

TRATAMENTO DA NEUROCYSTICERCOSE COM PRAZIQUANTEL

L. G. VIANNA * — V. MAOEDO ** — P. MELLO * — H. A. O. SOUZA ***
J. M. COSTA ****

RESUMO — 27 pacientes com neurocisticercose foram tratados com praziquantel, utilizado em doses progressivamente crescentes até alcançar 50 mg/kg/dia, por período de 21 dias, associado a dexametasona. Os doentes foram avaliados clínica e laboratorialmente durante o tratamento e, aqueles que completaram um ano de evolução, repetiram os testes imunofluorescência e ELISA neste período. Cefaléia foi o sintoma encontrado mais freqüentemente durante o tratamento, ocorrendo em 37% dos pacientes; 18,5% dos doentes apresentaram hipertensão intracraniana, um deles evoluindo para o óbito; 25,9% dos enfermos tiveram que suspender o praziquantel antes de completar o tratamento, devido ao surgimento de complicações importantes. Nos exames laboratoriais realizados no sétimo dia de tratamento, 33,3% dos pacientes apresentaram anormalidades, sendo leucitose a mais freqüente. No período de um ano, 72,2% dos enfermos tiveram melhora do quadro clínico, enquanto os testes imunológicos tornaram-se não-reagentes no soro em 45,4% dos doentes e no LCR em 42,8%. Entretanto, nem sempre houve coincidência da melhora clínica com a apresentação dos testes imunológicos não-reagentes. No presente trabalho, não é possível afirmar que os testes imunológicos não-reagentes, assim como a melhora clínica dos pacientes, sejam conseqüentes à eficácia do tratamento com o praziquantel. Devido à grande freqüência e gravidade das complicações deste tratamento, os pacientes devem ser avaliados individualmente quanto aos riscos versus os benefícios dele.

Treatment of neurocysticercosis with praziquantel

SUMMARY — Twenty seven patients with neurocysticercosis were treated with praziquantel in progressive doses reaching 50 mg/kg/day associated with dexamethasone for 21 days. The patients were followed during and after treatment and those followed up for one year repeated their immunological tests (indirect immunofluorescence and ELISA) at this time. Headache was the most frequent symptom during the treatment, occurring on 37% of patients. During the treatment 18.5% of patients had intracranial hypertension and one died. One year after treatment 72.2% of patients who finished treatment improved. The immunological tests became negative in 45.4% of patients sera and 42.8% of cerebrospinal fluids. There was no correlation between the clinical evolution and immunological tests. In this study it is not possible to affirm that both negative immunological tests and good clinical evolution were consequents to the efficacy of praziquantel treatment. Due to the great frequency and seriousness of this treatment complications, the patients with neurocysticercosis must be individually evaluated to know the risks and the benefits of the treatment with praziquantel.

Trabalho realizado no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Universidade de Brasília; * PhD, Professor Adjunto da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS), Universidade de Brasília; ** Professor Titular da FCS; *** Médico Residente do Hospital de Base do DF; **** Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Uberlândia. Resumo dos resultados foi publicado anteriormente.

Dra. Lucy Gomes Vianna — Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Clínica Médica, Universidade de Brasília - Campus Universitário, Asa Norte - 70919 Brasília DF - Brasil.

A cisticercose é doença complexa, que envolve intrincada relação hospedeiro-parasito, constituindo problema de saúde pública em vários países em desenvolvimento. Não se dispunha de tratamento quimioterápico eficaz para a cisticercose humana até 1972. Neste ano, foi descoberto que o praziquantel, derivado da classe química das isoquinoleínas heterocíclicas, apresentava atividade anti-helmíntica¹². Foi confirmada a eficácia curativa desse composto contra ampla gama de platelmintos, incluindo-se as classes trematódea e cestóidea. Thomas em 1977²⁰, Chavarria e González em 1978³ e Thomas e col. em 1981²¹ demonstraram, em estudos in vitro assim como em infecções experimentais e naturais, que o praziquantel era eficaz contra cisticercos de numerosas espécies de cestódeos, incluindo infecções por *Cysticercus cellulosae* em porcos. As primeiras publicações sobre o uso do praziquantel em pacientes com neurocisticercose foram feitas, em 1980, por Robles e Chavarria no México¹⁶, Spina-França e Nóbrega no Brasil¹⁸ e Rim e col. na Coreia¹⁵. Desde então vários trabalhos, a maioria relatos de casos isolados ou estudos não-controlados, avaliaram a eficácia dessa medicação em doentes com neurocisticercose 1,2,5,7,11,12,16,18,19.

O presente estudo teve como objetivos investigar os efeitos colaterais do praziquantel durante tratamento de pacientes com neurocisticercose, assim como a tolerabilidade e eficácia desta droga.

MATERIAL E METODOS

Foram tratados com praziquantel 27 pacientes com neurocisticercose, 10 do sexo masculino e 17 do feminino, com média de idade de 25,9 anos (13 a 52 anos). A doença foi confirmada: em 20 pacientes por apresentarem os testes imunofluorescência indireta (RIF) e imuno-enzimático (ELISA) reagentes no líquido cefalorraquiano (LCR); em 7 por mostrarem imagens císticas na tomografia computadorizada de crânio (TC). A RIF foi executada segundo a padronização de Machado e col.¹⁴. A ELISA foi realizada segundo a metodologia de Costa,⁶ empregando-se como antígeno o extrato salino total do cisticercos.

O praziquantel foi utilizado na dose de 16 mg/kg/dia nos três primeiros dias, 32 mg/kg/dia nos três dias subseqüentes e 50 mg/kg/dia a partir do sétimo dia até completarem-se 21 dias de tratamento, dividido em três tomadas diárias¹⁹. Em 6 pacientes com hidrocefalia que haviam implantado válvula de derivação ventrículo-peritoneal, tipo Holter com pressão média, foi empregada a dose de 50 mg/kg/dia desde o primeiro dia de tratamento. Todos os doentes usaram, concomitantemente, dexametasona na dose de 12 mg/dia nos adultos e 0,25 mg/kg/dia nas crianças. O corticóide foi introduzido no dia anterior ao do início do praziquantel. Um doente, examinado na fase preliminar do estudo, desenvolveu crises epiléticas e hipertensão intracraniana uma semana após a suspensão concomitante do praziquantel e da dexametasona. Por este motivo, o corticóide foi mantido nos demais enfermos até 7 dias após a suspensão do praziquantel, sendo nesta última semana utilizado em doses progressivamente decrescentes. Foram tratados adequadamente, antes do início da dexametasona, aqueles pacientes que apresentaram parasitos, excetuada a tênia, no exame de fezes.

Os doentes foram acompanhados laboratorialmente durante o tratamento, realizando nos dias 0, 7º e 15º os seguintes exames: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, proteínas totais e frações, provas de homeostasia (tempo de coagulação, sangramento e contagem de plaquetas), provas de função hepática (transaminases pirúvica e oxalacética, fosfatase alcalina, tempo de protombina), provas de função renal (uréia, creatinina), dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cloro), glicemia, colesterol, exame de urina (elementos anormais e sedimento) e eletrocardiograma. Durante a vigência do tratamento, foram realizados diariamente exames clínicos em todos os pacientes, investigando-se cuidadosamente quanto ao surgimento de qualquer sintoma ou sinal físico. Os testes imunológicos RIF e ELISA foram repetidos, um ano após o tratamento, no soro de 11 pacientes e no LCR de 7.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão listadas as manifestações clínicas surgidas durante o tratamento com praziquantel, associado à dexametasona, nos 27 doentes com neurocisticercose. A cefaléia foi o sintoma mais freqüentemente encontrado, ocorrendo em 10 pacientes (37%); 5 doentes (18,5%) desenvolveram hipertensão intracraniana, sendo que dois deles tinham previamente sido submetidos a derivação ventrículo-peritoneal. Um desses doentes apresentou cefaléia, crises epiléticas e confusão mental no primeiro dia do tratamento, logo após a ingestão da segunda dose da medicação. O praziquantel foi suspenso nesses 5 pacientes. O total de 7 enfermos (25,9%) suspenderam o praziquantel antes de completar o tratamento, devido ao surgimento das seguintes complicações: hipertensão intracraniana (em 5), psicose aguda e urticária (em

Manifestações clínicas	Pacientes	
	nº	%
— cefaléia	10	37,0
— polifagia	8	29,6
— tonturas, insônia, astenia	7	25,9
— epigastralgia, vômitos	6	22,2
— edema de papila	5	18,5
— confusão mental	4	14,8
— convulsões, taquicardia, mialgia, anorexia, aumento de peso	3	11,1
— turvação visual, diarréia, dor abdominal, sensação de frio, descamação da pele, síndrome de Cushing, conjuntivite viral, dispnéia	2	7,4
— diplopia, parestesias, xerostomia, prurido nasal, urticária, acne, soluços, disfagia, pirose, emagrecimento, retenção hídrica, hipertensão arterial, psicose, sonolência, polaciúria, sensação de calor, herpes-zóster	1	3,7

Tabela 1 — Manifestações clínicas surgidas durante o tratamento com praziquantel, associado à dexametasona, em 27 pacientes com neurocisticercose.

1) e aumento das transaminases (em 1). Os exames laboratoriais mostraram-se normais antes do início do tratamento com o praziquantel; 9 pacientes (33,3%) apresentaram anormalidades nos exames realizados no 7º dia de tratamento, que se mantiveram nos exames do 15º dia. Estas alterações foram: leucocitose em 7 doentes (25,9%), aumento das transaminases oxalacética e pirúvica em 1 (3,7%) e aumento da desidrogenase láctica em 1 (3,7%). Somente um dos enfermos que desenvolveu leucocitose apresentou infecção bacteriana associada. O doente que mostrou aumento das transaminases tinha sido alcoólatra até 5 anos antes. Surgiu taquicardia sinusal no eletrocardiograma de 1 paciente (3,7%). Dois enfermos (7,4%) evoluíram para o óbito durante o tratamento, tendo como causa-mortis hipertensão intracraniana e choque séptico, respectivamente. O primeiro paciente mostrou, antes do tratamento, TC com numerosos cistos não alterados por administração do meio de contraste e os testes imunológicos reagentes no LCR. Neste doente, o praziquantel e a dexametasona foram suspensos no 10º dia de tratamento, devido ao surgimento de conjuntivite viral. Uma semana após, o paciente faleceu na vigência de estado de mal epiléptico.

Na tabela 2 é mostrada a evolução clínica dos 18 pacientes que completaram o tratamento, um ano após seu término, correlacionada à forma clínica da doença. Foram conside-

Forma clínica da neurocisticercose	Evolução clínica						total nº
	inalterada		melhora *		piora		
	nº	%	nº	%	nº	%	
Epiléptica	1	12,5	7	87,5 (a)	—	—	8
Hipertensiva (com hidrocefalia)	1	16,7	3	50,0 (b)	2	33,3	6
Hipertensiva (pseudotumoral)	—	—	2	100 (c)	—	—	2
Psíquica	—	—	1	50,0 (d)	1	50,0	2
Total	2	11,1	13	72,2	3	16,7	18

Tabela 2 — Evolução clínica de 18 pacientes com neurocisticercose, correlacionada à forma clínica da doença, um ano após o tratamento com praziquantel. NS, não significante.

* Diferença entre: (a) e (b), NS; (a) e (c), NS; (a) e (d), NS; (b) e (c), NS; (b) e (d), NS; (c) e (d), NS.

rados melhorados aqueles doentes que apresentaram regressão parcial ou total de sua sintomatologia: 13 enfermos (72,2%) tiveram melhora do quadro clínico, sendo 7 (53,8%) com a forma epiléptica (em um deles associada a hemiplegia), 3 (23,1%) com a forma hidrocefálica, 2 (15,4%) com a forma pseudotumoral e 1 (7,7%) com sintomas psíquicos. Os dois doentes com a forma pseudotumoral que apresentaram melhora eram dependentes do corticóide antes do tratamento com o praziquantel, sendo possível suspender a corticoterapia após curto período de tempo após este tratamento.

Um ano após o tratamento com praziquantel, 5 doentes (45,4%) mostraram os testes RIF e ELISA não-reagentes no soro e 3 (42,8%) apresentaram esses testes não-reagentes no LCR (Tabela 3). Um dos doentes que apresentou os testes ainda reagentes no soro, um ano após o tratamento, havia apresentado esses testes não-reagentes 6 meses após o seu término. Dos 5 enfermos que mostraram as duas reações imunológicas não-reagentes no soro, um ano após o uso do praziquantel, três tiveram seu quadro clínico melhorado e dois o mantiveram inalterado. Dos três doentes que se tornaram não-reagentes no LCR, dois melhoraram clinicamente e um permaneceu inalterado.

Nº de pacientes com RIF e ELISA

Antes do tratamento	Após o tratamento			Total
	reagente	não-reagente	duvidoso *	
Soro				
reagente	4	5	1	10
duvidoso *	—	—	1	1
Total	4	5	2	11
LCR				
reagente	2	2	2	6
duvidoso *	—	1	—	1
Total	2	3	2	7

Tabela 3 — Evolução da imunofluorescência indireta (RIF) e ELISA para cisticercose, no soro e LCR, um ano após o tratamento com praziquantel. * Duvidoso = RIF e ELISA com resultados discordantes.

COMENTARIOS

Neste estudo, 27 doentes com neurocisticercose foram tratados com o praziquantel, utilizado durante 21 dias, em doses progressivamente crescentes até alcançar 50 mg/kg/dia. Todos os pacientes usaram associadamente a dexametasona. Foram observadas manifestações clínicas, em maior frequência e intensidade que as descritas anteriormente¹², provocando a suspensão do tratamento em 25,9% dos enfermos. Por ser a neurocisticercose doença com enorme variedade de sintomas, é difícil distinguir os efeitos colaterais das medicações utilizadas no seu tratamento. No presente trabalho, algumas das manifestações clínicas surgidas durante o tratamento podem ter sido conseqüentes à ação direta da droga no sistema nervoso central (SNC), como: cefaléia, vômitos, confusão mental, convulsões, turvação visual, tonturas, diplopia e disfagia. Outras manifestações clínicas podem ter sido decorrentes do uso da dexametasona, como: polifagia, aumento de peso, retenção hídrica, hipertensão arterial, síndrome de Cushing, acne e psicose. Também devido ao uso do corticóide, podem ter-se exacerbado o herpes-zóster e a conjuntivite viral²². Os efeitos colaterais, provavelmente relacionados diretamente ao uso do praziquantel, foram: astenia, mialgia, anorexia, emagrecimento, soluços, epigastralgia, pirose, dor abdominal, diarreia, xerostomia, sensação de frio ou calor, parestesias, insônia, sonolência, prurido nasal, urticária, descamação da pele, polaciúria e taquicardia. Leopold e col.¹³ e Froberg¹⁰ relataram que o praziquantel seria inócuo e que as reações adversas, desenvolvidas

no curso do seu uso, não seriam relacionadas à toxicidade da droga. Estas manifestações seriam decorrentes da reação inflamatória consequente à destruição do parasito e poderiam ser consideradas confiável sinal de eficácia da medicação¹⁷. Cefaléia, náuseas e convulsões, embora comuns durante o tratamento, seriam transitórias e melhorariam com analgésicos, anti-eméticos e anticonvulsivantes quando de intensidade leve, ou com corticóides quando severas¹⁷. Entretanto, no presente trabalho, mesmo com a dexametasona usada associadamente em período de tempo maior que o preconizado por outros autores^{4,8}, não foi suficiente para corrigir adequadamente a hipertensão intracraniana, que surgiu durante o tratamento com praziquantel em cerca de 1/5 dos pacientes.

Foi descrito que a biotransformação do praziquantel diminui com o aumento de sua dose, possibilitando que, com o seu emprego repetido, atinjam-se taxas teciduais mais altas¹⁷. Também foi mostrado que os níveis séricos do praziquantel ficam reduzidos em cerca de 50% quando a dexametasona é usada simultaneamente²³. No presente estudo, um dos pacientes desenvolveu hipertensão intracraniana no primeiro dia do tratamento, logo após a ingestão da segunda dose do praziquantel. O óbito deste paciente provavelmente decorreu de hipertensão intracraniana, consequente à resposta inflamatória pericística. Assim, neste paciente, o praziquantel, em nível sérico bastante inferior ao descrito anteriormente¹⁹, parece ter produzido alterações nos parasitos.

Após um ano do tratamento, cerca de metade dos enfermos apresentou os testes RIF e ELISA não-reagentes no soro e/ou LCR. Neste mesmo período de seguimento, 72% dos enfermos que completaram o tratamento com o praziquantel apresentaram melhora do quadro clínico. Entretanto, nem sempre houve coincidência da melhora clínica com a apresentação dos testes imunológicos não-reagentes. Também, até o momento atual, não está estabelecido o período de tempo necessário para que as reações imunológicas tornem-se não-reagentes em pacientes não-tratados. Neste estudo, um dos pacientes que se tornou não-reagente 6 meses após o tratamento com praziquantel, voltou a apresentar as reações reagentes um ano após o referido tratamento. Isto demonstra que os testes imunológicos podem ter resultados diversos em diferentes épocas. Portanto, no presente trabalho, não é possível afirmar que os testes imunológicos não-reagentes, assim como a melhora clínica dos pacientes, sejam consequentes à eficácia do tratamento com o praziquantel. Surgiram alterações laboratoriais durante o tratamento com praziquantel associado à dexametasona, sendo a leucocitose a mais frequente. O paciente que apresentou aumento das transaminases tinha sido alcoólatra e poderia ser portador de lesão hepática previamente ao uso do praziquantel, não demonstrada nas provas de função hepática realizadas. Também é possível que houvesse cisticercos no fígado, surgindo, com a administração do praziquantel, resposta inflamatória pericística intra-hepática.

Como 18,5% dos doentes desenvolveram hipertensão intracraniana durante o tratamento, sendo que um deles evoluiu para o óbito provavelmente devido a esta complicação, o uso do praziquantel deve ser feito somente com muita precaução, sob regime de internação e em condições de atendimento de urgência. Devido à grande frequência e gravidade das complicações deste tratamento, os pacientes devem ser avaliados individualmente quanto aos riscos versus os benefícios dele. O doente que apresentar calcificações intracranianas e os testes imunológicos não-reagentes no LCR não deve ser tratado com o praziquantel, pois não há mais atividade da doença⁹. Durante este tratamento, os pacientes epiléticos, com os testes imunológicos reagentes no LCR apresentam frequentemente convulsões e mesmo estado de mal epilético. Portanto, antes de iniciar o praziquantel, deve-se certificar que esses doentes apresentam níveis séricos adequados dos medicamentos anticonvulsivantes. Por apresentarem grave prognóstico, o tratamento com praziquantel é conveniente nos pacientes epiléticos não-controlados com anticonvulsivantes, assim como naqueles doentes com a forma pseudotumoral, que exibem hipertensão intracraniana e são dependentes do corticóide. Os doentes com outras formas de hipertensão intracraniana devem ser analisados individualmente quanto ao risco do uso do praziquantel.

Seria conveniente que se realizassem estudos incluindo-se grupo-controle de doentes não-tratados com drogas, a fim de seguir a evolução natural da doença e definir um guia seguro de tratamento. Há também necessidade de maior conhecimento sobre a ação do praziquantel no cisticercos localizado no SNC do homem, assim como sobre a resposta do hospedeiro ao parasito danificado.

REFERÊNCIAS

1. Botero D, Castano S — Treatment of cysticercosis with praziquantel in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 31:811, 1982.
2. Carvalho-Filho P, Arruda OM, Melo-Souza SE — Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas em neurocisticercose. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 47:94, 1989.
3. Chavarria M, González DD — Droncit en el tratamiento de la cisticercosis porcina. *Esp Vet* 1:159, 1978.
4. Ciferri F — Praziquantel for cysticercosis of the brain parenchyma (letter). *N Eng J Med* 311:733, 1984.
5. Colli BO, Martelli N, Assirati JA Jr, Machado HR, Guerreiro NE, Belluci A — Forma tumoral da neurocisticercose: exérese de cisticerco de 70x77 mm e tratamento com praziquantel. Relato de caso. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 42:158, 1984.
6. Costa JM — Teste imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da neurocisticercose. Tese. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1983.
7. DeGhetaLD, Norman RM, Douville AW Jr — Cerebral cysticercosis treated biphasically with dexamethasone and praziquantel. *Ann Intern Med* 99:175, 1983.
8. DeGhetaLD, Norman RM, Douville AW Jr — Praziquantel for cysticercosis of the brain parenchyma (letter). *N Eng J Med* 311:732, 1984.
9. DelBrutto OH, Sotelo J — Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis* 10:1075, 1988.
10. Frobberg H — Propriedades farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas del praziquantel. *Salud Publ Méx* 24:605, 1982.
11. Gómez JG, Pena G, Patino R, Pradilha G — Neurocysticercosis treated with praziquantel. *Neurología en Colombia* 5:665, 1981.
12. Groll EW — Chemotherapy of human cysticercosis with praziquantel. In Flisser A et al (eds): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Academic Press, New York, 1982, pg 207.
13. Leopold G, Ungethüm W, Groll E, Diekmann HW, Nowak H, Wegner DHG — Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes: an example of complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 14:281, 1978.
14. Machado AJ, Camargo ME, Hoshino S — Reação de imunofluorescência para a cisticercose com partículas de *Cysticercus cellulosae* fixadas a lâminas de microscopia. *Rev Soc Med Trop* 7:181, 1973.
15. Rim HJ, Won CR, Chu JW — Studies on the human cysticercosis and its therapeutic trial with praziquantel (Embay 8440). *Korea Univ Med J* 17:459, 1980.
16. Robles C, Chavarria M — Un caso de cisticercosis cerebral curado medicamento. *Gaceta Méd Mex* 116:65, 1980.
17. Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J, Torres B, Rubio-Donnadieu F — Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N Engl J Med* 310:1001, 1984.
18. Spina-França A, Nóbrega JPS — Neurocisticercose e praziquantel. *Rev Paul Med* 95:34, 1980.
19. Spina-França A, Nóbrega JPS, Livramento JA, Machado LR — Administration of praziquantel in neurocysticercosis. *Trompenmed Parasit* 33:1, 1982.
20. Thomas H — Resultados experimentales con praziquantel (Embay 8440) en cestodiasis y cisticercosis. *Bol Chil Parasitol* 32:2, 1977.
21. Thomas H, Andrews P, Mehlhorn H — New result on the effect of praziquantel in experimental cysticercosis. In *Papers Read at Workshop: Praziquantel in Human Cysticercosis*. México, 1981.
22. Thorn GW — Clinical considerations in the use of corticosteroids. *N Engl J Med* 274:775, 1966.
23. Vázquez ML, Jung H, Sotelo J — Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 37:1561, 1987.