

## NEUROCYSTICERCOSE E PRAZIQUANTEL

EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DE 100 PACIENTES

A. SPINA-FRANÇA \* — J. P. S. NÓBREGA \*\* — L. R. MACHADO \*\*  
J. A. LIVRAMENTO \*\*\*

---

**RESUMO** — Avaliação dos resultados de estudo prospectivo da evolução de 100 pacientes com neurocisticercose (NC) aos quais foi administrado praziquantel (PZQ). A evolução foi avaliada por mais de dois anos em 63 casos (máximo 118 meses) e levou em conta os aspectos clínicos, da TC e do LCR. Resultados favoráveis predominaram (72,5%), particularmente entre aqueles pacientes nos quais as manifestações clínicas da NC não eram acompanhadas de hipertensão intracraniana de caráter permanente e progressivo. Os resultados obtidos são favoráveis à indicação do PZQ em pacientes com NC.

**Neurocysticercosis and praziquantel: long-term evolution of 100 patients.**

**SUMMARY** — Evaluation of results observed in a prospective study on the long term follow-up of 100 patients with neurocysticercosis (NC) is reported. Praziquantel (PZQ) was administered to the patients at their admission to the study. Follow-up time was over two years in 63 patients (maximum 118 months). Clinical conditions, TC findings and CSF changes were taken into account for the evaluation. Patients were evaluated periodically during the follow-up. Satisfactory results predominate (72.5%). Satisfactory results maintain a close relationship with clinical forms of the disease: good results predominate among those patients with clinical manifestations of NC which are not marked by intracranial hypertension of progressive character. Results of this long term follow-up evaluation favour the administration of PZQ to patients with NC.

---

Em 1979 foi iniciada a administração de praziquantel (PZQ) a pacientes com neurocisticercose (NC), considerando a ação parasiticida dessa droga sobre cestóides. A administração tem obedecido a esquemas diversos e os resultados têm sido avaliados de formas diferentes, segundo os núcleos assistenciais em que os pacientes foram tratados.

Avaliações periódicas dos resultados observados neste núcleo assistencial foram registradas em duas ocasiões<sup>6,7</sup>, após o registro inicial, em 1980<sup>5</sup>. É propósito desta investigação relatar os resultados observados em uma série de 100 pacientes com NC, admitidos a protocolo prospectivo de acompanhamento clínico, do líquido cefalorraqueano (LCR) e da tomografia craniana computadorizada (TC) e seguidos por períodos de tempo diversos até entre 8 e 10 anos.

---

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN), Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \* Professor Titular; \*\* Assistente Doutor; \*\*\* Docente-Livre. Pesquisa em parte financiada por FINEP (Convênio 4.2.86.0804.00).

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

De julho-1979 a julho-1985 foram admitidos ao protocolo de estudo 100 pacientes com NC. Todos receberam PZQ via oral segundo três esquemas: 20 mg/kg/dia em duas séries de 6 dias consecutivos, com intervalo entre ambas de 30 dias, nos casos de 1 a 10 (grupo A); 30 mg/kg/dia em séries e intervalos semelhantes aos do grupo A, nos casos de 11 a 30 (grupo B); 50 mg/kg/dia durante 21 dias consecutivos, nos casos de 31 a 100 (grupo C). Dos 100 pacientes, 35 pertenciam ao sexo feminino e 65, ao masculino; 12 tinham até 14 anos de idade (mínimo, 4 anos) e 84, 15 anos ou mais (máximo 66). Manifestações da doença encontravam-se presentes há até dois anos em 60 casos e há mais de dois, em 40 (máximo, 30 anos). Hipertensão intracraniana (HIC) ocorria em 70 pacientes (9 do grupo A; 17 do B; 44 do C), epilepsia em 51 e outras apresentações em 7 (vasculares em 4, psíquica em dois, assintomática em um). Antes de receberem PZQ, 96 pacientes foram avaliados quanto à tomografia computadorizada craniana (TC) e 99, quanto ao líquido cefalorraqueano (LCR).

Na TC foram considerados: não ocorrer imagens passíveis de serem interpretadas como cisticercos (I) ou a ocorrência destas, sob forma de vesículas (II), nódulos e realces nodulares tipo inflamatório (III) e calcificações (IV); vigência ou não de dilatação ventricular (D) associada. No LCR foram considerados: o número de células por mm<sup>3</sup>; a participação de células eosinófilas (%) no perfil citomorfológico; a concentração proteica (mg/dl); a participação das globulinas gama (%) no perfil proteico; o título de anticorpos para cisticercos, determinado por reação de fixação do complemento (RFC). Quanto ao LCR foi considerada também a ocorrência de exacerbação da síndrome do LCR na NC (aparecimento ou acentuação de hiperцитose e da participação de células eosinófilas no perfil citomorfológico, por vezes seguida do aumento do teor de globulinas gama e do título da RFC) durante ou imediatamente após o uso de PZQ.

Foi esquematizado avaliar os pacientes após o período de administração do PZQ: do ponto de vista clínico, mensalmente nos 6 primeiros meses, trimestralmente nos 18 meses seguintes e, posteriormente, a cada 6 meses; quanto à TC, semestralmente no primeiro ano e, após, anualmente; para o LCR, trimestralmente no primeiro ano e, após, semestralmente. Intercorrências de ordem diversa impediram que os controles programados nem sempre fossem efetuados nos prazos estabelecidos. Dos 100 pacientes, 37 foram acompanhados por até dois anos e 63 por mais de dois (35 entre 2 e 5 anos, 28 entre 5 e 10 anos). O tempo máximo de acompanhamento foi 118 meses. A evolução foi considerada satisfatória: do ponto de vista clínico, quando a melhoria observada não dependeu da adoção adicional de medidas cirúrgicas (inclusive derivação ventricular) e nem de manutenção de corticoidoterapia continuada; quanto à TC, quando ocorreu evolução de imagens I, II e III para IV e de II para III, aumento de imagens IV, desaparecimento de imagens II e III, desaparecimento de D não dependente de instalação de sistema de derivação ventricular; em relação ao LCR, quando caracterizou-se tendência de remissão de alterações dos exames considerados, particularmente daqueles relacionados a fenômenos neuroimunes tipo fase aguda (células eosinófilas) e de fase crônica que permitiam o diagnóstico de segurança (RFC). Para avaliar a evolução, sempre que possível foram consideradas em conjunto as características do quadro clínico, da TC e do LCR, levando em conta aquelas registradas à admissão dos pacientes ao protocolo (Tabela 1).

## RESULTADOS

Havia elementos suficientes para julgar a evolução dos pacientes do ponto de vista clínico em 91, da TC em 75 e do LCR em 86. A evolução foi favorável em 66 pacientes (72,5%) e desfavorável em 25 (27,5%). Os resultados quanto à evolução constam da tabela 2, considerando os parâmetros de avaliação (clínica, LCR e TC) em função do tempo de acompanhamento dos pacientes.

Não houve diferenças quanto aos resultados que estivessem relacionadas ao tempo de doença. Eventuais diferenças quanto à evolução entre os três grupos de pacientes considerados, em relação à dose de PZQ que receberam, não foram representativas por haver maior concentração de quadros de NC mais graves nos dois primeiros grupos: evolução desfavorável foi verificada em três casos do grupo A, em 6 do grupo B e em 16 do grupo C. A gravidade do quadro também influenciou no tempo de acompanhamento após a administração do PZQ, o que é ilustrado por terem ocorrido mais óbitos entre os casos com evolução desfavorável acompanhados até por dois anos: 8 óbitos entre os 13 pacientes com evolução desfavorável nesse período, enquanto entre aqueles acompanhados por mais tempo e com evolução desfavorável (12 casos) ocorreram três óbitos. Dos 8 óbitos verificados em pacientes acompanhados até por dois anos, 6 ocorreram antes de terem os pacientes completado três meses

de acompanhamento (5 deles com HIC) A evolução guardou relação com a forma clínica, tendo sido favorável em: 22 dos com epilepsia (forma E); 5 com outras formas (o); 11 com surtos de HIC (h) associados a E ou a o (hE, ho; 19 com h; 5 dos com HIC manifesta (H); 4 com HE. A segurança dos resultados favoráveis oferecida pelos parâmetros de avaliação (clínica, TC e LCR) é apresentada na tabela 3.

Casuística								
Clínica (n=100)		TC (n=96)				LCR (n=99)		
	n	A	VN	C	D	Diagn		Ex
						+	-	
Epilepsia (E)	24	1	16	6	11	19	5	9
Outras (o)	6	1	5	0	3	5	1	3
HIC surtos (h)	26	10	4	11	10	23	2	13
HIC perm (H)	16	10	4	1	12	14	2	9
hE, ho	12	3	8	1	6	8	4	5
HE	16	8	6	1	13	15	1	11
Total	100	33	43	20	55	84	15	50

Tabela 1 — Caracteres da casuística analisada. n, número de casos; A, ausência de vesículas; V, vesículas; N, nódulos e realces nodulares; C, calcificações; D, dilatação ventricular; Diagn: LCR apresentando (+) ou não apresentando (-) alterações diagnósticas para NC; Ex, exacerbação de síndrome do LCR na NC relacionada à administração do PZQ.

Evolução								
Forma Clínica		Tempo de acompanhamento						
		n	ñ	≤ 2 anos			> 2 anos	
				D	F	D	F	
		O	I			O	I	
E	24	1	1	0	2	0	0	20
o	6	0	1	0	3	0	0	2
hE ho	12	0	0	1	2	0	0	9
h	26	3	0	1	5	0	3	14
H	16	3	1	2	2	2	3	3
HE	16	2	5	1	1	1	3	3
Total			8	5		3	9	
Total	100	9		13	15		12	51

Tabela 2 — Evolução dos 100 casos de neurocisticercose distribuídos segundo as formas clínicas e o tempo de acompanhamento. n, número de casos; ñ, não acompanhados por tempo suficiente para avaliação; D, desfavorável; O, óbito; I, inalterado ou piorado; F, favorável.

Evolução favorável	Nº casos	%
Clínica + TC + LCR	45	68,2
Clínica + TC *	9	13,6
Clínica + LCR **	12	18,2
Total	66	100

Tabela 3 — Distribuição dos pacientes com evolução favorável considerando a segurança dos resultados oferecida pela associação dos parâmetros de avaliação (clínica, TC e LCR).

\* LCR não avaliado em um caso; \*\* TC não avaliada em 7 casos.

#### COMENTÁRIOS

Os grupos de pacientes com epilepsia (E) e com outras manifestações (o) reúnem a maior proporção de casos de NC em que resultados favoráveis foram observados. Entre os pacientes em que manifestações desses dois tipos se associavam a surtos de HIC (hE,ho) a proporção também é semelhante. Em conjunto, a evolução foi satisfatória em 90,5% dos casos desses três grupos. Essa porcentagem é superponível à registrada por outros pesquisadores em relação a formas parenquimatosas da NC<sup>2,10</sup>. No entanto, o grau de segurança de evolução favorável em nossa casuística é maior, pois os pacientes foram avaliados considerando os aspectos clínicos, do LCR e da TC, bem como foram acompanhados por períodos de tempo superiores a dois anos, em sua maioria (74%). Por outro lado, encontra-se nesses três grupos a maioria dos casos em que vesículas ou nódulos tinham sido evidenciados na TC (67,5%). Se considerarmos apenas este último aspecto, os resultados são superponíveis aos registrados quanto a evolução baseada neste parâmetro em particular, mesmo quando os pacientes foram observados por períodos de tempo bem menores<sup>2</sup>. Acreditamos que um prazo inferior a dois anos de seguimento oferece risco na interpretação dos resultados pois, na evolução natural da doença, episódios de escape do controle medicamentoso de epilepsia, por exemplo, podem distanciar-se um do outro por mais de dois anos<sup>9</sup>. Além disso, o risco de durante o longo acompanhamento acrescentarem-se manifestações de NC de outra natureza, como HIC, tem que ser levado em consideração. Ilustra este último ponto de vista o fato de dilatação ventricular ter sido evidenciada na TC em 48% dos casos com epilepsia e com outras manifestações, assim como em 50% dos casos em que a estas duas manifestações se associavam surtos de HIC. Levando em conta esses fatos é que preferimos acompanhar esses pacientes durante período mais longos de tempo, pelo menos entre 4 e 5 anos.

Por motivos semelhantes, adotamos a mesma conduta quanto aos casos com surtos de HIC (h) entre os quais 40% apresentavam dilatação ventricular evidenciada à TC. A apresentação desses surtos pode configurar, muitas vezes, sintomatologia meningítica. Resulta que são considerados, por muitos, como 'meningite cisticercótica', particularmente quando essas manifestações abrem o cortejo sintomatológico da NC. Em algumas vezes tais quadros apresentam aspecto recidivante e, em outras, o de episódios de descompensação de HIC apenas, como ocorreu na maioria dos pacientes desta casuística. É necessário realçar, no entanto, que o aspecto comum a todos os casos dessa forma clínica é de ordem fisiopatológica: a ocorrência de surtos de HIC, de caráter transitório e sem periodicidade, como observado em poucos dos nossos casos e que, por isso, foram considerados como apresentando evolução desfavorável (17%). Assim, considerar ter havido evolução satisfatória baseando-se na evolução de um surto apenas é precário a nosso ver, da mesma forma que acompanhar os pacientes por tempo inferior a 4-5 anos<sup>10</sup>. Dentre os pacientes da forma h seguidos por mais de dois anos em nossa casuística, configurou-se efetiva evolução favorável em 82% dos casos.

HIC manifesta, persistente, de caráter progressivo (H), a que pode-se associar epilepsia (HE), é apresentação da NC de caráter grave, cuja severidade pode ser avaliada quando a doença segue seu curso natural. Entre eles predomina a evolução desfavorável, com a instalação de danos irreversíveis, frequentemente vindo a falecer. É relatado que, entre pacientes seguidos por até 97 meses, pelo menos 37,5% faleceram apesar da adoção de medidas neurocirúrgicas para aliviar a HIC (derivação ventricular) ou visando à exérese de cisticercos<sup>8</sup>. A interrupção desse curso grave

nessas formas de NC deve ser considerada sinal fidedigno, ao ser avaliada a atuação de dada medida terapêutica. De nossos casos com as formas H e HE, 33% apresentaram evolução favorável e, se considerarmos aqueles seguidos por mais de dois anos, essa percentagem aumenta para 40%. Casos com HIC manifesta e de caráter progressivo costumam ser considerados entre aqueles para os quais não há indicação para tratamento com drogas parasiticidas. Os 6 casos em que houve ganho efetivo por terem apresentado, a longo prazo, evolução favorável trazem restrição importante a essa conduta. Não é possível excluir que o ganho tenha resultado da administração do PZQ.

Em relação aos casos com evolução desfavorável, é necessário considerar outros fatores além dos que dependem das lesões induzidas pela NC. Entre eles, deve ser referida a possibilidade de não ter o PZQ alcançado no sistema nervoso central, níveis parasiticidas em certos casos, eventualidade confirmada anteriormente<sup>4</sup>. Este dado deve ser levado em consideração quando se interpretam resultados de modo global, mesmo aqueles relacionados a outras drogas parasiticidas<sup>1</sup>.

Concluindo, os casos que compõem esta casuística estabelecida de modo prospectivo, criteriosamente acompanhados, oferecem resultados favoráveis ao uso do PZQ na NC. A evolução favorável, nesta série de pacientes, pode ser representada por cifras inferiores às de outras séries. Todavia, dela não foram excluídos casos em que pudesse ser esperada evolução desfavorável a curto prazo. Ainda, a adoção tanto do critério de observar os pacientes de preferência por longo prazo de tempo, como do critério de avaliar seu acompanhamento pela associação dos parâmetros clínico, da TC e do LCR, permite precaver interpretações dos resultados que sejam inadequadas ou insuficientes. Assim, persiste válida a indicação de procurar abreviar, o tempo de ocorrência de fenômenos neuroimunes durante a longa evolução da NC<sup>3</sup> mediante o uso de parasiticidas, como o PZQ<sup>5</sup>.

#### REFERÊNCIAS

1. Sotelo J, Escobedo F, Penagos P — Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis: a controlled trial. *Arch Neurol* 45:532, 1988.
2. Sotelo J, Torres B, Rubio-Donnadieu F, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J — Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: long-term follow-up. *Neurology* 35:752, 1985.
3. Spina-França A, Livramento JA — Cerebrospinal fluid immunobiology in neurocysticercosis. *Eur Rev Med Pharm Sci* 4:385, 1982.
4. Spina-França A, Machado LR, Nobrega JPS, Livramento JA, Dieckmann HW, Groll E, Rezende GL — Praziquantel in the cerebrospinal fluid in neurocysticercosis. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 43:243, 1985.
5. Spina-França A, Nobrega JPS — Neurocisticercose e praziquantel. *Rev Paulista Med* 95:34, 1980.
6. Spina-França A, Nobrega JPS, Livramento JA, Machado LR — Administration of praziquantel in neurocysticercosis. *Tropenmed Parasit* 33:1, 1982.
7. Spina-França A, Nobrega JPS, Livramento JA, Machado LR — Neurocisticercose e praziquantel: avaliação dos resultados em 60 pacientes. *J Bras Med* 45 (supl): 35, 1983.
8. Torrealba G, Del Villar S, Tagli P, Arriagada P, Kase CS — Cysticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 47:784, 1984.
9. Trelles JO, Trelles L — Cysticercosis of the nervous system. In Vinken PJ, Bruyn GK (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 35. North-Holland, Amsterdam, 1978, pg 291.
10. Vasconcelos D, Cruz-Segura H, Mateos-Gómez H, Zenteno Alanis G — Selective indications for the use of praziquantel in the treatment of brain cysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 50:383, 1987.