

PENICILINOTERAPIA INTRAVENOSA EM ALTAS DOSES NA NEUROSSIFILIS

ESTUDO DE 62 CASOS

I. AVALIAÇÃO CLÍNICA

RICARDO NITRINI *

A. SPINA-FRANÇA **

Nos últimos anos tem sido recomendado o emprego de altas doses de penicilina G por via intravenosa no tratamento da neurossifilis (NS)^{4,7,12,26,39,45,46}. Essa tendência baseia-se em dados clínicos e experimentais que têm demonstrado falhas na penicilioterapia intramuscular (IM). Do ponto de vista clínico há evidências de que em alguns casos de NS ocorre progressão da doença após tratamento com penicilina por via IM^{8,17,23,42,49}. Estudos têm relatado que as doses convencionais de penicilina G benzatina ou procaína não proporcionam concentrações de penicilina consideradas treponemicidas no líquido cefalorraqueano (LCR)^{12-14,20,26,31,37,38,51} e existem relatos de persistência de treponemas no LCR após emprego de doses convencionais de penicilina na NS^{5,6,40,47,50}.

Embora esses dados possam justificar o emprego da penicilioterapia intravenosa (IV) em altas doses, não há estudo que tenha demonstrado superioridade deste método terapêutico. O objeto deste estudo é contribuir para o tema. De análise dos resultados observados em 62 pacientes com NS sintomática^{32b}, são apresentados os aspectos clínicos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados os 61 casos de NS sintomática tratados com altas doses de penicilina G por via IV nas enfermarias de CN HC FMUSP de 1970 a 1984 e um caso da clínica particular do primeiro autor, tratado da mesma maneira. Dos 62 casos, 53 eram do sexo masculino e 9, do feminino. A duração dos sintomas de NS anterior ao tratamento variou de três dias a 21 anos (média=2,6 anos; mediana=12 meses). Nove pacientes tinham sido submetidos a tratamento anterior com penicilina via IM. A idade em que a penicilioterapia IV foi efetuada variou de 16 a 69 anos (média=44,3 anos; mediana=43 anos). A distribuição dos casos por frequência das formas clínicas de NS consta da tabela 1.

Nos 55 primeiros casos foi empregada dose IV diária de 20 milhões de unidades internacionais (UI) de penicilina G administrada em doses de 5 milhões de UI a cada 6 horas; dois pacientes foram tratados durante 15 dias, 47 durante 20 dias e 6 por

Clinica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CN HC FMUSP): * Professor Assistente; ** Professor Titular.

Formas clínicas	Nº de casos	%
Paralisia geral progressiva	23	37,1
Forma meningovascular encefálica	11	17,7
Tabes dorsal	8	12,9
Forma meningovascular medular	8	12,9
Atrofia óptica	6	9,7
Taboparalisia	3	4,8
Tabes + meningovascular medular	3	4,8

Tabela 1 — Freqüência das formas clínicas.

período superior (até 30 dias). Nos 7 últimos casos foi empregada dose IV diária de 24 milhões de UI de penicilina G administrada em doses de 4 milhões de UI a cada 4 horas, durante 20 dias. Corticosteróides foram empregados associadamente à penicilioterapia em 9 casos; 8 destes se encontram entre os 55 primeiros casos.

Durante o tratamento foi avaliado se ocorreu reação de Jarish-Herxheimer (RJH). Depois do tratamento, dois aspectos foram enfatizados na avaliação clínica: a evolução global do quadro, compreendida nas possibilidades de melhora, piora ou ausência de alteração; a eventual ocorrência de sinais indicativos de comprometimento do sistema nervoso surgidos posteriormente à penicilioterapia. Análises estatísticas foram efetuadas para: correlação entre eventos, utilizando a prova exata de Fisher com valores de p que se referiram a estimativas bicaudais; comparação entre as médias, utilizando a prova de Mann-Whitney. Para todos os testes foi admitido nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Reação de Jarish-Herxheimer ocorreu em 6 doentes (em três, no segundo dia do tratamento); em dois casos de paralisia geral progressiva (PGP), em dois de tabes dorsal, em um de atrofia óptica e em um de NS meningovascular encefálica. Nenhum desses pacientes estava sendo medicado com corticosteróides. Três casos vieram a apresentar sinais de comprometimento do sistema nervoso ao longo da evolução após o tratamento. Não houve correspondência significativa entre emprego de corticosteróides e RJH ($p=0,5799$) e entre ocorrência de RJH e aparecimento de sinais de comprometimento do sistema nervoso depois do tratamento ($p=0,1004$).

O tempo de acompanhamento posterior ao tratamento (Tabela 2) foi variável (média=2,3 anos; mediana=13,5 meses). Melhora com a penicilioterapia foi observada em 36 pacientes; 4 apresentaram piora do quadro clínico posteriormente ao tratamento; em 22 casos não foi constatada alteração. Entre os casos de PGP, grau de melhora importante foi constatada em 7 casos; a idade e a duração dos sintomas destes casos foram comparadas com as dos demais casos de PGP; houve diferença significativa

Acompanhamento	Nº de casos	%
Inferior ao 6º mês	22	35,5
Do 6º ao 12º mês	9	14,5
Do 13º ao 24º mês	10	16,1
Do 25º ao 36º mês	4	6,4
Superior a 3 anos	17	27,4

Tabela 2 — Tempo de acompanhamento.

entre os dois grupos quanto à duração dos sintomas ($p < 0,05$) e não, quanto à idade ($p > 0,05$). A duração dos sintomas nos 7 casos situava-se entre 3 e 12 meses (média=7,1; mediana=6) e nos demais casos de PGP, entre 6 meses e 10 anos (média=28,1 meses; mediana=19,5 meses). Crises dolorosas da tabes dorsal ocorriam em 10 casos; em 9 elas não melhoraram com a penicilinoterapia; carbamazepina foi utilizada em três casos, não produzindo resultados satisfatórios. Os casos de atrofia óptica não melhoraram, permanecendo estáveis depois do tratamento; dois deles apresentavam amaurose antes da penicilinoterapia. Dos casos de NS meningovascular encefálica, 6 melhoraram com o tratamento, 4 mantiveram-se inalterados e um piorou; entre os casos que permaneceram inalterados, um apresentava pupilotonia, outro apresentava paralisia de nervo oculomotor e dois foram acompanhados por período de tempo muito curto depois do tratamento. Não houve regressão das anormalidades pupilares que estavam presentes antes do tratamento em 21 casos.

Sinais de comprometimento do sistema nervoso que se manifestaram depois do tratamento foram observados em 13 doentes; destes, 11 tinham diagnóstico de PGP e houve correlação significativa entre o diagnóstico de PGP e o aparecimento de novos sinais neurológicos ($p=0,0001$). A duração dos sintomas antes do tratamento nesses 13 doentes situou-se entre 6 meses e 10 anos (média=2,2 anos; mediana=8 meses); o tempo de acompanhamento variou de 18 meses a 13 anos (média=5,6 anos; mediana=5 anos). Nos demais casos a duração dos sintomas antes do tratamento variou de três dias a 21 anos (média=2,7 anos; mediana=12 meses); o tempo de acompanhamento desses 49 casos variou de alguns dias a 10 anos (média=19,5 meses; mediana=6 meses). A análise estatística destes dados revelou que não houve diferença significativa entre esses dois grupos quanto à duração dos sintomas ($p > 0,05$) e que houve diferença significativa quanto ao tempo de acompanhamento depois do tratamento ($p < 0,001$). Os sinais que surgiram após tratamento foram: agitação psíquica, em 4 casos; discinesias em 4; abolição de reflexos profundos em três; acentuação do déficit intelectual em dois; crise convulsiva em um; disartria em um; anisocoria em um. Os doentes com PGP apresentaram sinais extrapiramidais com doses relativamente baixas de neurolépticos; de 4 casos que apresentaram discinesias, três estavam sendo medicados com neurolépticos e o quarto, provavelmente havia recebido esse tipo de tratamento.

COMENTÁRIOS

Estudos sobre a evolução da NS tratada com penicilina IV em altas doses têm sido infreqüentemente registrados e têm-se referido a pequeno número de pacientes^{29,30}. Entre as causas que dificultam a realização de tais estudos devem ser destacadas a incidência relativamente baixa de NS e o prolongado período de acompanhamento necessário para avaliação dos resultados. A incidência da NS reduziu-se muito após a introdução da penicilinoterapia, fato também constatado em nosso meio^{32a,52}. É provável que a incidência da NS seja mais elevada em nosso país que naqueles desenvolvidos, pois a sífilis é mais freqüente onde os serviços de saúde são menos eficientes³⁵. Reação do VDRL positiva foi relatada em 24 (0,26%) de 9200 exames do LCR realizados no Hospital Johns Hopkins⁹ de 1977 a 1980 enquanto no HC FMUSP, em 299 (0,60%) dentre 49113 exames do LCR³ realizados de janeiro de 1974 a dezembro de 1985. A penicilinoterapia IV na NS começou a ser utilizada na CNHCFMUSP em 1970, muito antes que a maioria dos autores passasse a recomendá-la. A conjugação desses fatores permitiu estudar número considerável de doentes tratados com altas doses de penicilina IV. Entretanto, o acompanhamento foi irregular. Esta é, provavelmente, a principal razão da virtual inexistência de publicações atuais a respeito dos resultados do tratamento da NS. Em nosso meio, acrescentam-se outros fatores que dificultam ainda mais a análise da evolução após tratamento. Geralmente, a NS manifesta-se em pessoas de baixa condição sócio-econômica, pois resulta da ausência de assistência médica adequada nas fases iniciais da sífilis, como acontece com a maior parte dos pacientes atendidos pela CNHCFMUSP. Esses fatores, aliados às

alterações intelectuais que muitas vezes ocorrem na NS, dificultaram sobremaneira a realização deste estudo. Apesar desses obstáculos, houve condições de acompanhar número apreciável de doentes e de constatar alguns dados atinentes à evolução da NS submetida à penicilinoterapia IV que não têm sido referidos na literatura especializada.

Reação de Jarish-Herxheimer ocorreu em 6 pacientes. A caracterização clínica da reação e sua distinção de outros efeitos adversos do emprego da penicilina foram estabelecidas baseando-se na presença de febre, na ausência de manifestação cutânea de tipo alérgico e no desaparecimento rápido dos sintomas sem que o antibiótico tivesse sido suspenso. Apesar de Hahn²¹ referir que a incidência da reação é diretamente proporcional à elevação do número de células do LCR, nestes 6 casos o número de células do LCR antes do tratamento situou-se entre 1,0 e 160 (média = 44,7; mediana = 17). Estes valores encontram-se bem próximos dos encontrados para o total da casuística, não se constatando a associação referida entre intensidade da pleocitose e ocorrência da reação. A frequência da RJH na NS constatada neste estudo (9,7%) foi similar à referida por Koteff & col.²⁴ que a observaram em 13 (11,7%) de 111 casos. Nenhum dos casos havia sido medicado com corticosteróides e, paralelamente, não ocorreu RJH em 9 casos que receberam corticosteróides concomitantemente à penicilinoterapia. A análise desses dados revelou que não houve correlação significativa entre o emprego de corticosteróides e a ocorrência de RJH. Em três dos 6 casos que apresentaram RJH ocorreu aparecimento de sinais de comprometimento do sistema nervoso depois do tratamento; não houve correlação significativa entre os dois eventos. A ocorrência da RJH não se correlacionou a qualquer forma clínica particular da NS ou com a intensidade da pleocitose.

Não foi possível concluir se o emprego da associação de corticóides à penicilinoterapia é benéfico na NS. Entretanto, até melhor apreciação da questão, é prudente utilizá-la nos casos em que existam distúrbios visuais, auditivos ou sífilis cardiovascular associada, como preconizado por alguns autores^{27,43,48}.

Avaliar clinicamente resultados do tratamento na NS é tarefa complexa^{10, 11,42,49}. Muitas lesões anteriores ao tratamento podem ser irreversíveis e a melhor resposta terapêutica em algumas condições é a estabilização do quadro clínico. Quando há melhora clínica, a avaliação do grau ou da intensidade é bastante difícil em doença com formas e manifestações clínicas tão diferentes. Neste estudo, a avaliação da evolução clínica após tratamento baseou-se no aparecimento de sinais indicativos de comprometimento do sistema nervoso posterior à penicilinoterapia e na evolução global do quadro clínico.

Aparecimento de sinais neurológicos após o tratamento ocorreu em 13 pacientes (21,0%). Destes, 11 tinham diagnóstico de PGP, um apresentava NS meningovascular encefálica e outro, tabes dorsal. É significativa a correlação entre diagnóstico de PGP e o aparecimento dos novos sinais. Em relação ao restante da casuística, para esses 13 casos não houve diferença significativa quanto à duração dos sintomas, enquanto foi significativamente maior o tempo de acompanhamento. Dois casos foram medicados durante 15 dias, um durante 24 e os demais durante 20 dias. Wilner & Brody⁴⁹ observaram aparecimento de novos sinais neurológicos em 39% dos casos de PGP após tratamento com penicilina IM associada ou não à malarioterapia. O aparecimento de novos sinais neurológicos em quase 50% dos casos de PGP da presente casuística é dado ainda mais marcante quando se tem em mente a precariedade do acompanhamento após tratamento. Os sinais novos mais frequentemente constatados foram agitação psíquica e discinesias peri-orais, e manifestaram-se em pacientes com PGP. Ambos podem ter sido independentes de piora real da doença. A agitação psíquica poderia refletir maior suscetibilidade dos pacientes a modificações ambientais enquanto as discinesias poderiam ser secundárias ao emprego de neurolépticos. De fato, os pacientes com PGP apresentaram sinais extrapi-

ramidais com doses relativamente baixas de neurolépticos. Não foi possível excluir que, em alguns casos, o aparecimento desses sinais refletisse progressão da NS.

Outros sinais constatados após tratamento foram crise convulsiva, anisocoria, abolição de reflexos profundos, disartria e acentuação do déficit intelectual. Crises convulsivas foram a anormalidade mais freqüentemente encontrada por Wilner & Brody⁴⁹, que a constataram em 14% dos casos de PGP depois do tratamento; a ocorrência de crise convulsiva em casos de PGP, como constatado em um dos casos da presente casuística, provavelmente é secundária a lesões cerebrais prévias ao tratamento⁴⁹. Anisocoria surgiu em um caso de PGP e abolição de reflexos profundos, em um caso de PGP, um de tabes dorsal e um de NS meningovascular. Orbán³⁴ ao relatar o acompanhamento de 200 casos de tabes dorsal referiu que anormalidades pupilares e abolição dos reflexos profundos podem ocorrer depois de tratamento, na ausência de sinais laboratoriais de atividade da doença. Na presente casuística, a abolição dos reflexos acompanhou-se de outros sinais indicativos de progressão da NS em um caso. Acentuação do déficit intelectual surgiu em dois casos. Episódios transitórios e repetidos de distúrbios compatíveis a insuficiência circulatória em território vértebro-basilar, que culminaram por produzir disartria de tipo cerebelar, surgiram em um caso; esses episódios ocorreram 8 anos após tratamento de PGP, que havia obtido amplo sucesso; o paciente, de 40 anos de idade, foi submetido a avaliações clínica e laboratorial que não demonstraram atividade da NS ou concomitância de outras afecções e o estudo angiográfico cerebral não revelou anormalidades. A ocorrência de acidentes vasculares cerebrais entre casos de PGP após tratamento pode ser secundária a lesões vasculares cerebrais irreversíveis presentes antes do tratamento⁴⁹. Sinais neurológicos podem aparecer após a penicilinoterapia intravenosa em altas doses, portanto. Estes sinais ocorreram predominantemente em casos de PGP. Na maioria das vezes, refletiram a presença de seqüelas e de alterações cicatriciais da NS. Entretanto, em alguns casos indicaram progressão da doença.

Evolução global do quadro clínico foi compreendida nas possibilidades de melhora, piora ou ausência de alteração. A regressão de alguns sintomas ou sinais foi considerada suficiente para enquadrar o caso como tendo obtido melhora com o tratamento, mesmo quando ocorreu aparecimento de sinais novos de comprometimento do sistema nervoso. Em tais eventualidades, a repercussão geral do tratamento sobre o quadro clínico foi considerada predominante. Melhora do quadro clínico foi constatada em 36 casos (58,1%). Em 22 casos (35,5%) não houve alteração após o tratamento; este resultado decorre em grande parte da ausência de tempo adequado de acompanhamento que em mais da metade destes casos foi inferior a um mês. Quatro casos (6,4%) apresentaram piora depois do tratamento. Martin Moro & col.²⁹ constataram melhora em cerca de 45% de 15 casos de NS submetidos à penicilinoterapia IV em altas doses e referem que os resultados clínicos obtidos não foram superiores aos da penicilinoterapia IM. Os resultados do tratamento verificados no presente estudo variaram muito em função da forma clínica considerada. A avaliação da evolução dos casos de PGP mostra que em 17 casos houve melhora, três casos não apresentaram alterações e três casos pioraram após o tratamento. A frequência de casos de PGP que melhoraram foi a mais elevada de todas as formas clínicas (73,9%). Koteen & col.²⁴ observaram que entre 11 casos de PGP, tratados com penicilina por via IM em doses totais de 2 a 4 milhões de UI, 6 casos apresentaram melhora que permitiu voltarem a trabalhar. Rose & Solomon⁴² verificaram melhora em 8 dentre 12 casos de PGP tratados com 3 milhões de UI de penicilina por via IM. Callaway & col.² observaram melhora em 40 (72,7%) de 55 casos de PGP tratados com doses de 4 a 6 milhões de UI de penicilina por via IM; 31 melhoraram muito com o tratamento. Schmidt & Gonyea⁴³ recomendam o emprego de penicilina procaína na dose total de 20 milhões de UI e relatam que 48% dos casos de PGP obtêm cura dos sintomas e que mais 27% melhoram ou têm o quadro clínico estabilizado. Martin

Moro & col.²⁹ referem que apenas um de 4 casos de PGP obteve melhora após penicilinoterapia IV em altas doses. Michel & col.³⁰ observaram melhora em 4 de 5 casos de PGP e estabilização do quadro clínico em um caso, após penicilinoterapia IV em altas doses; três dos casos que melhoraram não tiveram condições de retornar à atividade profissional prévia; estes autores realizaram testes psicométricos para acompanhar a evolução dos casos e observaram melhora de desempenho em 4 dos 5 casos. Os casos de PGP deste estudo não foram submetidos a testes psicométricos, embora muitos tenham sido submetidos a avaliações neuropsicológicas. Muitos pacientes apresentavam alterações mentais que dificultavam ou impediam o contacto verbal, antes do tratamento. Entretanto, a falta de testes quantitativos dificultou a avaliação da evolução. Sete pacientes apresentaram melhora importante dos distúrbios mentais: três voltaram ao mesmo nível profissional anterior e dois passaram a trabalhar em nível profissional inferior ao pré-mórbido; não havia informações sobre a atividade dos dois outros pacientes. Dois pacientes haviam sido medicados durante 15 dias. A duração dos sintomas destes 7 casos era menor que nos demais casos de PGP e a diferença mostrou-se significativa. Boudin¹ afirma que os resultados dependem da precocidade do diagnóstico. Os diferentes resultados referidos na literatura poderiam depender, em parte, deste fator. Quando se analisam os casos de determinadas séries^{29,30} verifica-se que maus resultados obtidos puderam depender da maior duração dos sintomas antes do tratamento. Este fator não é, seguramente, o único que interfere nos resultados pois em dois dos três casos de PGP desta casuística que pioraram após tratamento, a duração dos sintomas era inferior a um ano.

Tabes dorsal era, nesta casuística, a forma clínica de NS em 8 casos; três casos apresentavam tabes dorsal associada à meningiomielite sífilítica: 7 casos apresentaram melhora depois do tratamento, enquanto 4 mantiveram-se inalterados. Vale repetir que a melhora aqui referida significa regressão de alguns sintomas ou sinais, mesmo quando parcial. Em nenhum caso de tabes dorsal ou de outras formas clínicas houve desaparecimento ou melhora da pupila de Argyll Robertson após tratamento. Embora raro, há referência de retorno à normalidade de pupilas de Argyll Robertson depois de tratamento com penicilina por via IM em altas doses²⁵. Muitas alterações neurológicas da tabes dorsal são irreversíveis^{15,22,28,34}. Mapelli²⁸ analisou a evolução de 14 tabéticos após tratamento com uma ou mais séries de penicilina IM na dose total de 30 milhões de UI por série; 8 não apresentaram alteração após tratamento e 6 manifestaram melhora de um ou mais sintomas e sinais. Outros autores referem resultados semelhantes utilizando penicilina por via IM^{2,42,43}. Martin Moro & col.²⁹ submeteram 8 tabéticos a penicilinoterapia IV em altas doses e observaram melhora parcial em três casos e completa em um. Do mesmo modo que na PGP, também na tabes dorsal e demais formas de NS, a precocidade do diagnóstico é essencial para obtenção de bom resultado terapêutico. Fournier¹⁸, em 1885, já destacava a necessidade de diagnosticar a tabes dorsal antes do aparecimento da ataxia, para que o tratamento pudesse ser eficaz. As crises dolorosas da tabes dorsal são particularmente resistentes ao tratamento específico^{15,28,34}. Neste estudo, crises dolorosas continuaram a ocorrer depois do tratamento em 9 de 10 casos. Ekbohm¹⁵ obteve excelente resultado em todos os pacientes ao tratar as crises dolorosas de 7 tabéticos com carbamazepina. Hooshmand²² verificou que o tratamento com doses mais altas de penicilina foi capaz de eliminar crises dolorosas de 6 pacientes com tabes dorsal que não haviam melhorado com doses mais baixas de penicilina; empregou dose total de 20 milhões de unidades por via IM. Gimenez-Roldán & Martin¹⁹ constataram que a penicilinoterapia IV em altas doses foi incapaz de alterar as crises dolorosas de 4 de 6 casos de tabes dorsal; esses casos melhoraram muito com carbamazepina. Três pacientes desta casuística foram medicados com carbamazepina e não obtiveram alívio das dores. Dois dos três casos de taboparalísia deste estudo não apresentaram alteração do quadro clínico depois do tratamento. O tempo de acompanhamento destes casos foi muito reduzido, dificultando a apreciação do resultado.

Atrofia óptica isolada ocorreu em 6 casos deste estudo e não houve alteração do quadro clínico após tratamento; dois casos apresentavam amaurose antes do tratamento. Rose & Solomon⁴² trataram 5 casos de atrofia óptica com dose total de 3 milhões de UI de penicilina por via IM e verificaram estabilização da doença em três casos, melhora em um e deterioração progressiva no outro. Segal & col.⁴⁴ observaram progressão do déficit visual em 16 de 37 pacientes com atrofia óptica, depois de tratamento com doses totais de penicilina IM de 6 a 32 milhões de UI. Estes autores destacaram que melhora do déficit visual é incomum na atrofia óptica e que a estabilização do quadro clínico deve ser considerada indicativa de bom resultado terapêutico. Referiram ainda que o resultado depende da fase de evolução da doença em que o tratamento é efetuado. Quatro dos 6 casos de atrofia óptica do presente estudo haviam sido submetidos a tratamento anterior da NS com penicilina IM e 5 deles não apresentavam sinais de atividade da doença ao exame do LCR. Na apreciação do bom resultado observado nestes casos de atrofia óptica deve-se levar em conta a fase de evolução em que se encontravam, portanto.

Seis casos (54,5%) de NS meningovascular encefálica deste estudo melhoraram após o tratamento, 4 não manifestaram alteração e um caso apresentou piora; dois casos que não se alteraram após tratamento foram acompanhados durante muito pouco tempo, um apresentava pupilotonia e outro, paralisia do nervo oculomotor. Fletcher & Scharpe¹⁶ não observaram melhora em dois casos de NS com pupilotonia submetidos à penicilioterapia IM. Em nenhum dos 21 casos deste estudo que apresentavam anormalidades pupilares antes do tratamento houve modificação dessas anormalidades após tratamento. Três casos (37,5%) de NS meningovascular medular desta série não melhoraram após tratamento; os sintomas de lesão medular ocorriam há 5 anos e há 10 anos em dois destes casos. Paralelamente, dos 5 casos que melhoraram depois do tratamento, apenas um apresentava sintomas há mais de um ano.

Piora do quadro clínico após penicilioterapia IV ocorreu em 4 casos desta série. Não havia diferenças entre esses casos e os demais quanto à idade, duração dos sintomas, doses e duração da penicilioterapia. Três casos apresentavam PGP. No primeiro dos 4 casos de piora houve evolução de NS meningovascular encefálica para taboparalisia, apesar de repetidas séries de penicilioterapia IV; o teor de globulinas gama do LCR no quarto ano depois do tratamento foi o mais elevado de toda casuística; após tratamento com cloranfenicol, constatou-se redução mais rápida dos teores de globulinas gama do LCR; posteriormente, ocorreu deterioração clínica atribuída ao desenvolvimento de hidrocefalia a pressão normal e que melhorou com derivação ventrículo-jugular. Este caso foi motivo de publicação³³. Dois aspectos da evolução deste caso merecem destaque: a presença de deterioração do quadro clínico concomitante à persistência de teores elevados de globulinas gama do LCR; o bom resultado aparentemente obtido com cloranfenicol. Este antibiótico pode ser empregado na NS em casos de alergia à penicilina⁴¹; como franqueia bem a barreira hêmato-encefálica e atua inibindo a síntese proteica³⁶, sua eficácia, neste caso, poderia ter resultado da conjugação destes fatores. No segundo caso, houve piora da agitação imediatamente após tratamento; o tempo de acompanhamento foi muito limitado para permitir conclusões. No terceiro caso ocorreu melhora inicial do quadro clínico e posterior deterioração; o acompanhamento laboratorial foi precário não tendo sido constatadas anormalidades persistentes ao exame do LCR. No quarto caso, após melhora inicial, houve piora da disartria e aparecimento de crises dolorosas em membros inferiores; ao fim do primeiro ano, reapareceu pleocitose no LCR e o paciente foi submetido a nova série de penicilioterapia com desaparecimento da pleocitose.

Em conclusão, 41,9% dos casos não melhoraram depois do tratamento e três casos apresentaram piora clínica inquestionável, não tendo sido possível demonstrar superioridade dos resultados clínicos da penicilioterapia intravenosa em altas doses sobre aqueles obtidos com penicilioterapia intramuscular relatados na literatura^{2,8,23}.

RESUMO

Sessenta e dois casos de neurosífilis sintomática foram tratados com penicilina G, na dose diária de 20 ou 24 milhões de UI, por via intravenosa, durante 15 a 30 dias. O tempo médio de acompanhamento após o tratamento foi de 30 meses. Aparecimento de novos sinais neurológicos depois do tratamento foi constatado em 13 pacientes. As formas clínicas apresentadas por esses pacientes eram: paralisia geral progressiva (9), taboparalisia (2), tabes dorsal (1) e neurosífilis meningovascular (1). Trinta e seis pacientes (58,1%) apresentaram melhora do quadro clínico, 22 (35,5%) não sofreram alteração e 4 pacientes (6,4%) pioraram clinicamente depois do tratamento. Em dois pacientes houve progressão para outras formas de neurosífilis. Os resultados clínicos da penicilioterapia intravenosa constatados neste estudo não diferiram daqueles obtidos com penicilioterapia intramuscular clássica registrados na literatura.

SUMMARY

High-dose intravenous penicillin G in the treatment of neurosyphilis: a study of 62 patients. I. Clinical evaluation.

Sixty-two patients with symptomatic neurosyphilis were treated with 20 or 24 megaunits of intravenous penicillin G daily for 15 to 30 days. The mean follow-up time after the treatment was 30 months. Thirteen patients developed new neurological signs after the treatment. Their diagnosis were: general paresis (9), taboparesis (2), tabes dorsalis (1) and meningovascular neurosyphilis (1). After the treatment, thirty-six patients (58.1%) improved, 22 patients (35.5%) were unchanged and 4 patients (6.4%) deteriorated on clinical grounds. In two patients there was a progression to other forms of neurosyphilis. The results of the treatment of these patients with high doses of intravenous penicillin G were not different from the results verified with classical intramuscular penicillin that were reported in the literature, from the clinical standpoint.

REFERENCIAS

1. BOUDIN, G. — Paralyse générale. Rev. prat. (Paris) 16:3099, 1966.
2. CALLAWAY, J.L.; FLOWER JR., A.H.; HIRSCHMANN, V.R. & OLANSKY, S. — A four-year study of penicillin treatment of syphilis of the central nervous system. Sth. med. J. 43:412, 1950.
3. CHADI, C. & NITRINI, R. — Aspectos clínicos atuais da neurosífilis. In: Congresso Brasileiro de Neurologia, 12. Temas Livres, Belo Horizonte, 1986.
4. COHEN, M.S.; GIBSON, G. & OLARTE, M.R. — Lissauer form of parietic neurosyphilis: forgotten but not gone. Ann. Neurol. 12:219, 1982.
5. COLLART, P.; BOREL, L.J. & DUREL, P. — Significance of spiral organisms found after treatment in late human and experimental syphilis. Brit. J. vener. Dis. 40:81, 1964.
6. COLLART, P. & POITEVIN, M. — Persistence des tréponèmes pâles après traitement au cours de la syphilis expérimentale et humaine. Ann. Med. Int. 126:223, 1975.
7. CUDDY, P.G. — Benzathine penicillin G in the treatment of neurosyphilis. Drug Intell. clin. Pharm. 16:205, 1982.

8. CURTIS, A.C.; KRUSE, W.T. & NORTON, D.H. — Neurosyphilis. III. Evaluation after three years of treatment with penicillin alone and with a combination of penicillin and malaria. *Amer. J. Syph.* 33:527, 1949.
9. DANS, P.E.; CAFFERTY, L.; OTTER, S.E. & JOHNSON, R.J. — Innapropriate use of the cerebrospinal fluid venereal disease research laboratory (VDRL) to exclude neurosyphilis. *Ann. int. Med.* 104:86, 1986.
10. DATTNER, B.; THOMAS, E.W. & WEXLER, G. — The Management of Neurosyphilis. Grune & Stratton, New York, 1944.
11. DATTNER, B.; THOMAS, E.W. & MELLO, L. — Criteria for the management of neurosyphilis. *Amer. J. Med.* 10:463, 1951.
12. DUCAS, J. & ROBSON, H.J. — Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *J. amer. med. Assoc.* 246:2583, 1981.
13. DUNLOP, E.M.C.; AL-EGAILY, S.S. & HOUANG, E.T. — Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. *J. amer. med. Assoc.* 241:2538, 1979.
14. DUNLOP, E.M.C.; AL-EGAILY, S.S. & HOUANG, E.T. — Production of treponemidal concentration of penicillin in cerebrospinal fluid. *Brit. med. J.* 283:646, 1981.
15. EKBOM, K. — Carbamazepine in the treatment of tabetic lightning pains. *Arch. Neurol.* (Chicago) 15:374, 1972.
16. FLETCHER, W.A. & SHARPE, J.A. — Tonic pupils in neurosyphilis. *Neurology* 36:188, 1986.
17. FORD, W.T.; WIGALL, R.H. & STOKES, J.H. — Penicillin therapy of asymptomatic neurosyphilis: the spinal fluid cell count as a guide to therapeutic response and re-treatment. *Arch. int. Med.* 88:235, 1951.
18. FOURNIER, A. — Leçons sur la Période Praeataxique du Tabes d'Origine Syphilitique. Masson, Paris, 1885.
19. GIMENEZ-ROLDAN, S. & MARTIN, M. — Tabetic lightning pains: high-dose intravenous penicillin versus carbamazepine therapy. *Europ. Neurol.* 20:424, 1981.
20. GREENE, B.M.; MILLER, N.R. & BINUM, T.E. — Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. *Arch. int. Med.* 98:1117, 1980.
21. HAHN, R.D. — Some remarks on management of neurosyphilis. *J. chronic Dis.* 13:1, 1961.
22. HOOSHMAND, H. — Tabetic lightning pains. *Arch. Neurol.* (Chicago) 28:70, 1973.
23. HOOSHMAND, H.; ESCOBAR, M.R. & KOPF, S.W. — Neuro-syphilis: a study of 241 patients. *J. amer. med. Assoc.* 219:726, 1972.
24. KOTTEEN, H.; DOTY, E.J.; WEBSTER, B. & McDERMOTT, W. — Penicillin therapy in neurosyphilis. *Amer. J. Syph.* 31:1, 1947.
25. LANIGAN-O'KEEFFEE, F.M. — Return to normal of Argyll Robertson pupils after treatment. *Brit. med. J.* 2:1191, 1977.
26. LÖWHAGEN, G.B.; BRORSON, J.E. & KALJSER, B. — Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilis patients. *Acta derm-venereol.* (Stockholm) 63:53, 1983.
27. LUXON, L.M. — Neurosyphilis. *Internat. J. Derm.* 19:310, 1980.
28. MAPELLI, G. — Must we revise our clinical concepts of tabetic neurosyphilis? *Acta neurol. belg.* 81:12, 1981.
29. MARTIN MORO, M.; BARTOLOME, P.; ANDRES, C.; NUNEZ, A.G.; MATEO, O.; VILLANUEVA, J.A. & GIMENEZ-ROLDAN, S. — Penicilina intravenosa en el tratamiento de la neurosífilis. *Arch. Neurobiol.* (Madrid) 45:29, 1982.
30. MICHEL, D.; BLANC, A.; LAURENT, B.; FOYATIER, N. & PORTFAIX, M. — Etude biologique, psychométrique et tomodensimétrique de la neurosyphilis traitée. *Rev. neurol.* (Paris) 139:737, 1983.
31. MOHR, J.A.; GRIFFITHS, W.; JACKSON, R.; SAADAH, H.; BIRD, P. & RIDDLE, J. — Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *J. amer. med. Assoc.* 236:2208, 1976.
32. NITRINI, R. — (a) Neurosífilis: análise de alguns aspectos clínicos e laboratoriais. Tese, São Paulo, 1981. (b) Neurosífilis: penicilinoterapia intravenosa em altas doses. Tese. São Paulo, 1986.

33. NITRINI, R.; BACHESCHI, L.A.; NOBREGA, J.P.S.; SCAFF, M. & YASUDA, N. — Neurosifilis resistente a altas doses de penicilina: registro de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:55, 1984.
34. ORBAN, T. — Experience with a follow-up examination of 200 tabetic patients. *Acta psychiat. scand.* 32:89, 1957.
35. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE — Treponemal infections: report of a WHO scientific group. World Health Organization, Geneva, 1982.
36. OSELKA, G.W.; LEVI, G.C.; LOPES, H.V.; MENDONÇA, J.S.; BALDY, J.L.S.; TRABULSI, L.R. & AMATO NETO, V. — Antibióticos na Prática Médica. Gremed, São Paulo, 1978.
37. POLNIKORN, N.; WITONPANICH, R.; VORACHIT, M.; VEJAJIVA, S. & VEJAJIVA, A. — Penicillin concentrations in the cerebrospinal fluid after benzathine penicillin and probenecid in the treatment of syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 58:342, 1982.
38. POLNIKORN, N.; WITONPANICH, R.; VORACHIT, M.; VEJAJIVA, S. & VEJAJIVA, A. — Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 56:363, 1980.
39. REIN, M.F. — Treatment of neurosyphilis. *J. amer. med. Assoc.* 246:2613, 1981.
40. RICE, N.S.C.; DUNLOP, E.M.C.; JONES, B.R.; HARE, M.J.; KING, A.J.; RODIN, P.; MUSHIN, A. & WILKINSON, A.E. — Demonstration of treponema-like forms in cases of treated and untreated late syphilis and of treated early syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 46:1, 1970.
41. ROMANOWSKI, B.; STARREVELD, E. & JAREMA, A.J. — Treatment of neurosyphilis with chloramphenicol: a case report. *Brit. J. vener. Dis.* 59:225, 1983.
42. ROSE, A.S. & SOLOMON, H.C. — Penicillin in the treatment of neurosyphilis. *J. amer. med. Assoc.* 133:5, 1947.
43. SCHMIDT, R.P. & GONYEA, E.F. — Neurosyphilis. In: A.B. Baker & R.J. Joynt — *Clinical Neurology*. Harper and Row, Philadelphia, 1980.
44. SEGAL, P.; JANISZEWSKA-GELDNER, B. & LEONOWICZ-MICHNIEWSKA, J. — Results of penicillin therapy in syphilitic primary optic atrophy. *Brit. J. vener. Dis.* 36:257, 1960.
45. SIMON, R.P. — Neurosyphilis. *Arch. Neurol.* (Chicago) 42:606, 1985.
46. STÖCKLI, H.R.; FOLLATH, F.; PROBST, A. & RUFELI, T. — Therapieversager bei Neuroloues (Falbericht) und Penicillinversagen im Liquor cerebrospinalis. *Schweiz. Rdsch. med. Prax.* 74:885, 1985.
47. TRAMONT, E.C. — Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. *J. amer. med. Assoc.* 236:2206, 1976.
48. WEINSTEIN, J.M.; LEXOW, S.S.; HO, P. & SPICKARDS, A. — Acute syphilitic optic neuritis. *Arch. Ophthalm.* 99:1392, 1981.
49. WILNER, E. & BRODY, J.A. — Prognosis of general paresis after treatment. *Lancet* 2:1370, 1968.
50. YOBS, A.R.; CLARK JR., J.W.; MOTHERSHED, S.E.; BULLARD, J.C. & ARTLEY, C.W. — Further observations on the persistence of *Treponema pallidum* after treatment in rabbits and humans. *Brit. J. vener. Dis.* 44:116, 1968.
51. YODER, F.W. — Penicillin treatment of neurosyphilis: are recommended dosages sufficient? *J. amer. med. Assoc.* 232:270, 1975.
52. ZUKERMAN, E.; CARDOSO, W.; DI MIGUELI, H.; REIS FILHO, I.; SCHWARTZMAN, J.S.; BEI, A.; MOREIRA, M.H.; GIORGI, D.R.; ROTBERG, A. & REIS, J.B. — Incidência da neurosifilis e de suas formas clinicas em São Paulo. *Rev. paul. Med.* 70:270, 1967.