

## NEUROCISTICERCOSE

### II. AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM PRAZIQUANTEL

OSVALDO M. TAKAYANAGUI \*

---

**RESUMO** — São apresentados os resultados da utilização do praziquantel (PZQ) na terapêutica etiológica da neurocisticercose (NC). Este medicamento foi administrado a 45 pacientes (24 do sexo feminino e 21 do masculino) em doses crescentes de 10 a 50 mg/kg/dia na primeira semana, com manutenção desta última por mais duas semanas, preferencialmente naqueles apresentando lesões císticas intraparenquimatosas na tomografia computadorizada do crânio. O tempo de seguimento variou de 8 meses a 4 anos e meio (mediana de 2,7 anos). Durante a administração do PZQ, 27 pacientes (60%) apresentaram reações colaterais, havendo necessidade da interrupção do tratamento em três deles. A descompensação da síndrome de hipertensão intracraniana ocorreu em dois casos (num deles fatal). A exacerbação da pleocitose ocorreu em 26 pacientes (57,7%). A avaliação da terapêutica com PZQ mostrou resultados de sucesso clínico-laboratorial inferiores aos da literatura. Foram discutidas as melhores indicações do PZQ, fundamentadas nas observações do presente material e de outros autores. Pelos riscos e pela falibilidade da terapêutica com o PZQ, a verdadeira solução da NC está no campo da prevenção da infestação.

#### Neurocysticercosis: II. Evaluation of treatment with praziquantel.

**SUMMARY** — The results of the use of praziquantel (PZQ) for the etiologic treatment of neurocysticercosis (NC) are presented. The drug was administered to 45 patients (24 women and 21 men) at increasing doses of 10 to 50 mg/kg/day during the first week and with maintenance on the last dose for two additional weeks, preferentially for patients that presented intraparenchymatous cystic lesions in the computed axial tomography. Follow-up ranged from 8 months to 4 years and a half (median, 2.7 years). During PZQ administration 27 patients (60%) presented side effects which required interruption of treatment in three cases. Decompensation of the increased ICP occurred in two cases (one of them fatal). Exacerbation of CSF pleocytosis occurred in 26 patients (57.7%). Evaluation of the results of PZQ treatment showed a lower clinical-laboratory rate of success than reported in the literature. The most appropriate indications for the use of PZQ are discussed on the basis of the present data and of reports by other investigators. In view of the risks and fallibility of treatment with PZQ, the solution of NC resides in the prevention of infestation.

---

A neurocisticercose (NC) é grave parasitose do sistema nervoso, endêmica em nosso meio. Schenone et al.<sup>29</sup> constataram, em 1982, a presença de NC em 18 países latino-americanos e estimaram que o total de vítimas atinja a cifra de 350000 pacientes. As tentativas de terapêutica etiológica da NC por utilização de extrato etéreo de feto macho<sup>3,20</sup>, da radioterapia<sup>3,20</sup>, da estreptomina<sup>9</sup>, da dietilcarbamazina<sup>17</sup> e da sulfonamida<sup>4,18,21,31,40</sup> não demonstraram resultados consistentes. Robles & Chavarria<sup>26,27</sup> e Spina-França & Nóbrega<sup>38</sup> apresentaram os primeiros relatos a respeito da administração de praziquantel (PZQ) no tratamento da NC. Desde então, este medicamento vem sendo testado universalmente, com resultados animadores.

---

Resumo da Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP): \* Médico-Assistente do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP — 14048 Ribeirão Preto SP — Brasil.

O objetivo do presente trabalho é o relato da nossa experiência com a administração de PZQ efetuada durante um estudo da evolução clínico-laboratorial da NC.

#### MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1979 a junho de 1986, 151 pacientes com diagnóstico de NC foram acompanhados no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, por um período mínimo de 6 meses. A terapêutica com PZQ foi instituída em 45 pacientes, em doses crescentes de 10 a 50 mg/kg/dia na primeira semana, com manutenção desta última por mais duas semanas. Em 35 pacientes administrou-se, concomitantemente, dexametasona na dose de 6 mg/dia.

O protocolo de tratamento incluiu a realização de exames complementares a intervalos pré-estabelecidos: (a) antes do tratamento — hemograma, glicemia, dosagem sérica das transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e glutâmico-pirúvica (TGP), parasitológico de fezes, líquido cefalorraquiano (LCR), RX simples e tomografia computadorizada (TC) do crânio; (b) durante o tratamento, em regime de internação hospitalar — LCR semanalmente; (c) um dia após o término do tratamento — hemograma, glicemia, TGO, TGP, LCR; (d) um mês após o tratamento — RX simples do crânio e LCR; (e) três meses após o tratamento: TC do crânio; (f) anualmente após o tratamento — LCR e TC do crânio.

O tratamento foi instituído preferencialmente em pacientes adultos apresentando lesões císticas na TC do crânio. Dos 45 pacientes, 24 eram do sexo feminino e 21 do masculino; a faixa etária variou de 3 a 51 anos (mediana 27 anos). As manifestações clínicas iniciais eram de crises epilêpticas em 18 casos, síndrome de hipertensão intracraniana em 16 e meningite cisticercótica em 9. A TC de crânio revelou presença de uma ou mais lesões císticas em 35 casos, com localização intraparenquimatosa em 31, intraventricular em 3 e a associação de ambas em outro.

#### RESULTADOS

Durante a administração do PZQ, 27 pacientes (60%) apresentaram reações colaterais, expostas na tabela 1. Houve necessidade da interrupção do esquema terapêutico em três casos: dois por descompensação da síndrome de hipertensão intracraniana (num deles incontrolável) e outro por quadro de febre, dores violentas e paresia dos quatro membros (semelhante a «miosite»), numa paciente com miopatia cisticercótica disseminada. A análise semanal do LCR revelou o surgimento ou a exacerbação da pleocitose em 26 pacientes (57,7%) com manifestação clínica concomitante de irritação meníngea requerendo a introdução (2 casos) ou o aumento da dose (6 casos) de dexametasona.

Dos 45 pacientes tratados com PZQ, dois foram acompanhados por um período inferior a 6 meses. A evolução de 43 casos, com o tempo de seguimento variando de 8 meses a 4 anos e meio (mediana 2,7 anos) foi: (1) Boa em 24 pacientes (55,8%) — melhor controle das crises epilêpticas em 9 dos 18 pacientes com redução da dose e/ou do número de drogas antiepilêpticas (nenhum caso de suspensão total da medicação); — melhora da síndrome

Reações colaterais	Nº de casos	%
Cefaléia	16	35,5
Náusea e vômitos	8	17,7
Sinais meníngeos	8	17,7
Tontura	7	15,5
Dermatite	5	11,1
Dor epigástrica	2	4,4
Descompensação da HIC	2	4,4
Tremor	1	2,2
Astenia	1	2,2
"Miosite"	1	2,2

Tabela 1 — Reações colaterais observadas durante a administração de praziquantel (45 casos).  
HIC, hipertensão intracraniana.

de hipertensão intracraniana em 8 dos 16 casos embora dois deles somente após a realização de cirurgia (um deles apresentou crises epiléticas); — sem novos surtos de meningite em 7 dos 9 casos. (2) Surgimento de outras formas clínicas após PZQ em 8 pacientes (18,6%): psíquica (5 casos), epilética (2 casos) e hipertensiva (1 caso). (3) Sequêla após PZQ em 4 pacientes (9,3%): hemiparesia (2 casos) e amaurose (2 casos). (4) Óbitos em 6 pacientes (13,9%), todos por complicações da síndrome de hipertensão intracraniana. (5) Desaparecimento ou diminuição do número de lesões císticas em 20 (62,5%) dos 32 casos na repetição da TC do crânio após PZQ, todas em localização intraparenquimatosa; não se observou qualquer modificação em dois casos de cisto intraventricular.

#### COMENTÁRIOS

O advento do PZQ representou grande contribuição na terapêutica etiológica da NC. Este derivado pirazino-isoquinoleico, após resultados experimentais<sup>42,43</sup> e testes em voluntários sadios<sup>15</sup>, passou a ser utilizado na terapêutica da NC humana. Robles<sup>23-25</sup> relatou que 83% dos pacientes tratados estavam clinicamente curados ou melhorados. Sotelo et al.<sup>34</sup> referiram melhora das lesões císticas na TC do crânio em 96% dos casos. Resultados animadores foram também relatados por outros autores<sup>2,5,7,10,16,28,36,37</sup>. Constatamos em nosso material, a ocorrência de reações colaterais em 60% dos casos, algumas delas exigindo a imediata suspensão da administração do PZQ. Apesar desta medida, a descompensação da síndrome de hipertensão intracraniana foi responsável pelo óbito de um dos nossos pacientes. Em outro, a interrupção do tratamento e o aumento da dose de dexametasona permitiram o controle desta complicação. Por outro lado, a exacerbação da pleocitose do LCR, evidência indireta da atuação do medicamento sobre o cisticercos<sup>38,39</sup>, por vezes acompanhada de cefaléia e dos sinais meníngeos, pôde ser atenuada com a elevação da dose de dexametasona, não exigindo a suspensão do PZQ. A possibilidade da ocorrência de reações colaterais, apontada também por outros autores<sup>5,22,34,37</sup>, desaconselha a administração do PZQ em regime ambulatorial como preconizada por Cruz<sup>7</sup>.

A análise de evolução das lesões císticas na TC, após o tratamento com PZQ, evidenciou o desaparecimento ou a diminuição de seu número em 62,5%. Spina-França<sup>37</sup> assinalou, em material análogo, um percentual de 65%. Estes dados, no entanto, contrastam com os excepcionais resultados apontados por Dorfsman<sup>10</sup> e Sotelo et al.<sup>34,36</sup>. Devemos ressaltar que esta evolução tomográfica foi também observada em 55,5% dos pacientes acompanhados em nosso Serviço, submetidos apenas ao tratamento sintomático, caracterizando, inequivocamente, a situação de desaparecimento espontâneo dos cistos (destacada por Miller et al.<sup>19</sup>).

Nossos resultados, confrontados com os da literatura, não evidenciaram um índice tão elevado de sucesso clínico-laboratorial que nos permitissem compartilhar do entusiasmo generalizado quanto à segurança e à eficácia do PZQ. Em nossa opinião, o advento do medicamento abriu novas perspectivas no campo da terapêutica etiológica da neurocisticercose. É, no entanto, imprescindível delinear-nos com precisão sua melhor faixa de atuação, tema ainda controverso na literatura, considerando-se os riscos e o elevado custo do tratamento. O PZQ não deve ser utilizado indiscriminadamente em todos os casos de neurocisticercose e a definição da correta indicação deverá ser a tônica das futuras pesquisas. Os pacientes assintomáticos e aqueles com a forma inativa da cisticercose (TC evidenciando exclusivamente calcificações) obviamente não obteriam qualquer benefício com este tipo de tratamento. A constatação tomográfica de lesões císticas no parênquima seria o principal critério para sua indicação, especialmente em casos de cistos múltiplos e jovens; questionar-se-ia, no entanto, a validade da terapêutica etiológica dos cisticercos já em fase de degeneração ou de reabsorção espontânea (cistos com reforço em anel ou reforço homogêneo). Os trabalhos experimentais de Thomas et al.<sup>42,43</sup> evidenciaram a ação do PZQ na larva contida no interior do cisto; o cisticercos racemoso, pela ausência do escólex, possivelmente não seria sensível ao PZQ. Como consequência, os cistos em topografia intraventricular, cisternal ou no canal raquiano, quando sugestivos de cisticercos racemoso, não justificariam a terapêutica farmacológica, indicando-se, prioritariamente, a extirpação cirúrgica e/ou a interposição de derivação do trânsito do LCR, se constatada a presença de hidrocefalia. Não sabemos, ainda, os efeitos a longo prazo da terapêutica com o PZQ; o tempo de seguimento dos nossos pacientes, assim como os da literatura<sup>25,36</sup>, é relativamente curto. Mesmo os pacientes atualmente assintomáticos não podem ser considerados definitivamente curados da neurocisticercose.

Apesar dos avanços das técnicas neurocirúrgicas<sup>1,6,30</sup>, das pesquisas em torno de novos meios terapêuticos como a radiolise<sup>32,46</sup>, o metrifonato<sup>44,45</sup>, o flubendazol<sup>41</sup>, o albendazol<sup>11,33,35</sup> e até que a vacinação contra a cisticercose humana torne-se realidade<sup>12-14</sup>, a solução dessa moléstia está primordialmente colocada no campo da prevenção da infestação. A primeira providência consistiria no tratamento precoce da teníase; em nosso material, 41,7% apresentavam antecedentes pessoais e/ou familiares de teníase. Em seguida, o estabelecimento de campanhas de educação sanitária da população, alertando-a para o risco de contaminação por ingestão de carne infestada, da água ou mãos contaminadas. O aprimoramento das condições de saneamento básico deveria receber maior atenção por parte das autoridades competentes, assim como a fiscalização rigorosa dos estabelecimentos que comercializam a carne de porco, em particular os matadouros clandestinos. Transformar a neurocisticercose em moléstia de notificação compulsória, como no México<sup>8</sup>, permitiria a avaliação mais exata da prevalência em nosso meio, contibundo, talvez, para a sensibilização dos nossos governantes na concretização das providências requeridas.

#### REFERÊNCIAS

1. ADUZZO MLJ, Dobkin WR, Zee C, Chan JC, Giannotta SL, Weiss MH — Surgical considerations in treatment of intraventricular cysticercosis: an analysis of 45 cases. *J Neurosurg* 60:400, 1984.
2. Botero D, Castaño S — Tratamiento de la cisticercosis humana con praziquantel en Colombia. *Sal Pùb Mèx* 24:691, 1982.
3. Brotto W — Aspectos neurológicos da cisticercose. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 5:258, 1947.
4. Canelas HM — Cisticercose do sistema nervoso central. *Rev Med (São Paulo)* 47:75, 1963.
5. Castaño S — Resultados com praziquantel em neurocisticercose. *J Bras Med* 45(supl):52, 1983.
6. Colli BO, Martelli N, Assirati JA, Machado HR, Forjaz SV — Results of surgical treatment of neurocysticercosis in 69 cases. *J Neurosurg* 65:309, 1986.
7. Cruz M — Praziquantel no tratamento ambulatorial da neurocisticercose. *J Bras Med* 45(supl):79, 1983.
8. Damonte-Vicello LJ — Desconocimiento de la epidemiología de la cisticercosis en México. *Sal Pùb Mèx* 25:301, 1983.
9. De La Riva FI — Cisticercosis Cerebral. Vergara, Barcelona, 1957.
10. Dorfsman J — Cambios en la tomografía axial computadorizada del cráneo en la cisticercosis cerebral, antes y después del tratamiento con praziquantel. *Sal Pùb Mèx* 24:637, 1982.
11. Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J — Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Intern Med* 147:738, 1987.
12. Flisser A, Pérez-Montfort R, Larralde C — The immunology of human and animal cysticercosis: a review. *Bull WHO* 57:839, 1979.
13. Flisser A, Woodhouse E, Larralde C — Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. *Clin Exp Immunol* 39:27, 1980.
14. Larralde C, Flisser A, Péreze-Montfort R — Vaccination against cysticercosis: perspectives on the immunological prevention of human disease. In: Flisser A, Willms K, Lacleite JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F (eds): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Academic Press, N York, 1982, pàg 675.
15. Leopold G, Ungethum W, Groll E, Diekmann HW, Nowak H, Wegner DHG — Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. *Eur J Clin Pharmacol* 14:281, 1978.
16. Lombardo L, Vasconcelos D, Cruz-Segura H — Tratamiento de la cisticercosis con praziquantel: informe preliminar de diez casos. *Gac Méd Mèx* 119:17, 1983.
17. Mazzotti L, Treviño A — Ensayo de tratamiento con «Dietilcarbamazina» (Hetrazan) en tres casos de cisticercosis humana. *Rev Inst Salubr Enferm Trop* 13:209, 1953.
18. Melaragno R Filho, Spina-França A — Tratamento médico da neurocisticercose. *Rev Paulista Med* 43:165, 1953.
19. Miller BL, Grinnell V, Goldberg MA, Heiner D — Spontaneous radiographic disappearance of cerebral cysticercosis: three cases. *Neurology* 33:1377, 1983.
20. Monteiro Sales FJ — Novas considerações sobre a neurocisticercose. *Arq Inst Penido Burnier* 6:99, 1940.

21. Pupo PP, Cardoso W, Reis JB, Silva CP — Sobre a cisticercose encefálica: estudo clínico, anátomo-patológico, radiológico e do líquido céfalo-raqueano. *Arq Assist Psicop São Paulo* 10-11:3, 1945/1946.
22. Quagliato EMAB, Guerreiro CAM, Braga ACA, Facure NO — Complicações durante o tratamento de neurocisticercose com praziquantel. *Rev Bras Neurol* 23:47, 1987.
23. Robles C — Tratamiento médico de la cisticercosis cerebral. *Sal Púb Méx* 23:443, 1981.
24. Robles C — Tratamiento médico de la cisticercosis cerebral. *Gac Méd Méx* 117:355, 1981.
25. Robles C — Resultados tardios en el tratamiento de la cisticercosis cerebral por praziquantel. *Sal Púb Méx* 24:625, 1982.
26. Robles C, Chavarria M — Presentación de un caso clínico de cisticercosis cerebral tratado médicamente con un nuevo fármaco: praziquantel. *Sal Púb Méx* 21:603, 1979.
27. Robles C, Chavarria M — Un caso de cisticercosis cerebral curado médicamente. *Gac Méd Méx* 116:65, 1980.
28. Schenone H — Resultados do tratamento de neurocisticercose com praziquantel. *J Bras Med* 45(supl):72, 1983.
29. Schenone H, Villarroel F, Rojas A, Ramirez R — Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. In Flisser A, Willms K, Lacleite JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F (eds): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Academic Press, New York, 1982, pg 25.
30. Seigel RS, Davis LE, Kapiian RJ, Kanter RA — CT-guided aspiration of a cysticercotic thalamic cyst. *Bull Clin Neurosci* 48:48, 1983.
31. Silva JAC Jr — Cisticercose cerebral: resultados obtidos com tratamento sulfamídico. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 9:43, 1951.
32. Skromne-Kadlubik G, González CC — Tratamiento con radionúclidos de la cisticercosis cerebral en el ser humano. *Sal Púb Méx* 19:651, 1977.
33. Sotelo J, Escobedo F, Penagos P — Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis: a controlled trial. *Arch Neurol* 45:532, 1988.
34. Sotelo J, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J, Torres B, Rubio-Donnadieu F — Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N Engl J Med* 310:1001, 1984.
35. Sotelo J, Penagos P, Escobedo F, Del Brutto OH — Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Neurol* 45:1130, 1988.
36. Sotelo J, Torres B, Rubio-Donnadieu F, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J — Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: long-term follow-up. *Neurology* 35:752, 1985.
37. Spina-França A — Neurocisticercose e praziquantel: avaliação dos resultados em 60 pacientes. *J Bras Med* 45(supl):85, 1983.
38. Spina-França A, Nóbrega JPS — Neurocisticercose e praziquantel. *Rev Paulista Med* 95:34, 1980.
39. Spina-França A, Rezende GL — Alteraciones del líquido cefalorraquídeo con el praziquantel. *Sal Púb Méx* 24:633, 1982.
40. Sylva L — Tratamiento da cisticercose cerebral pela sulfanilamida. *Rev Paulista Med* 21:493, 1942.
41. Téllez-Girón E, Ramos MC, Dufour L, Montante M, Téllez E Jr, Rodriguez J, Méndez FG, Mireles E — Treatment of neurocysticercosis with flubendazole. *Am J Trop Med Hyg* 33:627, 1984.
42. Thomas H — Ação do praziquantel na cisticercose experimental. *J Bras Med* 45(supl):32, 1983.
43. Thomas H, Andrews P, Mehlhorn H — New results on the effect of praziquantel in experimental cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 31:803, 1982.
44. Trujillo-Valdés VM, González-Barranco D, Orozco-bohne R, Villanueva-Diaz G, Sandoval-Isias ME — Tratamiento experimental con metrifonato en la cisticercosis. *Arch Invest Med (México)* 12:15, 1980.
45. Trujillo-Valdés VM, González-Barranco D, Sandoval-Isias ME, Villanueva-Diaz G, Orozco-Bohne R — Chemotherapy of human cysticercosis using metrifonate. In Flisser A, Willms K, Lacleite JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F (eds): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Academic Press, New York, 1982, pg 219.
46. Verster A, Du Plessis TA, van den Heever LW — The effect of gamma radiation on the cysticerci of *Taenia solium*. *Onderstepoort J Vet Res* 43:23, 1976.