

NEUROCISTICERCOSE E PRAZIQUANTEL

II. AVALIAÇÃO DE RESULTADOS EM 20 PACIENTES

A. SPINA-FRANÇA *

J. P. S. NÓBREGA **

A infestação do sistema nervoso central (SNC) por cisticercos constitui problema médico de grande importância, seja pela sua alta incidência, seja pela gravidade de algumas de suas formas clínicas, especialmente aquelas que evoluem com quadro de hipertensão intracraniana.

Ocorrendo infestação múltipla do SNC pelo *Cysticercus cellulosae* e variando a habilidade biológica larvária, a morte e desintegração de grupos de parasitas induz sucessivos episódios de exacerbação da reação inflamatória própria à doença^{3,9}. A medida em que tais episódios se repetem, a reação inflamatória tende a ser mais intensa, provocando por vezes maior dano ao SNC que a simples presença do parasita⁵. Como tentativa de controle de tais surtos dispõe-se atualmente apenas da utilização de corticosteróides e, em último caso, da derivação ventricular, cujos riscos e resultados na neurocisticercose são bastante discutidos.

É especialmente para evitar tal forma de agressão ao SNC que se justificam tentativas de terapêutica dirigidas diretamente ao parasita na cisticercose e tendo como finalidade desencadear o menor número possível de episódios de reação inflamatória, na medida em que ocorra a morte e desintegração simultânea de todos os parasitas⁴.

O praziquantel (PZQ) é um composto pirazino-isoquinoleínico capaz de atuar sobre a forma larvária de diversos tenídeos^{7,8}, sendo praticamente desprovido de efeitos colaterais de importância no homem sadio, conforme demonstração em voluntários¹, existindo relato de sua utilização, com sucesso, em paciente com neurocisticercose².

O objetivo do presente trabalho é o relato dos resultados iniciais observados com o emprego do PZQ em pacientes com neurocisticercose e que já foram em parte descritos em nota prévia⁶.

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Professor adjunto; ** médico assistente. Apresentado ao 9º Congresso Brasileiro de Neurologia (Curitiba, outubro, 1980).

Agradecimento — Os autores agradecem aos Drs. E. Groll (Darmstadt), Getúlio L. de Rezende e Ronaldo Martins (Rio de Janeiro) da Companhia Merck pela colaboração recebida.

CASUÍSTICA E METODOS

O PZQ foi administrado a 20 pacientes com neurocisticercose diagnosticada mediante o exame do líquido cefalorraqueano (LCR) e que se dispuseram à terapêutica, a qual foi realizada em período compreendido de julho de 1979 a junho de 1980. A droga foi administrada por via oral, na dose de 20 mg por kg de peso, em duas séries de 6 dias consecutivos com intervalo de 1 mês entre si aos 10 primeiros pacientes e na dose de 30 mg por kg de peso, nas mesmas condições, aos 10 pacientes seguintes (tabela 1).

Todos os pacientes foram sistematicamente submetidos a avaliação prévia por exames de LCR, tomografia axial computadorizada do crânio (TC) e eletrencefalograma (EEG). Em relação a cada série de PZQ e, sempre que possível, o LCR foi estudado um dia antes e um dia depois de seu início, um dia depois de seu término e, periodicamente, após a conclusão do tratamento. A TC e o EEG foram repetidos nos pacientes que completaram 1 ano de seguimento.

Os 10 primeiros pacientes foram submetidos a extensa avaliação laboratorial durante o período de administração do PZQ para avaliar eventuais complicações decorrentes de seu uso. Como nenhuma alteração foi detectada tal avaliação, não mais foi realizada a partir do 11º paciente.

Os pacientes foram considerados segundo a forma clínica de neurocisticercose que apresentavam: hipertensiva (H), convulsiva (C) ou com associação destas duas formas (HC). Apenas 1 paciente (caso 7) não apresentava queixas relacionáveis ao SNC, apresentando nódulos subcutâneos; a hiópsia de um deles revelou tratar-se de cisticercose. Dos 19 pacientes restantes todos apresentavam a forma hipertensiva: paroxística em 8 e progressiva em 11, a ponto de 4 destes já terem sido submetidos a derivação ventricular e 8 fazerem uso de corticosteróide (entre os quais os 4 derivados) em uma ou nas duas fases do tratamento. Em 7 pacientes a forma convulsiva estava associada à hipertensiva, não havendo nenhum paciente que apresentasse apenas convulsões.

A TC foi classificada em normal (N), com dilatação ventricular (D) e com calcificações (C); o EEG em normal (N), com alterações paroxísticas (P) e com desorganização difusa (D). O LCR foi analisado segundo a ocorrência de pleocitose e de eosinoflorraquia durante o tratamento.

A avaliação da ação do PZQ na cisticercose foi feita baseando-se nos resultados dos exames de LCR efetuados durante o tratamento e, a longo prazo, na evolução clínica e do LCR. No exame do LCR foi considerado o comportamento da pleocitose e da eosinoflorraquia em função do período de tratamento, conforme detalhado anteriormente 6.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão relacionados os dados fornecidos pela TC, pelo EEG e pelos exames de LCR efetuados ao longo das duas fases de tratamento. Em relação ao LCR é referida a ocorrência ou não de surto de pleocitose e/ou de eosinoflorraquia. Os pacientes estão distribuídos em 2 grupos segundo evolução clínica considerada como satisfatória ou não satisfatória, em avaliação realizada em outubro de 1980.

Caso	Nome	Tempo de doença	Quadro clínico	TC	EEG	LCR			Efeitos colaterais	Evolução
						Resposta celular	Resposta eosinófila	Resposta eosinófila		
1	AM	12 a	HHC	C	P	1F	2F	1F	2F	satisfatória
3	RS	1 a	HHC,D	D	D	1F	1F	1F	2F	satisfatória, retirado corticóide
4	JM	1 d	H	N	P	—	2F	1F	2F	satisfatória
5	OJS	6 a	HHC,D	D	N	—	—	—	—	satisfatória, retirado corticóide
6	OF	1 m	H	C	N	1F	2F	1F	2F	satisfatória
7	EFF	8 m	0	N	N	1F	2F	1F	2F°	satisfatória
11	MCM	5 m	HHC	N	P	1F	2F	1F	2F	satisfatória
12	AVP	6 m	HH	N	P	1F	2F	1F	2F	satisfatória
14	DTS	7 m	H	C	P	1F	2F	1F	2F	satisfatória
15	NAS	4 a	HH	D	N	—	2F	1F	2F	satisfatória
17	AAF	1 s	H	N	N	—	2F	1F	2F	satisfatória
18	JLCG	4 d	H	C	N	—	2F	1F	2F	satisfatória
19	LBN	30 m	HC	N	P	1F	2F	1F	2F	satisfatória
20	LAS	1 d	H	C	N	1F	1F	1F	1F	satisfatória
2	APS	2 s	H	D	PD	1F	—	—	—	não satisfatória
8	PJT	6 a	HH	D	N	—	—	—	—	não satisfatória, derivado
9	AMB	14 m	HH,D	D	P	—	—	—	—	não satisfatória
10	MT	1 a	HHC,D	D		—	—	—	—	não satisfatória, rederivado
13	JCF	14 a	HHC	D	N	1F	—	—	—	não satisfatória, derivado
16	LASM	10 m	HH	D	N	—	2F	—	—	não satisfatória, derivado

Tabela 1 — Dados sobre os 20 pacientes com neurocisticercose tratados com praziquantel: nome, tempo de doença (a, anos; m, meses; s, semanas; d, dias), quadro clínico (HH, hipertensão intracraniana progressiva; H, hipertensão intracraniana na paroxística; C, convulsão; D, submetido previamente a derivação jugular ou ventriculo-peritoneal), tomografia axial axial computadorizada do crânio (TC: N, normal; D, dilatação ventricular; C, calcificações), eletroencefalograma (EEG: N, normal; P, alterações paroxísticas; D, desorganização difusa), líquido cefalorraqueano (LCR) e evolução. Para o LCR estão indicadas a ocorrência de resposta celular e a de resposta eosinófila na primeira fase (1F) ou na segunda (2F) de tratamento por praziquantel; com grifo é indicado o uso de corticosteróides nessas fases.

COMENTARIOS

Em nenhum dos pacientes houve modificações do estado geral e das condições clínicas durante o tratamento, assim como não foram observadas alterações hematológicas e bioquímicas do sangue, no grupo submetido a avaliação laboratorial durante o período de administração da droga. Efeitos colaterais foram observados em 12 pacientes, constando principalmente de cefaléia em 9, náuseas em 7, tonturas em 3 e vômitos em 3; foram também observados inapetência (1), diarréia (1), eritema pruriginoso (1) e ambliopia (1). Todas essas manifestações tiveram caráter transitório, não foram de ordem a interromper ou prejudicar a terapêutica pelo PZQ e a maioria delas foi concomitante aos episódios de exacerbação da síndrome do LCR na neurocisticercose.

Em relação ao LCR foi verificada, na maioria dos pacientes, ocorrência de pleocitose transitória, coincidente à utilização da droga, em alguns configurando a síndrome clássica do LCR na neurocisticercose. Assim, dos 20 pacientes tratados, em 14 ocorreu surto ou exacerbação de pleocitose: em 6 nas duas fases; em 4 na primeira fase e em 4 na segunda. Nos 6 pacientes em que ocorreu pleocitose nas duas fases, também ocorreu surto ou exacerbação da eosinofílorraquia nas duas fases; nenhum deles tendo feito uso de corticosteróides. Dos 4 pacientes em que ocorreu pleocitose na primeira fase, dois tomavam corticosteróides (um só na primeira fase e um nas duas fases), em nenhum dos 4 tendo ocorrido eosinofílorraquia. Dos 4 que tiveram reação na segunda fase, apenas um tomava corticosteróide (tendo tomado também na primeira fase) sendo que um havia tomado na primeira fase. Destes 4 pacientes, em dois ocorreu eosinofílorraquia; em um, apenas na segunda fase e em um, nas duas fases; nenhum dos dois tendo tomado corticosteróide. Em 6 pacientes não ocorreu pleocitose sendo que três tomaram corticosteróide nas duas fases e um só foi submetido à primeira fase do tratamento (caso 10). Este foi submetido a revisão da derivação por piora do quadro de hipertensão intracraniana, tendo tomado corticosteróide durante a primeira fase; um paciente não apresentou qualquer tipo de reação celular e um apresentou apenas surto eosinofílorraquia nas duas fases.

Exacerbação ou surto de eosinofílorraquia ocorreu em 9 pacientes, nenhum deles tendo tomado corticosteróide durante todo o tratamento, em 8 nas duas fases e em um apenas na segunda fase, coincidindo com a pleocitose observada também apenas nesta fase. Todos os 6 pacientes que apresentaram pleocitose nas duas fases, apresentaram também eosinofílorraquia nas duas fases; nos dois pacientes restantes, com eosinofílorraquia nas duas fases, em um ocorreu pleocitose apenas na segunda fase e, no outro, não ocorreu pleocitose em nenhuma das fases.

Assim, dos 20 pacientes tratados com PZQ em 15 foi verificada resposta celular do LCR concomitante à administração do medicamento: em um ocorreu exclusivamente eosinofílorraquia e em 14, pleocitose associada ou não a eosinofílorraquia.

Do ponto de vista clínico os pacientes foram agrupados, independentemente da forma clínica, segundo os resultados do tratamento, em avaliação realizada

em outubro de 1980, alguns dos pacientes já apresentando mais de um ano de seguimento. Assim, dos 20 pacientes submetidos ao PZQ, 14 foram considerados como tendo evolução satisfatória e 6 como tendo evolução não-satisfatória.

Dos 14 pacientes com evolução considerada satisfatória, 6 apresentavam a forma hipertensiva progressiva (dois já derivados e corticoidodependentes), 7 apresentavam a forma hipertensiva paroxística e um era assintomático. De todos estes 14 pacientes apenas 3 apresentavam dilatação ventricular à TC, sendo que dois eram já derivados e corticoidodependentes; os restantes apresentavam TC ou normal ou com calcificações. Destes 14 pacientes, 12 apresentaram resposta celular no LCR ao PZQ, ocorrendo pleocitose em 11 e eosinoflorraquia em 9; dos dois pacientes que não apresentaram resposta celular, um tomava corticosteróide. Todos os 14 pacientes se apresentam bem no momento, devendo-se ressaltar que os dois pacientes com forma hipertensiva progressiva, derivados e corticóidependentes, apresentaram excelente resposta clínica, dispensando inclusive o uso do corticosteróide.

Em relação aos 6 pacientes com evolução não-satisfatória, 5 apresentavam a forma hipertensiva progressiva e eram corticoidodependentes, dois inclusive já tendo sido submetido à derivação ventricular, e um apresentava a forma hipertensiva paroxística a qual, com a evolução da doença, tornou-se progressiva, corticoidodependente. Todos esses pacientes apresentavam dilatação ventricular à TC, três não apresentaram qualquer resposta celular ao tratamento e três apresentaram pleocitose em uma das fases do tratamento (dois na primeira fase e um na segunda fase). Nenhum apresentou eosinoflorraquia. Dos 6 pacientes, dois já eram derivados e um deles foi rederivado; outros três foram derivados, um deles vindo a falecer posteriormente, e o sexto provavelmente virá a ser derivado.

CONCLUSÕES

Existe atuação do PZQ sobre cisticercos sediados no SNC, evidenciada pela resposta celular do LCR observada em 15 pacientes (em 14 pleocitose associada ou não a eosinoflorraquia e em um apenas eosinoflorraquia) e pelo caráter transitório desta resposta, sempre associada à administração da droga.

Existe interferência do corticosteróide no tipo de resposta celular observada, pois em todos os pacientes em que ocorreu eosinoflorraquia, nenhum deles havia feito uso de corticosteróide; parece haver relação entre o uso do corticosteróide e a inexistência de resposta celular pois, dos 5 pacientes que não apresentaram nenhum tipo de resposta celular, 4 tomaram corticosteróide durante todo o período de tratamento.

A persistência de pleocitose no LCR e da eosinoflorraquia após o emprego do PZQ, a longo prazo, indica a necessidade da utilização da droga em doses maiores e/ou por períodos de tempo mais longos que os adotados para esses pacientes; baseando-se nessa observação é que já houve aumento na dose administrada aos 10 últimos pacientes o qual foi, provavelmente, ainda insuficiente.

Parecer haver correlação entre a forma clínica de neurocisticercose e o resultado da TC, em relação ao prognóstico; assim, a existência de dilatação ventricular sugere prognóstico sombrio principalmente se associada à forma hipertensiva progressiva, corticoidodependente. Deve ser ressaltado, no entanto, que o tempo de observação ainda é curto — 15 meses para o primeiro paciente tratado — e o número de casos pequeno — 20 pacientes — para uma avaliação definitiva da ação do PZQ na neurocisticercose. Todavia, os dados até agora disponíveis justificam a continuar os estudos até agora efetuados.

RESUMO

Relato da avaliação do emprego do derivado pirazino-isoquinoleínico Praziquantel em 20 pacientes com neurocisticercose observados entre julho-1979 e outubro-1980. É considerado haver atuação do medicamento sobre os cisticercos que infestam o sistema nervoso em função de ocorrer exacerbação transitória da resposta inflamatória própria à síndrome do LCR na neurocisticercose, a qual é coincidente ao uso da droga. Há interferência de corticosteróides nessa resposta, quando utilizados concomitantemente. Os resultados sugerem ser necessário utilizar maiores doses de Praziquantel e/ou maior período de tratamento para obter atuação mais efetiva sobre os parasitas.

SUMMARY

Neurocysticercosis and praziquantel: II Evaluation of results observed in 20 patients.

The effectiveness of praziquantel on the infestation of the central nervous system by *Cysticercus cellulosae* is evaluated considering observations of 20 patients followed from July, 1979 and October, 1980. Two series of 6 day oral administration of the drug were scheduled for each patient: 20 mg/kg/day were given to the first 10 patients in the two series and 30 mg/kg/day to the second 10 patients in the two series. Transient exacerbation of the cerebrospinal fluid changes proper to neurocysticercosis coincidental the series of medication was the mainline to consider the results. Cytologic aspects of this response was previously reported, and the remarkable participation of eosinophil cells was pointed out. It occurred in 15 patients. Corticosteroids interfere both is the intensity and in the type of this response. Data support the action of praziquantel on cysticerci which parasites the central nervous system and suggest the use of larger doses of the drug and/or a larger period of administration to obtain more effective results.

REFERENCIAS

1. LEOPOLD, G.; UNGETHUM, W.; GROLL, E.; DIEKMANN, H. W.; NOWAK, H. & WEGNER, D. H. G. — Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. *Eur. J. clin. Pharmac.* 14:69, 1978.

2. ROBLES, C. & CHAVARRIA, M. — Un caso de cisticercosis cerebral curado médicamente. *Gac. méd. Méx.* 116:65, 1980.
3. SPINA-FRANÇA, A. — Aspectos biológicos da neurocisticercose: alterações do líquido cefalorraqueano. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:17, 1962.
4. SPINA-FRANÇA, A. — Imunobiologia da cisticercose: avaliação dos conceitos atuais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 27:125, 1969.
5. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J. A.; NÓBREGA, J. P. S.; MACHADO, L. R. & SCHNAP, P. M. — Long term evolution of the pathology of cerebrospinal fluid globulins in cysticercosis of the central nervous system: a comparison with data in neurosyphilis and multiple sclerosis. *Excerpta med. int. Congr. Ser.* 427:180, 1977.
6. SPINA-FRANÇA, A. & NÓBREGA, J. P. S. — Neurocisticercose e praziquantel. Nota prévia. *Rev. paul. Med.* 95:34, 1980.
7. THOMAS, H. — Resultados experimentales con praziquantel (Embay 8440) en cestodiasis y cisticercosis. *Bol. chileno Parasit.* 32:2, 1977.
8. THOMAS, H. & ANDREWS, P. — Praziquantel: a new cestocide. *Pestic. Sci.* 8:556, 1977.
9. TRELLES, J. O. & PALOMINO, L. — Histopathology of cerebral cysticercosis. *In* van Bogaert, L.; Pereyra-Kafer, J. & POCH, G. F — *Tropical Neurology*. López, Buenos Aires, 1963, pg. 162.

Centro de Investigações em Neurologia — Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo — Caixa Postal 5199 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.