

# PENICILINOTERAPIA INTRAVENOSA EM ALTAS DOSES NA NEUROSSÍFILIS

ESTUDO DE 62 CASOS

## II. AVALIAÇÃO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

*RICARDO NITRINI \**

*A. SPINA-FRANÇA \*\**

Técnicas não invasivas de neuroimagem contribuem de modo não específico para o estudo da evolução da neurosífilis (NS)<sup>21,24,26,40</sup>, continuando assim a salientar-se a contribuição do líquido cefalorraqueano (LCR), se associada à avaliação clínica<sup>13,22,25,44,45,52,61</sup>. De fato, a atividade da NS pode ser avaliada mediante exames do LCR realizados antes e, periodicamente, depois do tratamento<sup>17,18,56</sup>. Queda da pleocitose é o primeiro indicio de que o tratamento foi eficaz e, neste caso, não costuma haver mais de 4 leucócitos/mm<sup>3</sup> 6 meses após tratamento; ulterior reaparecimento de pleocitose pode ocorrer, sendo incomum depois de transcorridos dois anos do tratamento<sup>18,54</sup>. É também indicativo de eficácia terapêutica o desaparecimento de plasmócitos no LCR<sup>17</sup>. A hiperproteinorraquia reduz-se mais lentamente; quando os teores iniciais são muito altos, costuma haver diminuição acentuada um ano após tratamento; aumento discreto pode persistir durante anos, sem indicar que o tratamento tenha sido insuficiente<sup>17,18</sup>. Os títulos de reações imunológicas para sífilis no LCR, tais como as de fixação de complemento, tendem a decrescer progressivamente, podendo elas permanecer positivas mesmo 5 ou 6 anos depois de tratamento bem sucedido<sup>15,17,56</sup>. Comparativamente, as reações de fixação de complemento no soro também exibem títulos decrescentes, mas podem também permanecer positivas longo tempo após tratamento. Podem elas negativar-se no soro estando positivas no LCR e vice-versa<sup>14</sup>. O desaparecimento da pleocitose é considerado o critério mais sensível e de interpretação mais simples. Embora raros, há casos de piora clínica da NS na ausência de atividade inflamatória detectável aos exames do LCR<sup>17,27,61</sup>. Na maior parte dos casos de NS há aumento de globulinas gama no LCR, que se reduz progressivamente após o tratamento. A persistência de teores elevados ou o encontro de teores crescentes de globulinas gama, de 6 a 12 meses depois de tratamento, pode indicar que o tratamento tenha sido insuficiente<sup>56</sup>. A maior parte dessas globulinas é representada por imunoglobulinas G (IgG) e elas podem distribuir-se em bandas de migração eletroforética restrita, que caracterizam perfil ou reação oligoclonal<sup>6,48,59</sup>; como o encontro de distribuição oligoclonal não é específico, sua importância prática é pequena para a NS. Na análise da evolução dos teores

---

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

de globulinas gama após tratamento, deve-se ter em conta que pode haver aumento ou persistência de valores elevados em virtude de alterações de permeabilidade da barreira hêmato-encefálica (BHE)<sup>50</sup>. Para comprovar que o aumento de globulinas gama do LCR resulta de imunoprodução local ou imunoliberação, a nível do sistema nervoso central (SNC), são utilizados índices que correlacionam as concentrações de frações proteicas do LCR às do soro<sup>31,57</sup>. O estudo das subpopulações linfocitárias do LCR tem sido importante para caracterizar a atividade de doenças inflamatórias e infecciosas do SNC; embora possa ocorrer redução dos linfócitos T do sangue na sífilis primária<sup>3,27</sup>, esse tipo de estudo ainda não foi aplicado no LCR na NS.

O objetivo deste estudo é relatar a evolução de parâmetros do LCR na NS após penicilioterapia intravenosa em altas doses, em grupo de pacientes cuja evolução clínica já foi relatada<sup>45</sup>.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Sessenta e dois casos de NS sintomática foram tratados com dose diária de 20 ou 24 milhões de UI de penicilina G, por via intravenosa (IV), durante 15 a 30 dias. Nove pacientes haviam sido submetidos a tratamento anterior da NS com penicilina por via intramuscular. Os dados clínicos dos casos foram apresentados anteriormente<sup>(45)</sup>. Esses pacientes foram submetidos em diversas fases da evolução da doença a exames do LCR e, para comparação, do sangue.

Nas amostras de LCR foram realizados: exame citológico, determinação das concentrações de proteínas e de glicose, reações de fixação de complemento para sífilis e para cisticercose, reação de imunofluorescência para sífilis (FTA-Abs) e eletroforese de proteínas em gel de acetato de celulose segundo os padrões técnicos adotados no Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP<sup>(32)</sup>. Em amostras de LCR dos casos 54 a 62 foram realizadas determinações das subpopulações linfocitárias, segundo a técnica de Machado<sup>(36)</sup>. Nas amostras de sangue foram estudadas as reações de fixação de complemento e de imunofluorescência para sífilis (FTA-Abs) e a eletroforese de proteínas.

Para analisar a imunoprodução local de globulinas gama no sistema LCR foram utilizados os índices propostos por Link & Tibbling<sup>(31)</sup> e por Tourtellotte & col.<sup>(57)</sup> com as modificações propostas por Livramento<sup>(22)</sup>; valores acima de 0,96 para o índice de Link & Tibbling e de 6,1mg/dia para o de Tourtellotte & col. foram considerados indicativos da ocorrência do fenômeno de imunoprodução no sistema LCR. Para análise estatística da correlação entre eventos foi utilizada a prova exata de Fisher em valores de *p* que se referiram a estimativas bicaudais; foi admitido o nível de significância de 5%.

#### RESULTADOS

Os resultados constam das tabelas 1, 2 e 3. Nestas, as expressões 'pré-tratamento' e 'pós tratamento' referem-se aos momentos imediatamente anterior e posterior à penicilioterapia IV; os períodos foram mensurados a partir do término do tratamento. Persistência de pleocitose foi constatada no 12º mês após tratamento em dois pacientes (um deles com piora clínica concomitante) e no 17º mês após tratamento em um. Plasmócitos no LCR persistiam em 5 pacientes no segundo ano depois do tratamento. Linfócitos T e B mantiveram-se sempre dentro dos valores percentuais normais em todas as amostras examinadas; redução da subpopulação T-ativa e aumento da subpopulação T-sensibilizada ocorreram em três pacientes antes do tratamento; em dois pacientes ainda foram constatadas ao fim do primeiro ano depois do tratamento.

Glicorraquia inferior à normalidade (50-80mg/dl) ocorreu antes do tratamento em 7 pacientes e imediatamente após em três, sendo o mais baixo valor observado 38mg/dl; nos demais períodos de observação a glicorraquia estava dentro dos limites normais. Elevação do teor de globulinas gama imediatamente após a penicilino-terapia foi observada em 15 pacientes (Tabela 4); deles, 12 apresentavam paralisia geral progressiva ou taboparalisia e a associação desses eventos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0004$ ). A reação de Weinberg no LCR foi reagente em dois casos; em ambos, os títulos eram inferiores aos da reação de Wassermann e negativaram-se em exames subsequentes. A reação de imunofluorescência para sífilis (FTA-Abs) foi realizada no LCR de 44 pacientes e no soro de 31; a reação tornou-se não reagente no LCR durante a evolução em três pacientes; em um paciente, a reação somente foi realizada no 12º ano depois do tratamento e mostrou-se não reagente; dois resultados falso-negativos ocorreram no soro.

Exame	Época	Casos n	Casos com aumento n	%	Valores m-M	Média	Mediana
<i>Citologia</i>							
	Pré	62	41	66,1	0-680	51,6	16,5
	Pós	61	19	31,1	0- 22	4,7	2,0
	3- 6 m	27	4	14,8	0- 20	2,4	1,0
	10-12m	16	2	12,5	0- 30	2,8	1,0
	13-18m	10	1	10,0	0- 9,0	1,8	1,0
	19-24m	10	0	0,0	0- 9,0	0,9	1,0
	3º a	9	0	0,0	0- 2,0	0,7	0,6
	4º a	8	0	0,0	0- 3,0	1,5	1,5
<i>Proteínas</i>							
	Pré	62	53	85,5	17-265	69,7	57
	Pós	61	49	80,3	18-168	48,2	43
	3- 6 m	29	16	55,1	14- 95	40,0	34
	10-12m	16	9	56,2	12- 61	35,9	37
	13-18m	10	6	60,0	18- 50	33,4	33
	19-24m	10	6	60,0	20- 78	39,7	34
	3º a	9	6	66,7	22- 74	36,9	31
	4º a	8	3	37,5	19- 69	34,2	28
<i>Globulinas gama</i>							
	Pré	61	58	95,1	13,0-62,0	28,6	27,0
	Pós	50	43	86,0	8,1-58,4	26,0	21,7
	3- 6 m	26	22	84,6	9,3-35,8	22,0	19,3
	10-12m	14	10	71,4	9,5-40,7	21,8	19,4
	13-18m	10	8	80,0	8,2-31,4	21,4	21,1
	19-24m	9	7	77,7	12,1-24,3	17,7	18,6
	3º a	6	5	83,0	9,6-19,1	15,9	17,8
	4º a	6	3	50,0	9,7-28,0	17,8	17,4

Tabela 1 — Líquido cefalorraqueano. Evolução de citologia (leucócitos/mm<sup>3</sup>), proteínas (mg/dl) e globulinas gama (%) em relação ao período de tratamento: pré, antes da penicilino-terapia; pós, em seguida à penicilino-terapia e, posteriormente (m, meses; a, ano). M, máximo; m, mínimo; n, número de casos.

Material	Época	Casos n	Casos com reação positiva		Títulos m - M	Média	Mediana
			n	%			
<i>LCR</i>							
	Pré	59	57	96,6	0- 512	13,5	6
	Pós	56	51	91,1	0- 512	10,0	6
	3- 6 m	27	26	96,3	0- 64	9,6	6
	10-12m	16	14	87,5	0- 32	9,4	5
	13 -18m	10	9	90,0	0- 16	5,6	6
	19-24m	10	9	90,0	0- 8	3,2	4
	3º a	9	7	77,7	0- 4	1,8	1
	4º a	8	4	50,0	0- 8	1,4	0,5
<i>Soro</i>							
	Pré	56	53	94,6	0-2048	19,9	16
	2º a	11	10	90,0	0- 64	10,6	8
	3- 5 a	12	10	83,3	0- 16	4,5	2
	6-10a	5	3	60,3	0- 8	2,6	1

Tabela 2 — Líquido cefalorraqueano (LCR) e soro. Evolução dos títulos (em unidades Kolmer) da reação de fixação do complemento de Wassermann. Legenda: vide tabela 1.

Índice	Época	Casos n	Casos com aumento		Valores m - M	Média	Mediana
			n	%			
<i>Link &amp; Tibbling</i>							
	Pré	29	22	75,9	0,4 - 3,9	1,5	1,4
	2º a	9	7	77,8	0,2 - 2,3	1,1	1,1
	Após 2a	8	2	25,0	0,3 - 1,0	0,7	0,8
<i>Tourtelotte &amp; col.</i>							
	Pré	29	25	86,2	- 6,1; 459,0	71,1	43,9
	2º a	9	8	88,9	-21,6; 51,7	15,7	14,2
	Após 2a	8	4	50,0	-16,8; 27,3	7,3	6,7

Tabela 3 — Evolução dos valores de índices de imunoprodução local no sistema LCR. Legenda: vide tabela 1.

Formas clínicas	Casos n	Casos com elevação	
		n	%
Paralisia geral progressiva e taboparalisia	20	12	60,0
Outras formas clínicas	29	3	10,3

Tabela 4 — Elevação do teor de globulinas gama no LCR imediatamente após o tratamento, de acordo com as formas clínicas.

## COMENTARIOS

*Citologia do LCR* — Antes do tratamento, 41 (66,1%) dos 62 casos apresentavam pleocitose. Imediatamente após o término da penicilinoterapia, o número de casos com pleocitose havia caído para 19 (31,1%) e o valor máximo de leucócitos na contagem global reduzira-se de 680 para 22 por mm<sup>3</sup>. Em 4 casos houve persistência de pleocitose no sexto mês depois do tratamento. De acordo com os critérios de Dattner & col.<sup>18</sup>, estes casos poderiam ser considerados sugestivos de falha terapêutica. De acordo com estes mesmos critérios, que só consideram justificado o tratamento da NS quando há sinais de atividade ao exame do LCR, teriam ocorrido falhas terapêuticas em 4 (9,8%) de 41 casos. Entretanto, em nenhum desses casos foram constatados sinais clínicos de piora e a pleocitose remitiu espontaneamente. Três pacientes apresentaram persistência de pleocitose 12 meses ou mais depois do tratamento; em dois casos não houve piora clínica concomitante e a pleocitose remitiu espontaneamente; em um ocorreu piora do quadro clínico e o paciente foi tratado novamente. Nenhum paciente apresentou pleocitose depois do 17º mês de acompanhamento. O acompanhamento irregular dos pacientes dificulta a análise dos resultados, principalmente dos observados depois dos primeiros 6 meses. Entretanto, as freqüências de falhas observadas após 6 meses (9,8%) e após 12 meses do tratamento (7,3%) são muito próximas das constatadas por estudos que avaliaram os resultados da penicilinoterapia intramuscular<sup>14,16,43,53</sup>. Como muitos pacientes não se submeteram a exames do LCR durante o acompanhamento, essas freqüências possivelmente são inferiores às reais.

Plasmócitos persistiam em 5 casos, no segundo ano depois do tratamento. Um desses pacientes apresentou piora clínica e laboratorial e outro, persistência de pleocitose. Em dois pacientes houve aparecimento de sinais neurológicos novos depois do tratamento. Em outro paciente, a persistência de plasmócitos no LCR não se acompanhou de outros eventos sugestivos de progressão da doença após o tratamento.

Subpopulações linfocitárias T-ativa reduzida e T-sensibilizada aumentada foram encontradas em três dos 7 casos em que foram avaliadas antes do tratamento. Redução da subpopulação T-ativa do sangue em casos de sífilis recente tem sido referida<sup>29</sup>. Segundo Machado<sup>37,38</sup>, o aumento da subpopulação T-sensibilizada no LCR decorreria da presença de títulos maiores de antígenos no SNC. Na esclerose múltipla, esta alteração indicaria a sensibilização a antígeno ou antígenos que ainda não são conhecidos. Na NS, a sensibilização seria a antígenos treponêmicos, não sendo possível excluir a possibilidade de sensibilização a complexos de hétero e auto-antígenos ou mesmo a auto-antígenos. A persistência de redução da subpopulação T-ativa e de aumento da T-sensibilizada, ao fim do primeiro ano após tratamento, constatada em dois pacientes, é intrigante. Quando se verifica que nestes dois casos ocorreu persistência de pleocitose, reforça-se a hipótese de que houve persistência de estimulação antigênica. Além do interesse específico, deve ser ressaltada a importância do estudo da NS como modelo de doença inflamatória crônica do SNC.

*Proteínas do LCR* — A redução do teor de proteínas totais do LCR ocorreu mais lentamente que a queda da pleocitose. Nas amostras colhidas no período compreendido do terceiro ao sexto mês depois do tratamento, não havia valores superiores a 100mg/dl. Mesmo no quarto ano depois do tratamento, ainda havia casos com hiperproteinorraquia moderada. Este fenômeno resulta, mais provavelmente, de alteração persistente da BHE<sup>47,48,50</sup>. Esses resultados não diferiram dos obtidos com a penicilinoterapia intramuscular<sup>17,18</sup>.

Globulinas gama do LCR reduziram-se lentamente depois do tratamento. Imediatamente após o término de penicilinoterapia, 15 pacientes apresentaram teores de globulina gama superiores aos iniciais; o estudo destes casos revelou que 12 (80,0%) apresentavam PGP ou taboparalisia, numa associação de even-

tos estatisticamente significativa. A maior parte das globulinas gama presente no LCR na NS é representada por anticorpos antitreponêmicos<sup>42,50,59</sup>. É possível que a destruição dos treponemas pela penicilina tenha resultado numa sobrecarga antigênica que determinou o aumento de globulinas gama logo depois do tratamento. Esta hipótese reforça-se pela associação do fenômeno à PGP, que é a forma clínica na qual há maior quantidade de treponemas no SNC<sup>39</sup>. Pedersen & col.<sup>48</sup> constataram que em 4 casos de NS, os valores máximos dos índices de imunoprodução ocorreram imediatamente após tratamento. A persistência de teores elevados de globulinas gama no LCR um ano depois do tratamento ou a constatação de teores maiores que os iniciais, poderia indicar falha terapêutica; em um caso houve concomitância de falha clínica e de teores crescentes e elevados de globulinas gama. Discreta elevação dos teores de globulinas gama pode permanecer durante anos depois do tratamento; após o quarto ano de tratamento, foi constatada em 5 dos 9 casos em que foi pesquisada. A persistência de concentrações anormais de globulinas gama poderia refletir alteração da BHE ou imunoprodução (imunoliberação) local.

Índices de imunoprodução local, como os de Link & Tibbling e Tourtellotte & col. revelaram imunoprodução no sistema LCR antes do tratamento e que persistiu durante o segundo ano depois do tratamento, na maior parte dos casos em que foram determinados. Mesmo depois do segundo ano de tratamento, ainda havia índices aumentados. Pedersen & col.<sup>48</sup> referem que esses índices permaneceram moderadamente elevados em casos de NS acompanhados por 2,5 anos. Esses resultados demonstram que os teores discretos mas persistentemente elevados de globulinas gama refletem, muito provavelmente, imunoprodução local.

*Reações imunológicas* — A reação de Wassermann manteve-se positiva no LCR longo tempo depois do tratamento. Os valores máximos dos títulos começaram a declinar a partir do terceiro ao sexto mês de acompanhamento mas as médias somente reduziram-se no período compreendido entre o 13º e o 18º mês. Após o quarto ano de tratamento, havia 9 (42,9%) amostras com resultado positivo, das 21 pesquisadas. A evolução dos títulos da reação de Wassermann no LCR verificada nesta casuística, do mesmo modo que as evoluções da pleocitose e a da proteinorraquia, não diferiram das evoluções relatadas na literatura referentes à penicilioterapia intramuscular<sup>5,16,52,54</sup>. Não foi possível constatar, portanto, que o emprego da penicilioterapia intravenosa em altas doses tenha produzido regressão mais eficaz e mais rápida das anormalidades do LCR na NS.

Comparativamente, a redução dos títulos da reação de Wassermann ocorreu mais lentamente no soro que no LCR: somente nas amostras colhidas após o segundo ano de acompanhamento, as médias dos títulos começaram a cair. Após o quarto ano de tratamento, havia 6 (66,7%) amostras com resultado positivo, das 9 pesquisadas.

Reações de imunofluorescência (FTA-Abs) tendem a manter-se positivas, apesar do tratamento, especialmente no soro. Tais reações têm, portanto, importância limitada no controle terapêutico. A reação pode torna-se negativa no LCR anos depois do tratamento<sup>40</sup>; nesta casuística, a reação de imunofluorescência no LCR tornou-se negativa depois do tratamento no quarto ano em um caso, no quinto ano em um e no 12º ano em um. Somente em um caso foi realizada apenas no 12º ano, tendo sido negativa. De 13 amostras de LCR colhidas após o quarto ano depois do tratamento, a reação foi positiva em 9 (69,2%). No soro a reação de imunofluorescência em 6 amostras colhidas após o quarto ano depois do tratamento foi positiva em todas; em dois casos foi negativa; em um, foi o resultado falso-negativo, pois os exames subsequentes foram positivos; em outro, a reação tornou-se negativa no quarto ano depois do tratamento, enquanto persistia positiva no LCR. É importante destacar que a realização e interpretação desses testes é relativamente complexa, não sendo desprezível o número de resultados duvidosos<sup>4</sup>.

*Glicose no LCR* — O encontro de concentrações reduzidas de glicose no LCR é incomum na NS<sup>1,44</sup>. Glicorraquia persistentemente reduzida, após tratamento, é dado contrário ao diagnóstico de NS. Encontram-se de acordo os dados deste estudo no que concerne à glicorraquia.

*Causas das falhas terapêuticas* — Falhas terapêuticas após penicilino-terapia IV em altas doses exigem que sejam revistas as principais hipóteses aventadas na literatura. Em primeiro lugar, a hipótese de que as falhas decorram de insuficiente penetração de penicilina no LCR não encontra apoio nos resultados deste estudo. Nele, as concentrações de penicilina no LCR não foram determinadas, mas diversos autores demonstraram que doses similares produzem níveis treponemicidas no LCR<sup>19,41,49</sup>. Entretanto, não é possível excluir que, nos casos em que houve falha terapêutica, a concentração tenha sido mais baixa no SNC. A hipótese de que a insuficiente concentração de penicilina no LCR fosse a causa das falhas observadas com doses menores de penicilina deixa dois eventos insuficientemente esclarecidos. Sabe-se que na sífilis primária e secundária ocorre infecção do SNC em número elevado de pacientes<sup>34,35,44</sup>. Não obstante doses relativamente baixas impedem o desenvolvimento de NS em virtualmente todos os casos. Kampmeier & col.<sup>30</sup> reavaliaram 251 casos de sífilis recente tratados com penicilina entre 1943 e 1950; houve apenas um caso de NS sintomática (0,5%) entre os 193 casos reavaliados entre 1977 e 1980. Simon<sup>54</sup> refere que há relatos de pelo menos 8 casos de NS após tratamento da sífilis recente, embora seja difícil excluir a possibilidade de reinfeção. Bayne & col.<sup>2</sup> observaram a evolução de um doente que apesar de tratamento apresentou meningite aguda sífilítica; entretanto, a análise crítica do caso demonstra que a possibilidade de reinfeção é bastante plausível. Quando esses estudos são comparados com o "Estudo de Oslo sobre a sífilis não tratada"<sup>23</sup>, que constatou 6,5% de NS sintomática, não pode haver dúvidas da eficiência de doses relativamente baixas de penicilina. Outro fato insuficientemente esclarecido é que embora as concentrações de penicilina no LCR obtidas com penicilina intramuscular sejam inferiores às consideradas treponemicidas<sup>41,49</sup>, a maioria dos casos de NS assim tratados melhora. Segundo alguns autores, os níveis de penicilina nos vasos sanguíneos poderiam ser mais importantes que os do LCR<sup>28,60</sup>.

A segunda hipótese que merece ser comentada é a de que as falhas terapêuticas resultem de mecanismos imunopatológicos induzidos pela ação do *Treponema pallidum* mas que persistiram após sua destruição. Essa hipótese é plausível, mas faltam dados que a corroborem e, além disso, há demonstração de persistência de treponema depois de penicilino-terapia. A persistência de treponemas depois de penicilino-terapia foi constatada no parênquima cerebral<sup>20</sup>, no LCR<sup>7,8,11,51,58,62</sup> no humor aquoso<sup>51,55</sup> e em gânglios linfáticos<sup>7,8,62</sup>. É defendido principalmente por Collart & col.<sup>7-12</sup> que, depois da fase primária da sífilis, os treponemas persistiriam nos tecidos em forma quiescente, multiplicando-se muito lentamente. Segundo esses autores, a persistência de reações imunológicas positivas depois do tratamento, que ocorre muito mais frequentemente nas formas tardias que na sífilis primária, dependeria da persistência de treponemas em estado de comensalismo, em equilíbrio com o hospedeiro. Como a penicilina impede a formação da parede celular das bactérias, inibindo a transpeptidação<sup>46</sup>, sua ação é realmente eficaz durante a fase de intensa multiplicação dos treponemas que ocorre na sífilis primária<sup>12</sup>. De acordo com esta hipótese, a duração do tratamento seria o fator mais importante para a erradicação da infecção<sup>9</sup>. As falhas terapêuticas poderiam ocorrer em casos em que o período de multiplicação dos treponemas fosse anormalmente longo. Como não é possível cultivar o *Treponema pallidum* "in vitro" esta hipótese é muito difícil de ser demonstrada.

O paradoxo verificado no tratamento da NS, em que muitos pacientes melhoram com doses relativamente baixas de penicilina enquanto outros pioram após doses muito altas, poderia resultar da interação entre o treponema e o hospedeiro. Esta interação alteraria o metabolismo do treponema e a intensidade desta alteração determinaria as diferentes respostas terapêuticas observadas.

*Comentários finais* — Os resultados deste estudo e a análise da literatura mostram que é muito difícil definir um esquema terapêutico que seja eficaz em todos os casos de NS. Cada caso deve ser analisado individualmente, portanto. O acompanhamento depois do tratamento deve ser rigoroso para surpreender os casos em que vierem a ocorrer falhas terapêuticas. Este estudo não conseguiu demonstrar superioridade da penicilioterapia intravenosa. Entretanto, a comparação foi feita com casos da literatura e não com grupo controle, reduzindo sua precisão. A realização de estudo em que sejam analisados, por exemplo, dois grupos submetidos alternativamente ao esquema intramuscular ou intravenoso faz-se necessária, na tentativa de elucidar a controvérsia.

#### 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 foi de 30 meses. Antes do tratamento, 41 pacientes apresentavam pleocitose ao exame do LCR. Seis meses e doze ou mais meses depois, foi constatada pleocitose em 4 (9,8%) e em 3 pacientes (7,3%), respectivamente. A proteinorraquia e os títulos das reações de Wassermann do soro e do LCR reduziram-se lentamente depois do tratamento. O teor de globulinas gama do LCR e os índices de imunoprodução local do sistema LCR ainda encontravam-se elevados depois do primeiro ano após tratamento. Os resultados da penicilioterapia intravenosa em altas doses constatados neste estudo não diferiram daqueles obtidos com penicilioterapia intramuscular em baixas doses registrados na literatura.

#### SUMMARY

*High-dose intravenous penicillin G in the treatment of neurosyphilis: a study of 62 patients. II. Cerebrospinal fluid 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. Forty-one patients had pleocytosis in the CSF before treatment. Six months and twelve or more months later, abnormal cell count was observed in 4 (9.8%) and in 3 patients (7.3%), respectively. The CSF protein level and the titers of Wassermann reaction in the CSF decreased slowly after treatment. The gammaglobulin concentration of the CSF and the immunoglobulin production inside the blood-brain barrier were still increased beyond the first year after treatment. The results of the treatment of these patients with high doses of intravenous penicillin G were not different from the results verified with lesser doses of intramuscular penicillin that were reported in the literature.



## REFERÊNCIAS

1. ADAMS, R.D. & VICTOR, M. — Principles of Neurology. Mc-Graw-Hill, New York, 1977, pg. 618.
2. BAYNE, L.L.; SCHMIDLEY, J.W. & GOODIN, D.S. — Acute syphilitic meningitis: its occur ence after clinical and serological cure of secondary syphilis with penicillin G. *Arch. Neurol.* 43:137, 1986.
3. BOS, J.L.; HAMERLINCK, F. & CORMANE, R.H. — T lymphoid cells in primary syphilis: quantitative studies. *Brit. J. vener. Dis.* 56:74, 1980.
4. BURNS, R.E. — Spontaneous reversion of FTA-ABS reactions. *J. Amer. med. Assoc.* 231:617, 1975.
5. 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. *S. h. med. J.* 43:412, 1950.
6. CHU, A.B.; SEVER, J.L.; MADDEN, D.L.; LEON, M.; IIVANAINEN, M.; WALLEN, N.; BROOKS, B.R.; LEE, Y.J. & HOUFF, S. — Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. *Ann. Neurol.* 13:434, 1983.
7. 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.
8. COLLART, P. & POITEVIN, M. — Persistance des tréponèmes pâles après traitement au cours de la syphilis expérimentale et humaine. *Ann. Med. Int.* 126:223, 1975.
9. COLLART, P. & POITEVIN, M. — Is penicillin always infallible in syphilis? *J. clin. Neuro-ophthal.* 2:77, 1982.
10. COLLART, P. & POITEVIN, M. — La syphilis. I: Actualités physio-biologiques *Sem. Hôp. Paris* 57:857, 1981.
11. COLLART, P. & POITEVIN, M. — La syphilis: actualités physio-biologiques. II: Processus évolutif de l'infection syphilitique expérimentale et humaine. *Sem. Hôp. Paris* 57:989, 1981.
12. COLLART, P. & POITEVIN, M. — La syphilis: actualités physio-biologiques. IV: Le problème de la penicillinothérapie. *Sem. Hôp. Paris* 57:1161, 1981.
13. CONFERENCE on therapy: treatment of neurosyphilis. *Amer. J. Med.* 9:373, 1950.
14. 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.
15. CURTIS, A.C.; KRUSE, W.T. & NORTON, D.H. — Neurosyphilis: IV. Post-treatment evaluation four to five years following penicillin and penicillin plus malaria. *Amer. J. Syph.* 34:554, 1950.
16. DATTNER, B. — Penicillin failures in neurosyphilis. *Amer. J. Syph.* 33:571, 1949.
17. DATTNER, B.; THOMAS, E.W. & WEXLER, G. — The Management of Neurosyphilis. Grune & Stratton, New York, 1944.
18. DATTNER, B.; THOMAS, E.W. & MELLO, L. de — Criteria for the management of neurosyphilis. *Amer. J. Med.* 10:463, 1951.
19. FAGGI, L.; CITTERIO, A.; FRIGO, G.M.; PERUCCA, E. LECCHINI, S. & GIANETTI, A. — Penicillin CSF levels following intravenous therapy in syphilitic patients. *Ital. J. neurol. Sci.* 4:423, 1983.
20. GAGER, W.E.; ISRAEL, C.W. & SMITH, J.L. — Presence of spirochaetes in paresis despite penicillin therapy. *Brit. J. vener. Dis.* 44:227, 1968.
21. GANTI, S.R.; COHEN, M.; SANE, P. & HILAL, S.K. — Computed tomography of cerebral syphilis. *J. comp. assist. Tomogr.* 5:345, 1981.
22. GILES, A.J.H. — Tabes dorsalis progressing to general paresis after 20 years despite routine penicillin therapy. *Brit. J. vener. Dis.* 56:368, 1980.
23. GJESTLAND, T. — The Oslo study of untreated syphilis. *Acta dermatovenerol. (Stockholm)* 35 (suppl. 34):1, 1955.
24. GODT, P.; STOEPLER, L.; WISCHER, U. & SCHROEDER, H.H. — The value of computed tomography in cerebral syphilis. *Neuroradiology* 18:197, 1979.

25. HAHN, R.D. — Some remarks on management of neurosyphilis. *J. chron. Dis.* 13:1, 1961.
26. HOLLAND, B.A.; FERRET, L.V. & MILLS, C.M. — Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology* 158:439, 1986.
27. HOOSHMAND, H.; ESCOBAR, M.R. & KOPF, S.W. — Neurosyphilis: a study of 241 patients. *J. Amer. med. Assoc.* 219:726, 1972.
28. JAFFE, H.W. & KABINS, S.A. — Examination of cerebrospinal fluid in patients with syphilis. *Rev. infect. Dis.* 4 (suppl.):5842, 1982.
29. JENSEN, J.R. & FROM, E. — Alterations in T-lymphocytes and T-lymphocyte subpopulation in patients with syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 58:18, 1982.
30. KAMPMEIER, R.H.; SWEENEY, A.; QUINN, R.W.; LEFKOWITZ, L.B.; DUPONT, W.D. — A survey of 251 patients with acute syphilis treated in the collaborative study of 1943-1950. *Sex. transm. Dis.* 8:266, 1981.
31. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Scand. J. clin. lab. Invest.* 37:391, 1977.
32. LIVRAMENTO, J.A. — Contribuição de reações de imunofluorescência no líquido cefalorraqueano ao estudo da neurocisticercose. Tese. São Paulo, 1980.
33. LIVRAMENTO, J.A. — Síndrome do líquido cefalorraqueano na neurocisticercose: estudo crítico sobre a evolução da imunidade humoral. Tese. São Paulo, 1986.
34. LÖWHAGEN, G.B.; ANDERSSON, M.; GLOMSTRAND, C. & ROUPE, C. — Central nervous system involvement in early syphilis: I. Intrathecal immunoglobulin production. *Acta dermato-venereol. (Stockholm)* 63:409, 1983.
35. LÖWHAGEN, G.B.; ROSENHALL, U.; ANDERSSON, M.; BLOMSTRAND, C.; LINDHOLM, L. & ROUPE, G. — Central nervous system involvement in early syphilis: II. Correlation between auditory brainstem responses (ABR) and cerebrospinal fluid abnormalities. *Acta dermato-venereol. (Stockholm)* 63:530, 1983.
36. MACHADO, L.R. — Subpopulações linfocitárias do líquido cefalorraqueano. II: Técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:132, 1983.
37. MACHADO, L.R. — Subpopulações linfocitárias do líquido cefalorraqueano. III: Valores normais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:137, 1983.
38. MACHADO, L.R. — Subpopulações linfocitárias do líquido cefalorraqueano normal. I: Principais registros da literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:119, 1983.
39. MERRITT, H.H.; ADAMS, R.D. & SOLOMON, H.C. — Neurosyphilis. Oxford Univ. Press, New York, 1946.
40. MICHEL, D.; BLANC, A.; LAURENT, B.; FOYATIER, N. & PORTFAIX, M. — Étude biologique, psychométrique et tomodensimétrique de la neurosyphilis traitée. *Rev. neurol. (Paris)* 139:737, 1983.
41. 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.
42. MULLER, F. & MOSKOPHIDIS, M. — Estimation of the local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 59:80, 1983.
43. NICHOLS JR., F.T. & HEYMAN, A. — Penicillin therapy in asymptomatic neurosyphilis: a comparison of the effects of amorphous penicillin in oil and wax, and crystalline penicillin G. *Amer. J. Syph.* 33:561, 1949.
44. 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.
45. NITRINI, R. & SPINA-FRANÇA, A. — Penicilinoterapia intravenosa em altas doses na neurosífilis: estudo de 62 casos. I. Avaliação clínica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo). 45:99, 1987.
46. OSELKA, G.; 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.
47. OXELIUS, V.A.; RORSMAN, H.; LAURELL, A.B. — Immunoglobulins of cerebrospinal fluid in syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 45:121, 1969.

48. PEDERSEN N.S.; KAM-HANSEN, S.; LINK, H.; MAVRA, M. — Specificity of immunoglobulins synthesized within the central nervous system in neurosyphilis. *Acta path. microbiol. scand.* 90:97, 1982.
49. 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.
50. PRANGE, H.W.; MOSKOPHIDOS, M.; SCHIPPER, H.I. & MÜLLER, F. — Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to *Treponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *J. Neurol.* 230:241, 1983.
51. 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 treponeme-like forms in cases of treated and untreated late syphilis and of treated early syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 46:1, 1970.
52. ROSE, A.S. & SOLOMON, H.C. — Penicillin in the treatment of neurosyphilis. *J. Amer. med. Assoc.* 133:5, 1947.
53. SHORT, D.H.; KNOX, J.M. & GLICKSMAN, J. — Neurosyphilis, the search for adequate treatment: a review and report of a study using benzathine penicillin. *G. Arch. Derm.* 93:87, 1966.
54. SIMON, R.P. — Neurosyphilis. *Arch. Neurol.* 42:606, 1985.
55. SMITH, J.L. & ISRAEL, C.S. — Recovery of spirochaetis in the monkey by passive transfer from human late sero-negative syphilis. *Brit. J. vener. Dis.* 44:109, 1968.
56. SPINA-FRANÇA, A. — Neurossifilis. In: A. Spina-França & H.M. Canelas (eds.): *Cadernos de Clínica Neurológica*. São Paulo, 1974, v. 1, pg. 94 (publicação interna).
57. TOURTELLOTTE, W.W.; STAUGAITIS, S.M.; WALSH, M.J.; SHAPSHAK, P.; BAUMHEFNER, R.W.; POTVIN, A.R. & SYNDULKO, K. — The basis of intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann. Neurol.* 17:21, 1985.
58. TRAMONT, E.C. — Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. *J. Amer. med. Assoc.* 236:2206, 1976.
59. VARTDAL, F.; VANDIK, B.; MICHAELSEN, T.E.; LOE, K. & NORRBY, E. — Neurosyphilis: intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies to *Treponema pallidum*. *Ann. Neurol.* 11:35, 1982.
60. WILLCOX, R.R. — Traitement de la syphilis. *Bull. Org. mond. Santé* 60:25, 1982.
61. WILNER, E. & BRODY, J.A. — Prognosis of general paresis after treatment. *Lancet* 2:1370, 1968.
62. 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.