquiátricos e parkinsonianos, melhora leve na memória recente

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Shi et al. (2025)	Sintomas psiquiátricos há 2 anos após abstinência alcoólica: medo irrealista, ansiedade, inquietação, fala incoerente, insônia, alucinações visuais; após 6 meses: tremor postural/ação em membros superiores, bradicinesia, comprometimento da motricidade fina, dificuldade para iniciar marcha, postura inclinada para frente com passos curtos, marcha lenta com dificuldade para girar, coordenação diminuída; após 3 meses: declínio cognitivo acentuado com atraso nas reações; expressão facial máscara, disartria leve, memória prejudicada, tônus muscular aumentado; UPDRS-III basal 45 com melhora insignificante após teste com levodopa (não compatível com doença de Parkinson); MOCA 13, MEEM 15 na admissão	Prednisona oral 15 mg 2x/dia por 3 dias (profilaxia para reação de Jarisch-Herxheimer); penicilina aquosa IV 4 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias; penicilina benzatina IM 2,5 milhões UI semanalmente por 3 semanas	Medicações psicotrópicas prévias (pimozida, valproato de magnésio de liberação prolongada, tandospirona, olanzapina) descontinuadas por suspeita de parkinsonismo induzido por fármacos; levodopa/benserazida iniciados para sintomas extrapiramidais (com resposta insatisfatória); após diagnóstico: intervenções para distúrbios do sono e ansiedade	Levodopa/benserazida descontinuados sem recorrência dos sintomas parkinsonianos; redução gradual das medicações psicotrópicas ao longo de 3 meses com melhora marcante da função cognitiva (MEEM 24, MoCA 23); paciente assintomático no acompanhamento de 10 meses
Sobhan et al. (2004) (Caso 1)	Comportamento violento, hiper-religiosidade, agressão à equipe (agrediu membros da equipe em unidade residencial de tratamento de dependência química); afeto, fala, controle comportamental e processos de pensamento alterados; MEEM: 22/30	Penicilina G procaína IM (dose e duração não especificadas no artigo)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora rápida do afeto, fala, controle comportamental e processos de pensamento após início do tratamento antibiótico; MEEM permaneceu em 22/30 (déficits cognitivos residuais persistentes); proteinorraquia, glicorraquia e contagem celular do LCR dentro da normalidade (achado incomum em neurosífilis tardia)
Sobhan et al. (2004) (Caso 2)	Delírios paranoides persecutórios (acreditava estar sendo “punido por Deus” por adultério, suspeita de envenenamento de alimentos/água com produto de limpeza); início dos sintomas há 3 meses; MEEM: 20/30 na admissão	Penicilina G IV (dose e duração não especificadas no artigo)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora notável após tratamento com penicilina IV; MEEM repetido: 27/30; ressonância magnética cerebral pré-tratamento mostrou hipersinal em substância branca frontal bilateral

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Sobhan et al. (2004) (Caso 3)	Mudanças acentuadas de personalidade, comportamento bizarro (perambulação em rodovias coletando lixo), apatia progressiva, mutismo/incomunicação, autonegligência grave (recusa a trocar roupas, banhar-se ou manter higiene mínima); MEEM: 16/30 na admissão	Ceftriaxona IV (dose e duração total não especificadas; melhora observada a partir do 5º dia de tratamento)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	5 dias após início do tratamento: maior interação social, humor melhorado, higiene pessoal aprimorada, fala com direcionamento a objetivos; 10 dias: início da recuperação da continência (com recaídas ocasionais); MEEM repetido: 23/30; RNM pré-tratamento mostrou atrofia frontotemporal com dilatação simétrica dos ventrículos laterais
Spelber & Lahijan (2020)	Delírios grandiosos e messiânicos, alucinações auditivas vívidas, agitação, humor elevado, impulsividade, hipersexualidade; início abrupto dos sintomas 1 semana após início de cefalexina para celulite suspeita; MoCA 19/30 na admissão, déficit grave de memória, dificuldade para vestir-se e seguir instruções	Penicilina G IV 3,5 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias (iniciada no 8º dia de internação, após confirmação diagnóstica); histórico não esclarecido de possível sífilis tratada no passado distante; RPR sérico 1:64, VDRL do LCR 1:16 com pleocitose linfocítica e proteína elevada; HIV-negativo	Olanzapina IM 5 mg para agitação aguda, convertida para VO 10 mg/dia, aumentada progressivamente para 20 mg/dia, lorazepam 0,5 mg 3x/dia (dias 8-10); ácido valproico iniciado no 17º dia para controle de impulsividade, hipersexualidade e humor elevado persistentes após estabilização com olanzapina	Melhora significativa do estado mental ao final do curso de penicilina (dia 17), com resolução parcial dos sintomas psicóticos; persistência de impulsividade e sintomas de humor que requereram adição de ácido valproico; alta hospitalar com capacidade funcional restaurada; caso ilustra possível correlação temporal entre uso incidental de cefalexina e desencadeamento de sintomas neuropsiquiátricos (hipótese de reação de Jarisch-Herxheimer atípica, embora com penetração limitada da cefalexina no LCR); RM cerebral sem lesões agudas, apenas atrofia parenquimatosa leve global

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Stefani et al. (2013) (Caso 1)	Comprometimento progressivo da memória há aproximadamente 2 anos, labilidade emocional, alterações comportamentais; MEEM 14/30 na admissão; após 1 ano: linguagem comprometida, vagando, paranóia, piora da desorientação	Ceftriaxona 2 g/dia IV por 14 dias (após confirmação diagnóstica por VDRL sérico 1:256, TPPA 1:20.480, VDRL do LCR 1:4, pleocitose linfocítica e hiperproteínorraquia)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora parcial após tratamento antibiótico; após 1 ano: MEEM elevado para 19/30, LCR normalizado com VDRL negativo; persistência de déficits cognitivos residuais (especialmente linguagem); RNM sem alterações adicionais; SPECT com padrão estável de hipoperfusão
Stefani et al. (2013) (Caso 2)	Comprometimento de memória, desorientação temporal/espacial, lentidão física/mental, alterações de personalidade com humor deprimido; após 1 ano de tratamento: comprometimento grave de memória e fala; após 2 anos: agitação, alucinações persecutórias, dificuldade para se vestir	Cefalexina por 3 dias (doses crescentes: 1g-2g-3g/dia) seguida de penicilina G sódica por 14 dias (doses crescentes até 10 milhões UI/dia nos últimos 10 dias); segundo ciclo de penicilina G após 1 ano devido à persistência de VDRL do LCR positivo (1:4)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Resposta insatisfatória ao tratamento inicial; após 1 ano: MEEM 14/30 (piora de 16/30), VDRL do LCR ainda relativo 1:4; após segundo ciclo: persistência de sintomas neuropsiquiátricos graves: confusão, desorientação, incontinência urinária, agitação, alucinações; LCR normalizado exceto VDRL positivo 1:1; RNM com atrofia cortical difusa
Stefani et al. (2013) (Caso 3)	Estado confusional agudo com desorientação global, confabulação, desinibição verbal, fala confusa com conteúdo desorganizado; déficits atencionais e de memória verbal; comportamento desorganizado com agitação psicomotora; MEEM 17/30 após 1 mês de tratamento	Penicilina G sódica 24 milhões UI/dia IV em infusão contínua por 14 dias (após confirmação diagnóstica por VDRL sérico 1:64, TPPA >1:20.480, VDRL do LCR 1:8, pleocitose linfocítica marcante, hiperproteínorraquia e proteína 14-3-3 positiva)	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Melhora clínica significativa já no 3º dia de tratamento; após 1 mês: recuperação parcial da orientação, MEEM 17/30 (melhora de estado confusional inicial), redução da confabulação; persistência de déficits atencionais, distratibilidade e comprometimento na codificação/consolidação/recuperação de material verbal; LCR com diminuição da proteínorraquia (0,94-0,56 g/L) porém aumento transitório da pleocitose (42 células/ μ L); VDRL do LCR ainda positivo 1:1

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Thiebaud et al. (2012)	Demência com distúrbios comportamentais há 6 meses: comprometimento das funções executivas em primeiro plano, distúrbio de atenção, desorientação temporal/espacial/pessoal, déficit de cálculo e recordação; fala fluente, coerente e informativa; sem delírios, depressão ou alucinações; MEEM: 21/30; FAB: 5/18	Penicilina G cristalina IV 24 milhões UI/dia por 15 dias	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	6 semanas pós-tratamento: melhora clínica significativa com redução dos distúrbios comportamentais; recuperação da capacidade de autogerenciar o tratamento do diabetes; 4 meses: exame neurológico normal, boa aparência geral; estabilidade das pontuações neuropsicológicas principais (MEEM 21/30, FAB 5/18) com discreta melhora em funções cognitivas específicas; 10 meses: normalização do LCR (células 6/mm ³ , proteína 0,42 g/L, lactato 1,70 mmol/L), VDRL sérico declinado de 1:512 para 1:32, TPHA de 1:10240 para 1:2560; RNM: desaparecimento das hiperintensidades peritriculares, atrofia cortico-subcortical estável
Tulachan et al. (2014) (caso 1)	Episódio maníaco agudo: insônia, delírios de grandeza, alucinações auditivas, irritabilidade, inquietação, agitação psicomotora aumentada, fala pressurizada, humor elevado; após 2º dia de internação: febre alta intermitente, turvação intermitente da consciência, perda de memória	Penicilina (esquema compatível com neurosífilis)	Haloperidol (dose e duração não especificadas; iniciado após confirmação diagnóstica)	Melhora rápida e gradual do estado mental após início da penicilina; sintomas afetivos melhoraram significativamente; alta hospitalar em remissão parcial após 45 dias; seguimento de 2 semanas e 1 mês pós-alta: estado mental normalizado, retorno ao nível funcional basal

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Tulachan et al. (2014) (caso 2)	Insônia, delírios, alucinações auditivas, irritabilidade, inquietação, turvação intermitente da consciência, perda de memória, mudança de personalidade, grandiosidade, loquacidade, atividade psicomotora aumentada, fala pressionada, humor elevado; diagnóstico inicial de mania	Penicilina (dose, via e duração não especificadas)	Haloperidol (dose e duração não especificadas)	Estado mental melhorou rápida e gradualmente; sintomas afetivos melhoraram; alta em remissão parcial após 45 dias; no seguimento (2 semanas e 1 mês pós-alta), estado mental havia melhorado e retornou ao nível funcional basal
Turan et al. (2007)	Ansiedade, irritabilidade, alucinações auditivas, delírios paranoides e persecutórios, comportamento agitado, sintomas psicóticos resistentes e agitados	Ceftriaxona parenteral 1 g/dia	Ziprasidona parenteral 20 mg 2x/dia (iniciada no primeiro dia de admissão); Trocada para olanzapina velotab 10 mg 2x/dia devido à ineficácia da ziprasidona	Olanzapina velotab pode ser boa alternativa antipsicótica e deve ser considerada na redução de agitação e sintomas psicóticos na neurosífilis
Wu et al. (2015)	Mania, psicose, comprometimento cognitivo, depressão, demência	Tratamento antibiótico adequado para neurosífilis (medicação específica, dose, via ou duração não fornecidas)	Antipsicóticos administrados concomitantemente com tratamento antibiótico; Donepezila iniciada, com período de tratamento inicial de 6 meses, depois descontinuada; Donepezila reiniciada por 3 meses após piora do comprometimento cognitivo (doses específicas não fornecidas)	Título de reagina plasmática rápida melhorou de 1:256 para 1:64 durante seguimento de 1 ano; 6 meses de tratamento com donepezila: escores da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-subescala cognitiva melhoraram de 42,3 para 6,3 após 6 meses de donepezila; 3 meses após descontinuação da donepezila, escore MEEM piorou para 23; após reinício da donepezila por 3 meses, escore MEEM melhorou para 26

Continua na próxima página

Quadro 1 – Continuação da página anterior

Relatos de caso	Manifestações Neuropsiquiátricas	Tratamento Antibiótico	Medicações Neuropsiquiátricas	Desfecho Clínico
Yin et al. (2015)	Alucinações visuais, delírios persecutórios, achatamento do afeto, incapacidade de comunicação verbal, inquietação motora, negligência com autocuidado; início insidioso há 3 meses com nervosismo progressivo e redução da fala	Penicilina G cristalina 3 milhões UI a cada 4 horas por 14 dias + penicilina benzatina 2,4 milhões UI IM semanal por 3 semanas (após confirmação diagnóstica por VDRL sérico/liquórico reativos, pleocitose e elevação de IgG no LCR); diagnóstico retardado devido à omissão inicial da história de estupro em 2009 (2 anos antes do início dos sintomas)	Sulpirida até 1,2 g/dia e benhexol até 8 mg/dia (administrados em hospital psiquiátrico prévio sem resposta terapêutica; todos os psicofármacos suspensos após admissão no serviço de psiquiatria para exclusão de efeitos extrapiramidais medicamentosos)	Resposta clínica excelente após 3 meses de tratamento antibiótico: tremores e rigidez em quatro membros resolvidos; alucinações e delírios desapareceram completamente; PANSS reduziu de 115 para 39; UPDRS reduziu de 129 para 32; paciente recuperou capacidade de interação social, autonomia para autocuidado e ausência de inquietação motora: RM pré-tratamento mostrou atrofia cerebral leve
Yazigi et al., 2023	Psicose, autonegligência, não interagindo com outros	Regime de penicilina IV para neurosífilis	Não foram utilizadas medicações psiquiátricas específicas durante o tratamento antibiótico	Paciente melhorou notavelmente com retorno à linha de base no seguimento

Legendas: VDRL=Venereal Disease Research Laboratory (teste não treponêmico para sífilis); RPR=Rapid Plasma Reagin (teste não treponêmico para sífilis); TPHA=Treponema Pallidum Hemagglutination Assay (teste treponêmico); TPPA=Treponema Pallidum Particle Agglutination (teste treponêmico); FTA-ABS=Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (teste treponêmico); LCR=Líquido Cefalorraquidiano; PCR=Polymerase Chain Reaction (reação em cadeia da polimerase para T. pallidum); MEEM=Mini-Exame do Estado Mental (versão validada em português do MMSE); MoCA=Montreal Cognitive Assessment; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale (escala para sintomas psicóticos); YMRS=Young Mania Rating Scale (escala para sintomas maníacos); FAB= Frontal Assessment Battery (bateria para avaliação de funções executivas); AVD= Atividades de Vida Diária; AVDI= Atividades de Vida Diária Instrumentais; RNM=Ressonância Magnética Nuclear (Magnetic Resonance Imaging – MRI); TC= Tomografia Computadorizada (Computed Tomography – CT);SPECT; Single Photon Emission Computed Tomography; FLAIR=Fluid-Attenuated Inversion Recovery (sequência de RNM para detecção de lesões); eZIS=easy Z-score Imaging System (análise de hipoperfusão cerebral); GCS=Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow); IV=Intravenoso; IM=Intramuscular; VO=Via Oral

4 DISCUSSÃO

Entre os 58 relatos de caso de neurosífilis com manifestações neuropsiquiátricas avaliados, observou-se predomínio de quadros com comprometimento cognitivo progressivo, frequentemente evoluindo para distúrbios com características semelhantes a quadros de demências frontotemporais ou amnésicas em aproximadamente 32 casos (55%). Esses quadros caracterizaram-se por desorientação temporal/espacial/pessoal, déficits de memória episódica (com relativa preservação da memória remota em estágios iniciais), disfunção executiva e alterações comportamentais como apatia, desinibição e labilidade afetiva, conforme exemplificado nos casos apresentados por Hagiya et al. (2015) (MEEM 14/30), Özşek et al. (2011) (MEEM 13/30), Lee et al. (2009) (declínio de MEEM 23 para 14/30) e Lessig & Tecoma (2006) (MEEM 20/30 com perda de reconhecimento de familiares).

Sintomas psicóticos agudos constituíram a manifestação frequente, presentes em cerca de 28 relatos (48%), com delírios de grandeza ou persecutórios descritos em aproximadamente 23 casos (82% das apresentações psicóticas) e alucinações auditivas em 12 casos (43%). Alucinações visuais isoladas como sintoma inaugural foram um achado raro, documentado de forma inequívoca apenas no caso descrito por Kambe et al. (2013), que apresentou alucinações visuais vívidas de insetos como

manifestação única inicial (MEEM 28/30), sem déficits cognitivos evidentes na fase inicial.

Episódios de mania psicótica com cognição relativamente preservada na fase aguda ocorreram em 7 casos (12%), destacando-se os casos diagnosticados por Seo et al. (2018) (MEEM 29/30 com humor eufórico, loquacidade, delírios de grandeza e alucinações visuais vívidas) e os dois casos verificados por Güngör et al. (2011), que apresentaram (consciência lúcida e orientação preservada durante a fase maníaca. É importante ressaltar que, mesmo nas apresentações com predomínio de sintomas psicóticos ou maníacas iniciais, diversos casos evoluíram para déficits cognitivos, atribuídos ao diagnóstico foi retardado.

A gravidade do comprometimento cognitivo no momento da apresentação inicial revelou-se um achado consistente, com escores do Mini Exame do Estado Mental variando de 5/30 a 29/30 e a maioria dos pacientes apresentando comprometimento moderado a grave (MEEM inferior a 20). Esta observação sugere que, mesmo quando as manifestações psiquiátricas são proeminentes, o comprometimento cognitivo subjacente constitui agravo importante que deve ser sistematicamente avaliado em todos os casos suspeitos ou confirmados de neurosífilis Wu et al. (2015). Também foi frequentemente verificado o atraso diagnóstico, com diversos pacientes inicialmente diagnosticados e tratados para transtornos psiquiátricos primários como esquizofrenia, transtorno bipolar ou depressão maior antes do estabelecimento do diagnóstico correto de neurosífilis Tulachan et al. (2014) e Kohler et al. (2000), reforçando a necessidade de inclusão rotineira da neurosífilis no diagnóstico diferencial de apresentações psiquiátricas atípicas, especialmente quando associadas a sinais neurológicos ou declínio cognitivo.

O tratamento antibiótico nos casos avaliados adotou predominantemente a penicilina G cristalina intravenosa como esquema de primeira linha para neurosífilis, na dose habitual de 18 a 24 milhões de unidades internacionais (UI) ao dia, geralmente administrada como 4 milhões de UI a cada 4 horas, por um período de 10 a 14 dias, em conformidade com as diretrizes clínicas reconhecidamente eficazes para o tratamento dessa forma clínica da doença (Moulton; Koychev, 2015; Marra, 2025; Klein et al., 2020; Hamill et al., 2024; Minter; Chow, 2025; Sanchez; Zisselman, 2007; Seo et al., 2018; Muneoka et al., 2012; Alves et al., 2023). Alternativas como penicilina procaína intramuscular associada a probenecida oral e ceftriaxona intravenosa foram utilizadas em contextos específicos de alergia à penicilina ou indisponibilidade do fármaco de primeira linha (Sanchez; Zisselman, 2007; Turan et al., 2007; Marra, 2025; Lakhey et al., 2024). Contudo, a análise dos casos revelou dissociação significativa entre resposta microbiológica e recuperação funcional: enquanto os títulos sorológicos (RPR/VDRL) e parâmetros líquidos (contagem de leucócitos, proteinorraquia) declinaram adequadamente na maioria dos casos, apenas 42% dos pacientes com formas parenquimatosas apresentaram recuperação cognitiva completa (Costiniuk; Macpherson, 2013; Jantzen et al., 2012). Esta discrepância reflete as consequências dos danos neuronais irreversíveis decorrentes da inflamação crônica não tratada, particularmente evidente na demência parálitica, em que a atrofia cortical frontotemporal e hipocampal se estabelece como sequela permanente mesmo após erradicação do *Treponema pallidum* (Mehrabian et al., 2012; Hagiya et al., 2015). Embora nenhuma resistência documentada do *Treponema pallidum* à penicilina tenha sido relatada nos casos analisados, o monitoramento contínuo da eficácia antibiótica é um fator importante no tratamento, diante da emergência recente de cepas resistentes (Jaiswal et al., 2025; Suzuki et al., 2025; Li, 2025).

A ceftriaxona, embora considerada alternativa viável em contextos específicos, demonstrou limitações significativas nas formas tardias de neurosífilis, com três casos documentando falha terapêutica que exigiu retratamento com penicilina G cristalina devido à persistência de sintomas neuropsiquiátricos e anormalidades líquóricas (Jantzen et al., 2012; Gupta et al., 2026). Estes achados corroboram evidências *in vitro* que demonstram penetração líquórica inferior da ceftriaxona comparada à penicilina G em concentrações terapêuticas adequadas para erradicação treponêmica (Bettuzzi et al., 2021; Shuja et al., 2022; Zhou et al., 2022), justificando a reserva desse antibiótico para situações específicas em

vez de substituição rotineira da penicilina G nas formas sintomáticas avançadas.

Quanto às medicações psiquiátricas adjuvantes, os antipsicóticos atípicos emergiram como classe mais frequentemente utilizada, com risperidona, olanzapina e quetiapina sendo os agentes mais comumente prescritos em doses consistentes com as recomendações para psicoses primárias (Sanchez; Zisselman, 2007; Mirsal et al., 2007; Turan et al., 2007; Alves et al., 2023). O uso de estabilizadores do humor, particularmente valproato de sódio, foi documentado em casos com sintomas maníacos proeminentes ou labilidade afetiva significativa (Sanchez; Zisselman, 2007; Muneoka et al., 2012; Ba et al., 2019), enquanto inibidores da colinesterase, especificamente donepezila, foram empregados em casos com comprometimento cognitivo proeminente, com melhorias documentadas nos escores do MEEM (Sanchez; Zisselman, 2007; Wu et al., 2015).

Um padrão terapêutico característico verificado foi ineficácia quase universal dos psicofármacos na resolução da sintomatologia neuropsiquiátrica quando utilizados isoladamente antes do diagnóstico, contrastando com resposta rápida e frequentemente completa aos antipsicóticos quando associados ao tratamento antibiótico adequado após confirmação diagnóstica. Exemplos paradigmáticos incluem o caso de Yin et al. (2015), cuja paciente adolescente recebeu sulpirida até 1,2 g/dia e benzhexol até 8 mg/dia sem melhora dos sintomas psicóticos e parkinsonianos; o caso de Costiniuk e Macpherson (2013), onde o paciente com episódio maníaco foi tratado inicialmente com lítio, olanzapina e clonazepam mantendo sintomas refratários até a identificação da neurosífilis; e o caso de Crozatti et al. (2015), onde intervenções psiquiátricas prévias não responderam à tentativa de suicídio por enforcamento e ao estado confusional. Esta falha terapêutica pré-diagnóstico ocorreu independentemente da classe farmacológica utilizada, confirmando que os sintomas neuropsiquiátricos na neurosífilis constituem manifestações secundárias à infecção do sistema nervoso central, e não transtornos primários.

Em casos com mania psicótica ou psicose agitada, a associação de penicilina com antipsicóticos atípicos proporcionou melhora significativa já na primeira semana de tratamento, com redução acentuada dos escores YMRS e PANSS (Seo et al., 2018; Akinci et al., 2016). O caso descrito por Seo et al. (2018) ilustra exemplarmente este padrão: após sete dias de penicilina G intravenosa 20 milhões de unidades diárias associada a blonanserina 8 mg/dia, observou-se ganho de insight e resolução quase completa dos delírios de grandeza e alucinações visuais, com escores YMRS declinando de 27 para 4 (Seo et al., 2018). Diferentemente dos sintomas psicóticos, os déficits cognitivos mostraram resposta mínima ou nula aos psicofármacos, mesmo quando associados ao antibiótico, refletindo uma possível fisiopatologia distinta: enquanto os sintomas psicóticos relacionam-se à inflamação meníngea reversível, os déficits cognitivos provavelmente decorrem de atrofia cortical irreversível por perda tecidual ocorrida antes do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento antibiótico (Wu et al., 2015; Sanchez; Zisselman, 2007).

De acordo com a análise dos casos descritos pode-se presumir que a janela terapêutica crítica para recuperação funcional se situa entre seis e dezoito meses de evolução sintomática. Pacientes com evolução clínica inferior a seis meses antes do diagnóstico apresentaram recuperação cognitiva completa ou quase completa, enquanto aqueles com evolução superior a 24 meses mostraram déficits residuais irreversíveis em quase todos os casos, independentemente da adequação do esquema antibiótico. Esta observação correlaciona-se com a fisiopatologia subjacente: a patogênese dos distúrbios neuropsiquiátricos na neurosífilis decorre da infecção do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, que desencadeia resposta inflamatória crônica com liberação de citocinas neurotóxicas e estresse oxidativo, culminando em danos sinápticos e comprometimento vascular. Embora a antibioticoterapia com penicilina seja geralmente eficaz na eliminação do agente etiológico, ela é incapaz de regenerar a perda neuronal severa e a atrofia cortical já estabelecidas, tornando os déficits cognitivos e motores permanentes uma vez que o processo degenerativo atinja estágios avançados (Fadel et al., 2024; Wu et al., 2024; Zhou et al., 2022).

Situações específicas de falha terapêutica com psicofármacos pós-diagnóstico foram verificados em casos de demência parálitica com mais de 24 meses de evolução pré-tratamento (Hagiya et al., 2015; Özselek et al., 2011), onde mesmo a combinação de penicilina com múltiplos psicofármacos não reverteu déficits cognitivos graves (MEEM permanecendo $\leq 14/30$); casos com parkinsonismo secundário à neurosífilis. Nesses casos, o uso de antipsicóticos potencialmente agravaram os sintomas extrapiramidais, sendo a melhora atribuída exclusivamente ao tratamento com penicilina após descontinuação prévia de todos os psicofármacos (Shi et al., 2025; Yin et al., 2015). Nos casos apresentados por Jantzen et al. (2012) com recidiva após 18 a 20 meses de seguimento, a falha terapêutica relacionou-se ao abandono do esquema antibiótico pelos pacientes.

A comparação entre diferentes antipsicóticos revelou que aqueles fármacos considerados atípicos, particularmente risperidona, olanzapina e quetiapina, foram consistentemente associados a melhora dos sintomas psicóticos quando utilizados associados ao tratamento antibiótico adequado (Sanchez; Zisselman, 2007; Mirsal et al., 2007; Turan et al., 2007; Alves et al., 2023), embora o caso relatado por Turan et al. (2007) tenha documentado resposta menos eficiente à ziprasidona, com melhora subsequente após troca para olanzapina, sugerindo que a eficácia não é homogênea entre diferentes agentes desta classe, ou refletindo uma condição individual do paciente. A eficácia desse tipo de medicamento é bem exemplificada pelo caso apresentado por Seo et al. (2018), que descreveu um paciente com mania psicótica isolada e função cognitiva preservada (MEEM 29/30). Esse paciente demonstrou uma resposta dramática ao tratamento combinado, com melhora substancial já no sétimo dia e resolução quase completa dos sintomas na alta hospitalar, sugerindo que a preservação da função cognitiva no momento do diagnóstico pode constituir importante preditor de prognóstico favorável.

A duração apropriada do tratamento psiquiátrico adjuvante demonstrou considerável variabilidade entre os casos, com alguns pacientes mantendo medicações por períodos prolongados (meses a anos) e outros tendo as medicações descontinuadas após semanas (Sanchez; Zisselman, 2007; Roy et al., 2016; Kohler et al., 2000). O caso apresentado por Roy et al. (2016) documentou recorrência de sintomas psicóticos após tentativas de descontinuação da clorpromazina, necessitando manutenção por 11 anos, contrastando com o caso de Kohler et al. (2000), em que os antipsicóticos foram descontinuados com sucesso após sete meses sem recorrência. Estas observações indicam que a decisão sobre duração do tratamento psiquiátrico deve ser individualizada, baseada na resposta clínica, avaliação contínua da recuperação (ou não) dos déficits cognitivos residuais, assim como quanto ao risco de recorrência sintomática.

Apesar das limitações impostas pelo número restrito de casos e pela heterogeneidade metodológica na documentação dos desfechos clínicos, alguns padrões gerais emergem da análise comparativa. A combinação de tratamento antibiótico adequado com medicações psiquiátricas adjuvantes demonstra superioridade sobre o tratamento antibiótico isolado no manejo das manifestações neuropsiquiátricas agudas (Sanchez; Zisselman, 2007; Turan et al., 2007). Os antipsicóticos atípicos apresentam eficácia consistente no controle de sintomas psicóticos com perfil de efeitos adversos geralmente favorável (Sanchez e Zisselman (2007), Mirsal et al. (2007), Turan et al. (2007) e Alves et al. (2023). A adição de estabilizadores do humor ao regime medicamentoso pode ser benéfica em casos com sintomas afetivos proeminentes (Sanchez; Zisselman, 2007; Muneoka et al., 2012). Quanto aos déficits cognitivos residuais, são comumente observados mesmo após tratamento adequado e podem potencialmente beneficiar-se de inibidores da colinesterase (Sanchez; Zisselman, 2007; Wu et al., 2024). De modo geral, a duração do tratamento psiquiátrico deve ser individualizada conforme a resposta clínica e o perfil sintomático residual (Roy et al., 2016; Kohler et al., 2000). Dessa forma, embora padrões gerais possam ser identificados, a heterogeneidade das apresentações clínicas e a natureza individualizada da resposta terapêutica impedem a formulação de protocolos rígidos universalmente aplicáveis, justificando abordagem terapêutica guiada por avaliação clínica cuidadosa que considere o perfil sintomático espe-

cífico, a gravidade do comprometimento cognitivo, a presença de comorbidades e a resposta individual ao tratamento.

5 CONCLUSÕES

A análise da literatura e dos relatos de caso publicados entre os anos de 2000 e 2025 confirmam que o manejo da neurosífilis com manifestações neuropsiquiátricas deve ser pautado em uma abordagem diagnóstica precoce e intervenção terapêutica prioritária. O padrão-ouro do tratamento permanece a Penicilina G cristalina intravenosa, administrada em doses de 18-24 milhões de unidades diárias por um período de 10 a 14 dias para assegurar a erradicação do *Treponema pallidum* do sistema nervoso central. Embora a ceftriaxona surja como alternativa em cenários de hipersensibilidade ou restrições específicas, ela não substitui a penicilina na prática rotineira. É importante ressaltar que formas parenquimatosas tardias, como a paralisia geral, apresentam um prognóstico reservado; nestes casos, a eliminação da bactéria pode interromper a progressão da doença, mas é frequentemente incapaz de reverter a atrofia cortical, a morte neuronal e o acúmulo de proteínas neurotóxicas, ocasionando lesões irreversíveis. A triagem sorológica sistemática diante de sintomas neuropsiquiátricos atípicos é essencial para evitar o diagnóstico tardio e a progressão para quadros demenciais permanentes. Quanto ao manejo das morbidades associadas, o uso de psicotrópicos e inibidores da colinesterase pode auxiliar no controle sintomático da agitação e do declínio cognitivo, mas sua eficácia em reverter a patologia de base é questionável. O tratamento isolado desses sintomas, sem a devida cobertura antibiótica, representa um risco clínico significativo, dificultando o diagnóstico definitivo de neurosífilis e permitindo o avanço do processo inflamatório crônico e dos danos vasculares, conduzindo à destruição do tecido neuronal.

Dos 58 casos analisados, 55% apresentaram comprometimento cognitivo progressivo como manifestação predominante, 48% exibiram sintomas psicóticos agudos (com 82% desses casos manifestando delírios de grandeza/persecutórios), e apenas 42% dos casos com formas parenquimatosas obtiveram recuperação cognitiva completa — sendo este último desfecho fortemente associado a diagnóstico estabelecido antes de 18 meses de evolução sintomática.

A variabilidade das apresentações neuropsiquiátricas observada nos relatos de caso reforça que a suspeição clínica deve ser mantida mesmo diante de quadros psicóticos ou demenciais atípicos, onde a resposta terapêutica convencional é insatisfatória. Mais do que confirmar a eficácia da antibioticoterapia, esta revisão permite avaliar o sucesso do tratamento de acordo com a precocidade da intervenção, fornecendo um embasamento empírico para a adoção de protocolos de triagem e seguimento, assim como para fundamentar o prognóstico individual de possíveis sequelas neurológicas com base nas experiências clínicas descritas na literatura científica atualmente disponível.

Esta revisão apresenta limitações próprias dos relatos de caso, incluindo viés de publicação (tendência a relatar casos com desfechos positivos ou incomuns), heterogeneidade na documentação de protocolos terapêuticos e ausência de grupo controle. Além disso, a impossibilidade de meta-análise quantitativa impede a generalização estatística dos achados, restringindo as conclusões a padrões observacionais qualitativos. Ainda assim, diante da reemergência de casos de neurosífilis e da subnotificação consequente a equívocos de diagnóstico e tratamento das comorbidades neuropsiquiátricas sem o tratamento da doença de base, algumas sugestões para mitigar as complicações da neurosífilis na atualidade devem ser observadas. Com base na avaliação dos relatos de caso e dos motivos que retardaram o diagnóstico definitivo, recomenda-se a incorporação sistemática da triagem sorológica para sífilis, mediante a realização conjunta de testes não treponêmicos e testes treponêmicos confirmatórios, na avaliação diagnóstica inicial de pacientes admitidos em serviços psiquiátricos que apresentem

psicose de início tardio, ou quadros demenciais com evolução clínica acelerada, caracterizados por declínio funcional significativo em período inferior a dois anos. Também deve-se realizar investigações sorológicas em indivíduos com manifestações neuropsiquiátricas que demonstrem refratariedade ao tratamento farmacológico convencional, assim como naqueles que apresentem comprometimento cognitivo identificado sem causa definida. Tal abordagem diagnóstica tem como objetivo mitigar o risco de subdiagnosticar a neurosífilis, condição potencialmente reversível quando identificada de forma precoce e devidamente tratada.

Referências

- ABDULKIN, M. O.; VIKO, O. Clinical features and diagnosis of mental disorders in neurosyphilis. *In*: Apêndice 1. PROCEEDINGS of the XXI International Burdenko Scientific Congress. Voronezh: Youth Innovative Bulletin, abr. 2025. v. 14, p. 458–460.
- AKINCI, E.; ONCU, F.; TOPCULAR, B. Neurosyphilis in Psychiatric Settings: Three Case Reports. **Turkish Journal of Psychiatry**, 2016. Disponível em: <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u13444>. Acesso em: 29 jan. 2026.
- ALSALLAMIN, I. et al. A Case of Neurosyphilis With Penicillin Failure. **Cureus**, 20 jan. 2022. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/83325-a-case-of-neurosyphilis-with-penicillin-failure>. Acesso em: 14 fev. 2026.
- ALVES, M. et al. Neurosyphilis-Induced Folie À Deux: A Case of Prolonged Psychosis. **Cureus**, 2 out. 2023. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/193734-neurosyphilis-induced-folie--deux-a-case-of-prolonged-psychosis>. Acesso em: 14 fev. 2026.
- BA, E. H. M. et al. Progressive Dementia Revealing an Atypical Encephalitis: Neuroimaging Aspects. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 31, n. 3, p. 268–271, jul. 2019.
- BEIRUTI, K. et al. Atypical Development of Neurosyphilis Mimicking Limbic Encephalitis. **International Journal of STD & AIDS**, v. 30, n. 2, p. 194–197, fev. 2019.
- BETTUZZI, T. et al. Ceftriaxone Compared with Benzylpenicillin in the Treatment of Neurosyphilis in France: A Retrospective Multicentre Study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1441–1447, out. 2021.
- BREITENFELD, T. et al. Spontini, Hoffmann, Donizetti, Macdowell, Delius and Other Composers Neurosyphilis. **Alcoholism and Psychiatry Research**, v. 45, n. 2, p. 143, 2019.
- BREW, B. J. Neuroinfectious Diseases in 2025: Pathogens Old and New. **The Lancet Neurology**, v. 25, n. 1, p. 28–30, jan. 2026.
- BRINAR, V. V.; HABEK, M. Dementia and White-Matter Demyelination in Young Patient with Neurosyphilis. **The Lancet**, v. 368, n. 9554, p. 2258, dez. 2006.
- CAROPPO, P. et al. Neurosyphilis Mimicking Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia in a 59-Year-Old Man. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 35, n. 2, p. 140–146, jun. 2022.
- COSTINIUK, C. T.; MACPHERSON, P. A. Neurocognitive and Psychiatric Changes as the Initial Presentation of Neurosyphilis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 185, n. 6, p. 499–503, 2 abr. 2013.

CROZATTI, L. L. et al. Atypical behavioral and psychiatric symptoms: neurosyphilis should always be considered. **Autopsy and Case Reports**, v. 5, n. 3, p. 43–47, 2015.

FADEL, A. et al. Mechanisms of Neurosyphilis-Induced Dementia: Insights into Pathophysiology. **Neurology International**, v. 16, n. 6, p. 1653–1665, 2 dez. 2024.

GARG, R. K. et al. The Spectrum of Movement Disorders in Neurosyphilis: A Systematic Review. **Neurological Sciences**, v. 47, n. 1, p. 110, jan. 2026.

GÜNGÖR, F. C. et al. Geç Başlangıçlı Psikiyatrik Tabloların Ayırıcı Tanısında Nörosifiliz: Olgu Sunumları. **Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 3, p. 258–261, set. 2011.

GUPTA, P. et al. **Cerebellar Tonsillar Herniation Following Acute Ischemic Stroke in Meningovascular Neurosyphilis**. Preprints. Disponível em: <https://www.authorea.com/users/591118/articles/1306277-cerebellar-tonsillar-herniation-following-acute-ischemic-stroke-in-meningovascular-neurosyphilis-a-case-report?commit=61b7288660d0163fce568ab0f62a05ff348f3e8c>. Acesso em: 13 fev. 2026.

HAGIYA, H. et al. Neurosyphilis Is a Long-Forgotten Disease but Still a Possible Etiology for Dementia. **Internal Medicine**, v. 54, n. 21, p. 2769–2773, 2015.

HAMILL, M. M.; GHANEM, K. G.; TUDDENHAM, S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 78, n. 5, e57–e68, 15 maio 2024.

IDE, M. et al. A Case of Neurosyphilis Showing a Marked Improvement of Clinical Symptoms and Cerebral Blood Flow on Single Photon Emission Computed Tomography with Quantitative Penicillin Treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 417–420, mar. 2004.

ILANKOVIC, N. et al. Dementia Paralytica (Neurosyphilis): A Clinical Case Study. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 4, n. 3, p. 135–138, jan. 2003.

ION, A. et al. Neurosyphilis: a complex presentation and diagnostic challenge in a psychiatric setting. **Romanian Journal of Psychiatry and Psychotherapy**, v. 26, n. 3, p. 77–80, 30 set. 2024.

JAISWAL, A. K. et al. The Critical Role of Penicillin in Syphilis Treatment and Emerging Resistance Challenges. **Diseases**, v. 13, n. 2, p. 41, 31 jan. 2025.

JANCAR, N. et al. Neurosyphilis: The Great Imitator. **Cureus**, 20 dez. 2022. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/80836-neurosyphilis-the-great-imitator>. Acesso em: 29 jan. 2026.

JANTZEN, S. U. et al. Late-Stage Neurosyphilis Presenting with Severe Neuropsychiatric Deficits: Diagnosis, Therapy, and Course of Three Patients. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 4, p. 720–728, abr. 2012.

KAMBE, T. et al. Vivid Visual Hallucinations Manifested as the Initial Symptom in a Patient with Neurosyphilis. **Psychosomatics**, v. 54, n. 3, p. 284–285, maio 2013.

KAUR, B.; KHANNA, D. A Narrative Review of the Many Psychiatric Manifestations of Neurosyphilis: The Great Imitator. **Cureus**, 7 set. 2023. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/175329-a-narrative-review-of-the-many-psychiatric-manifestations-of-neurosyphilis-the-great-imitator>. Acesso em: 13 fev. 2026.

- KLEIN, M. et al. German Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Neurosyphilis. **Neurological Research and Practice**, v. 2, n. 1, p. 33, dez. 2020.
- KOHLER, C. G.; PICKHOLTZ, J.; BALLAS, C. Neurosyphilis Presenting as Schizophrenialike Psychosis. **Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology**, v. 13, n. 4, p. 297–302, out. 2000.
- LAKHEY, K. et al. Response to Ceftriaxone in Asymptomatic Neurosyphilis Refractory to Doxycycline and Benzathine Penicillin. **Cureus**, 28 fev. 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/233593-response-to-ceftriaxone-in-asymptomatic-neurosyphilis-refractory-to-doxycycline-and-benzathine-penicillin>. Acesso em: 13 fev. 2026.
- LEE, C.-H. et al. Initially Unrecognized Dementia in a Young Man With Neurosyphilis. **The Neurologist**, v. 15, n. 2, p. 95–97, mar. 2009.
- LESSIG, S.; TECOMA, E. Perils of the Prozone Reaction: Neurosyphilis Presenting as an RPR-Negative Subacute Dementia. **Neurology**, v. 66, n. 5, p. 777–777, 14 mar. 2006.
- LI, Y. Treatments for Syphilis: Penicillin G and Linezolid. **MedScien**, v. 1, n. 3, 6 jul. 2025. Disponível em: <https://lsee.net/index.php/ms/article/view/589>. Acesso em: 13 fev. 2026.
- LIN, X. et al. Research progress on the mechanisms of neurosyphilis' impact on cognitive function, early identification, and prevention strategies. **Frontiers in Neurology**, v. 16, p. 1689945, 12 jan. 2026.
- MAHAR, N. et al. The Great Imitator: A Case of Secondary Neurosyphilis With Unusual Neurological Manifestations. **Cureus**, 11 nov. 2025. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/427870-the-great-imitator-a-case-of-secondary-neurosyphilis-with-unusual-neurological-manifestations>. Acesso em: 29 jan. 2026.
- MANGIAVACCHI, B. M. et al. Reemergência da sífilis em mulheres e sua associação com o aumento da sífilis congênita no Brasil na última década: um estudo ecológico. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102205, jan. 2022.
- MARRA, C. M. Neurosyphilis. **Brain**, v. 148, n. 12, p. 4222–4240, 4 dez. 2025.
- MEHRABIAN, S. et al. Neurosyphilis Presenting with Dementia, Chronic Chorioretinitis and Adverse Reactions to Treatment: A Case Report. **Cases Journal**, v. 2, n. 1, p. 8334, 2009.
- MEHRABIAN, S. et al. Neurosyphilis with Dementia and Bilateral Hippocampal Atrophy on Brain Magnetic Resonance Imaging. **BMC Neurology**, v. 12, n. 1, p. 96, dez. 2012.
- MINTER, D. J.; CHOW, F. C. Neurosyphilis. **Annals of Neurology**, v. 98, n. 5, p. 1070–1076, nov. 2025.
- MIRSAL, H. et al. Neurosyphilis Presenting as Psychiatric Symptoms: An Unusual Case Report. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 19, n. 4, p. 251–253, ago. 2007.
- MOOLLA, Y.; ABDUL, J. Revisiting an Old Foe: The Face of Psychosis in Neurosyphilis. **SAMJ In Practice**, v. 106, n. 12, p. 1186–1187, 2016.
- MOULTON, C. D.; KOYCHEV, I. The Effect of Penicillin Therapy on Cognitive Outcomes in Neurosyphilis: A Systematic Review of the Literature. **General Hospital Psychiatry**, v. 37, n. 1, p. 49–52, jan. 2015.

MUNEOKA, K. et al. Psychological/Cognitive Aspects in Untreated Neurosyphilis and Treatment with Penicillin G (A Case Study). **International Journal of Psychological Studies**, v. 4, n. 2, p210, 28 maio 2012.

NORBERG, A. N. et al. Incidência de sífilis na população da cidade de Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. **Journal of Biology**, v. 15, n. 4, 2019.

OJAIMI, N.; METRI, A.; HAAS, C. J. Neuropsychiatric Manifestations of Syphilis. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 14, n. 6, p. 111–114, 2 nov. 2024.

ORLOVA, E. et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Neurosyphilis: Analysis of Symptoms and Risk Factors. **European Journal of Medical Research**, v. 30, n. 1, p. 139, 26 fev. 2025.

ÖZSELEK, S. et al. Demans tablosuyla gelen nörosifiliz olgusu / A neurosyphilis case presenting with dementia. **Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences**, p. 145–148, 15 jun. 2011.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **BMJ**, n71, 29 mar. 2021.

PECENAK, J. et al. Electroconvulsive Therapy Treatment in a Patient With Neurosyphilis and Psychotic Disorder: Case Report and Literature Review. **The Journal of ECT**, v. 31, n. 4, p. 268–270, dez. 2015.

PEDRO, M. K. F.; GERMINIANI, F. M. B.; TEIVE, H. A. G. Neurosyphilis and classical music: the great composers and “The Great Imitator”. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 11, p. 791–794, nov. 2018.

POULOSE, M. et al. Neurosyphilis: Diagnostic Challenges and Public Health Relevance – A Case Report. **Kerala Journal of Psychiatry**, v. 38, n. 2, 18 jan. 2026. Disponível em: <https://kjponline.com/index.php/kjp/article/view/582>. Acesso em: 13 fev. 2026.

RAHIL, P. S. A.; S., P.; ARVIND, N. Neurosyphilis: A Comprehensive Review of Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. **Journal of Clinical and Biomedical Sciences**, v. 15, n. 1, p. 10–15, 25 mar. 2025.

ROGEL-GONZÁLEZ, A. E. et al. Migration, Sexual Behavior, and Gender Identity: Triple Vulnerability to the Presence of HIV and Other Sexually Transmitted Infections. **Archives of Sexual Behavior**, 4 fev. 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10508-025-03300-5>. Acesso em: 14 fev. 2026.

ROY, K.; BALON, R.; PENUMETCHA, V. Psychosis in treated neurosyphilis: Is now the time to stop his antipsychotic. **Current Psychiatry**, v. 15, n. 8, p. 50–52, 2016.

SAINI, H. S. et al. Neurosyphilis Presenting as Intermittent Explosive Disorder and Acute Psychosis. **Cureus**, 10 dez. 2019. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/22534-neurosyphilis-presenting-as-intermittent-explosive-disorder-and-acute-psychosis>. Acesso em: 14 fev. 2026.

SANCHEZ, F. M.; ZISSELMAN, M. H. Treatment of Psychiatric Symptoms Associated With Neurosyphilis. **Psychosomatics**, v. 48, n. 5, p. 440–445, set. 2007.

SEO, E. H. et al. Psychotic Mania as the Solitary Manifestation of Neurosyphilis. **Annals of General Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 24, dez. 2018.

SHI, Z.; SUN, Y.; HAN, X. Unmasking the Hidden Culprit: Neurosyphilis Mimicking Parkinsonism in a Middle-Aged Male. **BMC Neurology**, v. 25, n. 1, p. 96, 7 mar. 2025.

SHUJA, S. H. et al. Ceftriaxone – A Plausible Intervention for Treating Neurosyphilis? **Annals of Medicine & Surgery**, v. 82, out. 2022. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2022.104662>. Acesso em: 13 fev. 2026.

SOBHAN, T. et al. Unusual Case Report: Three Cases of Psychiatric Manifestations of Neurosyphilis. **Psychiatric Services**, v. 55, n. 7, p. 830–832, jul. 2004.

SPELBER, D.; LAHIJANI, S. Neurosyphilis Presenting as Mania and Psychosis After Incidental Treatment With Cephalexin: A Case Report and Literature Review of Jarisch-Herxheimer Reactions. **Psychosomatics**, v. 61, n. 2, p. 177–180, mar. 2020.

STEFANI, A. et al. Neurosyphilis Manifesting with Rapidly Progressive Dementia: Report of Three Cases. **Neurological Sciences**, v. 34, n. 11, p. 2027–2030, nov. 2013.

SUZUKI, J. et al. A Possible Increase in Penicillin-Resistant Strains of Treponema Pallidum. **Clinical Infectious Diseases**, ciaf643, 19 nov. 2025.

THIEBAUD, P.-C.; BANINI, O.; LAMBOLEZ, T. Neurosyphilis Is a Treatable Cause of Dementia Not Systematically Searched for, but Still Worth to Be Considered. **Revue Neurologique**, v. 168, n. 2, p. 195–196, fev. 2012.

TULACHAN, P.; CHAPAGAIN, M.; SHARMA, V. Psychiatric Manifestation of Neurosyphilis. **Journal of Psychiatrists' Association of Nepal**, v. 1, n. 1, p. 26–27, 24 fev. 2014.

TURAN, S. et al. Effectiveness of Olanzapine in Neurosyphilis Related Organic Psychosis: A Case Report. **Journal of Psychopharmacology**, v. 21, n. 5, p. 556–558, jul. 2007.

WANG, J.; ZHU, M.; SMITH, R. D. Prevalence, Incidence and Risk Factors of Syphilis among Men Who Have Sex with Men in China from 2013 to 2025: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 1821, 26 nov. 2025.

WANG, Y. et al. Neurosyphilis Diagnosis and Treatment in Psychiatric Hospitals: A Retrospective Study. **Alpha Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 38794, 28 fev. 2025.

WŁODARCZYK, A. et al. Neurosyphilis Presenting with Cognitive Deficits - a Report of Two Cases. **Psychiatria Danubina**, v. 29, Suppl 3, p. 341–344, set. 2017.

WU, S. et al. Neurosyphilis: insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1340321, 11 jan. 2024.

WU, Y.-S.; LANE, H.-Y.; LIN, C.-H. Donepezil Improved Cognitive Deficits in a Patient With Neurosyphilis. **Clinical Neuropharmacology**, v. 38, n. 4, p. 156–157, jul. 2015.

YAZIGI, A.; YAZIGI, M.; ZAINAH, H. A Rare Case of Neurosyphilis Manifesting as Psychosis in an HIV-Negative Patient. **Cureus**, 6 jun. 2023. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/151802-a-rare-case-of-neurosyphilis-manifesting-as-psychosis-in-an-hiv-negative-patient>. Acesso em: 14 fev. 2026.

YIN, L.; SHOUKANG, Z.; YI, H. Neurosyphilis with Psychotic Symptoms And Parkinsonism in a Young Girl. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 375, fev. 2015.

ZHONG, X. et al. Neuropsychiatric Features of Neurosyphilis: Frequency, Relationship with the Severity of Cognitive Impairment and Comparison with Alzheimer Disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 43, n. 5–6, p. 308–319, 2017.

ZHOU, J. et al. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 800383, 20 set. 2022.