**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

CAROLINA TREBI PENATTI

**Avaliação do desempenho cognitivo de
pacientes com Neurocisticercose**

Ribeirão Preto

2011

CAROLINA TREBI PENATTI

**Avaliação do desempenho cognitivo de
pacientes com Neurocisticercose**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas

Área de concentração: Neurologia – Opção:
Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Massaiti
Takayanagui

Ribeirão Preto

2011

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Penatti, Carolina Trebi

Avaliação do desempenho cognitivo de pacientes com Neurocisticercose / Carolina Trebi Penatti ; orientador Osvaldo Massaiti Takayanagui. – Ribeirão Preto, 2011
104 f. : il.

Dissertação (Mestrado)--Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Neurologia. Opção: Neurociências.

1. Neurocisticercose 2.Cognição 3.Epilepsia 4.Manifestações neurocomportamentais. I. Título. II. Takayanagui, Osvaldo Massaiti.

Nome: Penatti, Carolina Trebi

Título: Avaliação do desempenho cognitivo de pacientes com
Neurocisticercose

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*"De tudo, ficam três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser interrompido antes de terminar...
Façamos da interrupção um novo caminho;
Da queda um passo de dança;
Do medo uma escada;
Do sonho uma ponte;
E da procura...
Um encontro."*

Fernando Sabino

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Luciano e Selma, pelo exemplo de luta, amor incondicional, abnegação e inquestionável apoio nos momentos cruciais de minha trajetória.

Por me ensinarem a ter persistência e coragem para enfrentar as diversidades da vida.

Por terem me fornecido condições para me tornar a profissional e mulher que sou.

E a toda minha família, pelo companheirismo, compreensão e apoio.

Vocês me mostraram o caminho, eu apenas trilhei.

Agradeço a Deus por vocês estarem presentes na minha vida.

Agradecimientos

À Deus por ter me possibilitado a realização deste trabalho, me guiado, acompanhado e abençoado sempre.

À minha irmã Juliana, companheira de todas as horas, pelo incentivo e marcas indeléveis de nossa infância e por tudo que compartilhamos ainda hoje.

Ao Antonio Carlos e à Neusa, parte de minha família, pelo carinho, apoio e por todo amor que vocês têm por mim.

Aos meus avós Orestes, Eolína, Thêrezinha (in memorian) e Ernesto (in memorian), pela longa caminhada de ensinamentos, exemplos de humildade, simplicidade e amor pela família. Amo todos vocês e sinto muita saudade.

Ao meu orientador Prof. Dr. Osvaldo M. Takayanagui, por me permitir ser sua orientanda, pela paciência na orientação, exatidão na forma de trabalhar e ensinar, competência e profissionalismo que muito contribuiu para meu enriquecimento profissional.

À Fga. Dra. Paula de Carvalho Macedo Issa Okubo, companheira de caminhada ao longo de toda minha formação profissional, por seu apoio e amadurecimento dos meus conhecimentos. Eu posso dizer que a minha formação, inclusive pessoal, não teria sido a mesma sem a sua pessoa.

Às amigas Isabel e Gleice Cristina, pelo incentivo, força, amizade e carinho que partilhamos durante nosso caminhar.

Ao meu namorado Ricardo, pelo carinho, companheirismo e pelo auxílio nas etapas finais deste trabalho.

Às secretárias Lucía e Thais da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e a secretária Silvana do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por estarem sempre dispostas a colaborar e encontrar uma solução nos momentos difíceis.

Aos pacientes que, em busca de alívio de seus anseios e dores, acreditaram nesse projeto e possibilitaram que sua patologia fosse melhor estudada e compreendida. Aos voluntários, pela disposição em contribuir com o projeto.

Ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de desenvolver o curso de mestrado.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Resumo

Penatti CT. Avaliação do desempenho cognitivo de pacientes com Neurocisticercose [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2011.

Introdução: Neurocisticercose (NCC) é a doença parasitária do sistema nervoso central (SNC) mais freqüente no mundo, afetando mais de 50 milhões de pessoas. No entanto, alguns de seus achados clínicos, tais como comprometimento cognitivo, é um aspecto pouco estudado na literatura e ainda permanece mal caracterizado. *Objetivos:* Avaliar o desempenho cognitivo de pacientes portadores de NCC e comparar o desempenho deste grupo em testes de avaliação cognitiva com o desempenho de indivíduos saudáveis (GC) e de indivíduos com epilepsia criptogênica (GE). O estudo objetivou também relacionar os achados com o tipo morfológico, número, localização dos cisticercos e fase de desenvolvimento do parasita. *Métodos:* 32 pacientes (média de idade = $45,2 \pm 10,2$ anos) com diagnóstico de NCC, com ou sem tratamento específico e em ambas as fases de desenvolvimento do parasita (formas ativa e inativa) foram submetidos a uma avaliação cognitiva, constituída de dez testes (memória, habilidades visuoespaciais, cálculo, abstração, praxias e gnosias e o Mini Exame do Estado Mental - MEEM), sendo comparados a 32 GC e 24 GE emparelhados por idade, gênero e nível educacional. *Resultados:* Pacientes com NCC apresentam prejuízo cognitivo, em comparação aos controles saudáveis em tarefas de memória visual, memória lógica imediata e recente. Pacientes com NCC e aqueles do GC apresentaram um desempenho cognitivo superior, em comparação ao GE; nos testes que envolveram a atenção e a memória operacional e na praxia reflexiva. Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho cognitivo nos três grupos estudados nos testes cognitivos que avaliaram a praxia construcional e ideomotora, cálculo e capacidade de abstração e julgamento. Não foi encontrada correlação entre alterações nos testes cognitivos dos pacientes com NCC e número de lesões e a fase de desenvolvimento do parasita. Em relação ao tipo morfológico, foi observado que os indivíduos que apresentavam a forma racemosa obtiveram um desempenho inferior no teste do Mini Exame do estado mental (MEEM), quando comparados aos que apresentavam a forma cística simples. Em relação à

localização dos cisticercos, pode-se notar que os indivíduos com lesões de localização parenquimatosa demonstraram escores inferiores no teste de Faces Famosas e no teste de memória lógica recente, quando comparados àqueles com lesões ventriculares e no espaço subaracnóide. *Conclusões:* O declínio cognitivo foi uma manifestação clínica muito freqüente em nossa amostra de pacientes com NCC. Estes dados podem fornecer um conhecimento mais abrangente das manifestações clínicas presentes na NCC.

Palavras-chave: Neurocisticercose, cognição, epilepsia, manifestações neurocomportamentais

Abstract

Penatti CT. Assessment cognitive performance of patients with Neurocysticercosis [dissertation]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2011.

Introduction: Neurocysticercosis (NCC) is the most frequent parasitic disease of the central nervous system (CNS), affecting more than 50 million people. However, some its clinical findings, such as cognitive impairment, are is an aspect little studied in the literature and remain poorly characterized. *Aim:* Assess the cognitive performance of patients with NCC and compare the performance of this group healthy controls (HC) and cryptogenic epilepsy (CE) patients. The study also aimed to relate the findings with the morphological type, number, location of cysticerci and development phase of the parasite. *Methods:* thirty-two patients (mean age = 45.2 ± 10.2 years) with diagnosis of NCC, with or without specific treatment and in both stages of parasite development (active and inactive forms) underwent a cognitive evaluation, constituted of ten tests. They were then compared to HC 32 and 24 CE, matched for age, gender and educational level. *Results:* NCC patients presented cognitive impairment compared to healthy controls in tasks of visual memory, immediate and recent logical memory. NCC patients and the HC presented a higher cognitive performance, compared to CE, in tests involving attention, working memory and reflective praxis. There was no statistically significant difference in cognitive performance among the three groups on cognitive tests that assessed ideomotor and constructional praxis, calculation and capacity for abstraction and trial. No correlation was found between changes in cognitive tests of patients NCC and number of lesions and stage of parasite development. Regarding to the morphological type, it was observed that individuals with the racemose form a lower performance in tests of the Mini Mental State Examination (MMSE), when compared to those who had the simple cystic form. Regarding location of cysticerci, it was noted that individuals with parenchymal lesions showed lower scores in the Famous Faces Test and recent test of logical memory when compared to those with lesions in the ventricular and subarachnoid space. *Conclusions:* The cognitive decline was a very frequent clinical manifestation in our sample of patients NCC. This data

provide a better understanding of the broader clinical manifestations in patients with NCC.

Keywords: Neurocysticercosis, cognition, epilepsy, neurobehavioral manifestations

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Categoria de critérios para definição diagnóstica de NCC.....	12
Tabela 2 - Graus de certeza diagnóstica de NCC.....	13
Tabela 3 - Características das variáveis idade e gênero nos três grupos estudados.....	41
Tabela 4 - Características da variável nível de escolaridade nos três grupos estudados.....	42
Tabela 5 - Características da variável comorbidades nos três grupos estudados.....	43
Tabela 6 - Escores alterados nos diversos testes cognitivos, em número e frequência, nos três grupos estudados.....	46
Tabela 7- Média dos escores nos diversos testes cognitivos dos três grupos estudados.....	48

Lista de Siglas

ALB	Albendazol
ASOX	Albendazol sulfóxido
BHE	Barreira Hematoencefálica
CID-10	<i>International Classification of Diseases</i>
DSM-IV	<i>“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition”</i>
EEM	Escala Exame do Estado Mental
GC	Grupo Controle Saudáveis
GE	Grupo Epilepsia Criptogênica
HIC	Hipertensão Intracraniana
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
ILAE	<i>“International League Against Epilepsy”</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NCC	Neurocisticercose
SNC	Sistema Nervoso Central
SRV	Teste <i>Span</i> de Reconhecimento Visual
PZQ	Praziquantel
RM	Ressonância Nuclear Magnética de Crânio
TC	Tomografia Computadorizada de Crânio

Sumário

1	INTRODUÇÃO	03
1.1	Conceito	04
1.2	Epidemiologia	04
1.3	Etiopatogenia	06
1.4	Anatomia Patológica	07
1.5	Diagnóstico	09
1.6	Tratamento	13
1.7	Prevenção do complexo teníase/cisticercose	20
1.8	Quadro Clínico	21
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivo Geral	28
2.2	Objetivos Específicos	28
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1	Descrição da amostra	30
3.1.1	Grupo NCC	31
3.1.2	Grupos de Comparação	32
3.2	Considerações Éticas	32
3.3	Avaliação Cognitiva	33
3.4	Análise Estatística	38
4	RESULTADOS	39
4.1	Características gerais dos participantes	40
4.1.1	Características do Grupo NCC	44
4.2	Avaliação Cognitiva	44
4.2.1	Comparações entre grupos	47
4.2.2	Comparações intragrupo	50

5	DISCUSSÃO.....	51
6	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	63
	APÊNDICE.....	74
	ANEXO.....	78

Introdução

1.1 Conceito

Várias moléstias parasitárias constituem importantes endemias nas regiões tropicais e subtropicais, acometendo milhões de seres humanos. Embora o termo parasita possa ser aplicável a qualquer agente infeccioso, a denominação parasitose é tradicionalmente reservada para processos causados por protozoários e helmintos¹.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), como doença manifesta ou infecção assintomática, é freqüente na cisticercose, toxoplasmose, tripanossomíase e malária pelo *Plasmodium falciparum*. Outras protozoonoses e helmintoses são menos comumente causadoras de neuroparasitoses: amebíase, esquistossomose, equinococose, angiostrongiloidíase, gnatostomíase, paragonimíase, esparganose e strongiloidíase disseminada¹.

A cisticercose, infecção pela forma larvária da *Taenia solium*, é grave problema de saúde pública em várias regiões da Ásia, África e América Latina, particularmente nos países em desenvolvimento, onde a precariedade das condições sanitárias e o baixo nível socioeconômico e cultural aliam-se na persistência de sua disseminação^{2,3}.

1.2 Epidemiologia

O complexo teníase/cisticercose acomete 50.000.000 de indivíduos no mundo e 50.000 deles falecem a cada ano⁴. Estima-se, ainda, que aproximadamente 400.000 tenham a doença sintomática⁵. No Brasil, a prevalência de cisticercose baseada na notificação é de 71,4 casos/100.000

habitantes em Ribeirão Preto-SP e de 16,6 casos/100.000 habitantes em Maringá-PR.

A maioria dos indivíduos infectados pertence à faixa etária entre 20 e 50 anos de idade e o impacto social e econômico da neurocisticercose (NCC) são multifacetados, com intenso sofrimento individual e da sociedade como um todo. Em termos numéricos, a cisticercose acarreta perdas anuais superiores a US\$ 3-4 bilhões, em atendimentos médicos e intervenções cirúrgicas, medidas de controle e prejuízos na produção animal⁶.

Há uma década, *the International Task Force for Disease Eradication*⁴ considerou que a cisticercose seria uma das poucas doenças infecciosas potencialmente erradicáveis com os recursos disponíveis. Infelizmente verificamos, nos dias atuais, a manutenção da doença como problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, fundamentalmente pela persistência da iniquidade social e da tibieza dos programas de prevenção. A afirmação de Canelas⁷, em 1962, de ser a cisticercose “tributo pago ao subdesenvolvimento” reveste-se de pungente atualidade, sendo plenamente aplicável até mesmo aos países industrializados, onde populações carentes, constituídas principalmente por imigrantes, formam verdadeiros bolsões de pobreza, corroborando o vínculo entre o baixo nível sócio-econômico-cultural com a doença.

A perspectiva futura da NCC não se apresenta tampouco alvissareira, levando em consideração a projeção do incremento da população mundial concentrada nos países em desenvolvimento, onde estarão residindo 84% dos 7,8 bilhões de habitantes estimados para o ano 2020⁸.

Em franca contraposição ao que ocorre com a distribuição mundial, a NCC predomina nas regiões sudeste e sul do Brasil⁹, envolvendo, paradoxalmente, os estados mais ricos do país. Entretanto, trabalhos mais recentes têm revelado que esta situação reflete tão somente a maior disponibilidade de recursos tecnológicos para a definição diagnóstica nessas localidades, posto que, com a introdução de exames de neuroimagem, a NCC tem sido detectada, com frequência cada vez maior, na região nordeste do país. Apesar disso, a verdadeira prevalência populacional da doença no país permanece desconhecida pela ausência de notificação¹⁰.

1.3 Etiopatogenia

O homem é habitualmente o hospedeiro definitivo da *T. solium*, albergando o parasita adulto no intestino; as proglótides repletas de ovos são eliminadas nas fezes. No interior do ovo ou embrióforo encontra-se o embrião hexacanto que, quando ingerido pelo hospedeiro intermediário (porco), é liberado sob a ação do suco gástrico. Aquele, por meio de acúleos, penetra através da mucosa intestinal e, caindo na corrente sanguínea, é levado a diferentes partes do organismo, transformando-se na forma larvária, denominada cisticerco. Quando o homem ingere carne de porco parasitada com cisticercos, crua ou mal cozida, adquire teníase, completando, assim, o ciclo evolutivo natural³.

A contaminação humana com os ovos da *T. solium* processa-se por autoinfestação em indivíduos portadores de teníase, através de mãos contaminadas (autoinfestação externa) ou por heteroinfestação por meio de alimentos, particularmente verduras cruas, água e mãos contaminadas. Além da questionada autoinfestação interna, há relatos de meios alternativos de

transmissão dos ovos da *T. solium* como a coprofagia nos psicopatas, pelo ar, e pela mosca. Enquanto a cisticercose suína acomete principalmente a musculatura estriada, no homem o sistema nervoso revela-se a localização mais importante por sua frequência e gravidade³. Vários estudos evidenciam que em mais de 90% dos casos a cisticercose é exclusivamente cerebral, situação denominada NCC¹¹⁻¹⁴.

Morfologicamente, o cisticerco pode apresentar-se sob duas formas: a) cística simples, vesícula contendo escólex em seu interior, conhecida como *Cysticercus cellulosae*; b) forma racemosa, conjunto de vesículas, sem escólex, assumindo conformação semelhante a cachos de uva, denominada *Cysticercus racemosus* (forma racemosa).

1.4 Anatomia patológica

As lesões cerebrais caracterizam-se por cistos redondos ou ovais, solitários ou múltiplos, medindo de 5 a 15 mm de diâmetro, com uma fina parede membranosa e translúcida. O número de cistos varia de um a centenas. Eles ocorrem no parênquima, especialmente na substância cinzenta, meninges, ou ventrículos. Os cistos viáveis intraparenquimatosos medem em geral 1-2 cm de diâmetro e contêm um único escólex invaginado. São reconhecidos três estágios de desenvolvimento e regressão do cisticerco no SNC. No primeiro, conhecido como estágio cístico ou vesicular, o cisticerco é viável e composto de uma membrana bem definida, cheia de líquido, que contém apenas um escólex. Pode apresentar infiltrado linfoplasmocitário, leve a moderado, e uns poucos eosinófilos ao seu redor. A seguir, o estágio necrótico (colóide ou granular), corresponde à necrose do parasito e ao processo

inflamatório associado. O cisticerco necrótico aparece como uma estrutura eosinofílica em vários estágios de desintegração e associado com células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho, macrófagos xantomatosos, e pequeno número de neutrófilos. Pode ser observada também gliose no tecido adjacente, assim como edema e/ou necrose, particularmente em pacientes tratados com drogas antiparasitárias, assim como em pacientes com uma forte resposta imune inflamatória. Neoformação de tecido fibroso em torno do cisticerco necrótico começa nesse estágio, forma-se um nódulo firme, branco, fibrocalcificado, associado ou não com infiltrado linfoplasmocitário.

Os cistos meníngeos são pequenos e sem cor. Eles aderem à pia ou flutuam livremente no espaço sub-aracnóideo, particularmente na fissura de Sylvius. Com o tempo, os cistos basais tendem a se retrair e as meninges tornam-se espessadas e fibróticas.

Cisticercos racemosos são aglomerados de cistos grandes, multiloculados, como cachos de uva que não contêm o escólex invaginado. São geralmente encontrados nas cisternas da base ou dentro do sistema ventricular, principalmente no quarto ventrículo.

A medula espinhal é menos freqüentemente acometida. Resulta da presença dos cisticercos no espaço sub-aracnóideo, ou mais raramente, em localização intramedular. Os segmentos cervical e torácico são os mais freqüentemente afetados, embora possa ocorrer também na região lombosacra. A localização epidural é excepcional.

Aspectos microscópicos

Em relação aos aspectos microscópicos, cada escólex tem um rostelo com quatro ventosas e uma fila dupla de 22 a 23 pequenos ganchos. A parede

do cisto é pouco celular e consiste de três camadas histologicamente distintas: uma camada externa ou cuticular, com cerca de 3 µm de espessura, é eosinofílica e tem protruções finas como cabelos, chamadas microtriquias; uma camada celular intermediária; e uma camada reticular ou fibrilar que pode conter finas concreções minerais.

Enquanto encistadas, as larvas são viáveis e o parênquima adjacente mostra mínima reação. Logo após sua morte, os cisticercos são circundados por neutrófilos, linfócitos, macrófagos, células gigantes do tipo corpo estranho e eosinófilos e em seguida envolvidos por uma zona de tecido de granulação que eventualmente produz uma cápsula de colágeno denso. As lesões podem apresentar tecido necrótico e fendas de colesterol. Nódulos antigos são inteiramente fibróticos e alguns se tornam eventualmente mineralizados. Cisticercos ventriculares usualmente causam uma ependimite granular. A degeneração do cisticerco racemoso nos ventrículos ou no espaço sub-aracnoideo pode provocar uma reação inflamatória granulomatosa florida^{15,16}.

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de NCC é fundamentado nos exames de líquido cefalorraquidiano (LCR), de neuroimagem e na detecção de anticorpos no sangue periférico. Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) e o LCR são considerados os melhores exames para a determinação diagnóstica da NCC^{1,3,17}.

O conceito de síndrome do LCR na NCC, introduzido em 1940 por Lange¹⁸, compreendendo pleocitose, eosinofílorraquia e positividade da reação de fixação do complemento, persiste até o presente momento.

O surgimento de pleocitose e de anticorpos específicos no LCR^{1,19,20} coincide, habitualmente, com o processo de degeneração de cisticercos e conseqüente exacerbação da resposta imuno-inflamatória do hospedeiro¹⁵.

O desenvolvimento, nas últimas décadas, de técnicas imunológicas alternativas como as reações de imunofluorescência, hemaglutinação, imunoenzimáticas (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay) e blotting com glicoproteínas purificadas (EITB - enzyme-linked immunotransfer blot) propiciou maior precisão do LCR no estabelecimento do diagnóstico^{1,19,20}. Dentre esses vários testes, o de ELISA é considerado o de maior sensibilidade e especificidade²¹.

De acordo com a Organização Panamericana de Saúde, a tomografia computadorizada e o LCR são os melhores exames para a determinação diagnóstica da NCC²².

As alterações tomográficas sugestivas de NCC estão na dependência da fase de desenvolvimento do parasita^{1,2,3,17,22,23,24}. A lesão cística, hipodensa, de contornos bem delimitados e com escólex no seu interior corresponde ao cisticerco vivo ou forma ativa²⁵. Acredita-se que o cisticerco intraparenquimatoso sobreviva por um período de três a seis anos, após o qual passa a se degenerar. A presença de lesão hipodensa com reforço em anel ou de lesão isodensa com reforço homogêneo na fase contrastada é indicativa desta fase de degeneração do cisticerco. Na seqüência, após um período de aparente normalidade, inicia-se no local o processo de deposição progressiva de sais de cálcio. O intervalo médio entre a morte do cisticerco e a calcificação radiologicamente perceptível é de 25 meses²⁶. Os cisticercos em topografia

intraventricular ou cisternal nem sempre são detectados pela tomografia computadorizada, pois a densidade dos cisticercos é similar à do LCR.

Na encefalite cisticercótica, a tomografia computadorizada revela múltiplas lesões com reforço anelar ou homogêneo circundadas por intenso edema cerebral difuso^{1,17,24}.

Os diferentes estágios evolutivos da NCC, isto é, cisticercos íntegros, em degeneração e mortos, acima descritos, podem ser observados simultaneamente num mesmo indivíduo²⁷, indicando múltiplos episódios de infecção ou uma progressão diferenciada das lesões após uma única contaminação.

A ressonância nuclear magnética de crânio (RM) apresenta maior sensibilidade que a tomografia computadorizada (TC) na detecção de cisticercos cisternais e intraventriculares, assim como melhor visualização do escólex e de pequenas vesículas cisticercóticas localizadas no interior do parênquima encefálico^{28,29}. Seu elevado custo, contudo, representa importante desvantagem em relação à tomografia computadorizada, particularmente nos países em desenvolvimento, onde a NCC é mais freqüente.

Os testes imunológicos no sangue periférico têm sido amplamente utilizados no diagnóstico de casos isolados e em estudos soroepidemiológicos de NCC. O EITB – enzyme-linked immunoelectro-transfer blot, um teste desenvolvido para detecção de anticorpos séricos específicos contra *T. solium*, emprega extratos antigênicos parcialmente purificados de cisticercos³⁰. Tem sido amplamente utilizado em estudos epidemiológicos e diagnósticos³¹⁻³⁶, com especificidade próxima a 100% e sensibilidade de 94% a 98% nos pacientes com duas ou mais lesões císticas ou lesões com reforço na fase contrastada

dos exames de neuroimagem^{37,38}. Entretanto, são escassos os relatos da utilização do EITB no LCR^{21,39}.

Foi publicada, em 2001, uma proposta de diagnóstico de NCC baseada num consenso entre pesquisadores de diferentes países²³ (tabela 1).

Tabela 1- Categoria de critérios para definição diagnóstica de NCC

Categoria de critérios

Absolutos

- 1- Demonstração histológica do parasita em biópsia de lesão cerebral ou medular
- 2- Lesões císticas evidenciando escólex na TC ou RM
- 3- Visualização direta de cistos sub-retinais no exame fundoscópico

Maiores

- 1- Lesões altamente sugestivas de NCC nos exames de neuroimagem
- 2- EITB sérico positivo na detecção de anticorpos anticisticercóticos
- 3- Resolução de lesões císticas intracranianas após administração de albendazol ou praziquantel
- 4- Resolução espontânea de lesões císticas pequenas, com reforço na fase contrastada de exames de neuroimagem

Menores

- 1- Lesões compatíveis com NCC nos exames de neuroimagem
- 2- Manifestações clínicas sugestivas de NCC
- 3- ELISA positivo no LCR na detecção de anticorpos ou de antígenos cisticercóticos
- 4- Cisticercose fora do SNC

Epidemiológicos

- 1- Evidência de contato intra-domiciliar com infecção pela *Taenia solium*
 - 2- Indivíduos oriundos ou residentes em áreas endêmicas de cisticercose
 - 3- Antecedentes de viagens freqüentes a áreas endêmicas da doença
-

A tabela 2 apresenta os graus de certeza diagnóstica de NCC, de acordo com o preenchimento dos critérios absolutos, maiores, menores e epidemiológicos, apresentados na tabela 1.

Tabela 2- Graus de certeza diagnóstica de NCC

Graus de certeza diagnóstica
Diagnóstico definitivo
1- Presença de um critério absoluto
2- Presença de dois critérios maiores e de um menor
Diagnóstico provável
1- Presença de um critério maior e de dois menores
2- Presença de um critério maior, de um menor e de um epidemiológico
3- Presença de três critérios menores e de um epidemiológico

O aprimoramento dos métodos imunológicos no LCR, o advento da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, a introdução de novas técnicas neurocirúrgicas e o desenvolvimento de medicamentos parasiticidas representaram importante avanço nas pesquisas sobre a NCC, permitindo o diagnóstico em vida e melhor planejamento terapêutico.

1.6 Tratamento

Até há pouco mais duas décadas, a terapêutica medicamentosa da NCC era restrita ao tratamento sintomático, com adoção de medidas apenas de cunho paliativo. Atualmente, praziquantel (PZQ) e albendazol (ALB) têm sido considerados eficazes na terapêutica etiológica da NCC. Deve-se, contudo,

evitar a idéia simplista de que o tratamento medicamentoso possa ser benéfico a todos os pacientes com NCC^{17,40-45}. A terapêutica com ALB, na dose de 15 mg/kg de peso/dia, via oral, por 8 dias, está indicada nos indivíduos sintomáticos, apresentando cistos viáveis, múltiplos, em topografia encefálica intraparenquimatosa e com positividade das provas imunológicas para cisticercose no LCR^{40,41,43-45}.

O principal objetivo do tratamento farmacológico é a destruição simultânea de múltiplos cisticercos, controlando um eventual surgimento de reação inflamatória com corticosteróides. Esta estratégia evitaria o prolongamento do processo inflamatório decorrente da degeneração dos múltiplos cistos em diferentes momentos e proporcionaria melhor evolução clínica que a história natural da NCC.

ALB tem sido também indicado na cisticercose extraparenquimatosa, especialmente na forma racemosa localizada no espaço subaracnóideo, situação em que a extirpação cirúrgica de todos os cistos é, geralmente, inviável. Entretanto, os resultados não são tão favoráveis como na localização intraparenquimatosa das lesões^{2,41}.

A maioria dos estudos comparativos tem mostrado que o ALB é mais eficaz que PZQ na redução do número de cisticercos, com menor frequência de reações adversas e propicia melhor evolução clínica. Uma vantagem adicional do ALB é seu menor custo^{2,40,41,46}. Desta forma, o ALB é considerado, atualmente, medicação de escolha no tratamento da NCC^{17,40-45,47}.

Tratamento Sintomático

A maioria dos pacientes com NCC apresenta crises epiléticas e a administração de medicamentos antiepiléticos de primeira linha como fenitoína e carbamazepina resulta, habitualmente, em controle adequado das crises. A duração total deste tratamento, contudo, não está estabelecida, devendo ser analisada individualmente^{48,49} mas tem sido sugerido que deva ser prolongada até o desaparecimento das lesões ativas nos exames de neuroimagem⁵⁰. Após a resolução dos cistos, os pacientes livres de crises por pelo menos 2 anos podem ter o tratamento descontinuado.

Pelo fato da inflamação ser uma manifestação conspícua nas várias formas clínicas da NCC, os corticosteróides desempenham papel fundamental no tratamento sintomático na meningite, na encefalite cisticercótica e na aneúrisma⁴⁹.

Tratamento Cirúrgico

Antes do advento dos medicamentos antiparasitários, a cirurgia era o principal recurso terapêutico na NCC, principalmente a excisão de cisticercos gigantes ou de cistos intraventriculares. O papel do tratamento cirúrgico tem declinado de forma consistente com o passar do tempo estando, atualmente, restrito à interposição de derivação do LCR na hidrocefalia secundária à NCC e aos casos isolados de remoção de cistos em topografia intraventricular ou no espaço subaracnóideo, quando exeqüível^{40,49,51}. Cistos gigantes que causam significativo efeito de massa e a cisticercose no canal medular devem ser também tratados preferencialmente através da remoção cirúrgica.

Em áreas endêmicas, muitos pacientes com epilepsia do lobo temporal apresentam lesões cisticercóticas calcificadas, suscitando dúvidas quanto à conveniência de eventual tratamento cirúrgico da epilepsia. Diversos estudos demonstraram que, nos pacientes com crises parciais complexas intratáveis cuja origem presumível é a esclerose hipocampal, a presença de calcificações não deve interferir na indicação de lobectomia temporal⁵²⁻⁵⁵.

Controvérsias do tratamento antiparasitário

O tratamento antiparasitário permanece ainda envolto em inúmeros aspectos controversos.

O relato de desaparecimento espontâneo de cisticercos intraparenquimatosos com evolução benigna, o risco de complicações e questionamentos do benefício a longo prazo^{50,56} têm reforçado o intenso debate sobre a validade e segurança dos medicamentos antiparasitários.

A maioria dos estudos sobre a eficácia do tratamento antiparasitário é composta de ensaios retrospectivos cujos resultados envolvem grave viés de seleção. Uma revisão sistemática do Cochrane Collaboration concluiu que não há evidências suficientes para considerar o tratamento antiparasitário benéfico para os pacientes com NCC⁵⁷. Em um estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo, Garcia et al.⁵⁸ constataram que os pacientes que receberam albendazol apresentaram, na evolução, menor frequência de crises generalizadas.

Consenso no Tratamento da NCC

Vários especialistas em NCC estiveram reunidos em Lima, Peru, debatendo os diferentes recursos terapêuticos buscando alcançar um consenso sobre a melhor conduta nas várias formas clínicas da NCC⁴⁰. Houve consenso quanto à indicação de ALB e PZQ no tratamento de cistos viáveis intraparenquimatosos embora com pequena discordância sobre a melhor conduta nos pacientes com poucos cistos e naqueles com infecção maciça. A maioria concluiu que não há contra-indicação do uso simultâneo de corticosteróides.

A cisticercose extraparenquimatosa (cisternal, intraventricular e a forma racemosa), geralmente associada a um prognóstico mais reservado, deve ser conduzido de forma mais agressiva. Pacientes com cistos localizados no sistema ventricular devem ser tratados cirurgicamente, especialmente se a técnica de ressecção neuroendoscópica for disponível.

Houve consenso de que a cisticercose nas cisternas basais deva ser tratada com drogas antiparasitárias. Esta conclusão foi baseada na limitação da ressecção cirúrgica e do prognóstico reservado da interposição apenas de derivação do LCR⁵⁹. A duração ideal do tratamento farmacológico é desconhecida, mas houve concordância quanto à manutenção por um período mais prolongado que aquele adotado para a forma intraparenquimatosa.

Possíveis Explicações para o Insucesso do Tratamento Antiparasitário

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento antiparasitário mostra completo desaparecimento das lesões nos exames de neuroimagem com significativa melhora clínica. Entretanto, numa parcela pequena de pacientes há

persistência dos cistos e, naturalmente, nenhum benefício clínico, mesmo após esquemas repetidos de ALB ou PZQ e até mesmo após o uso seqüencial de ambos⁵⁹⁻⁶¹.

Vários estudos têm revelado que o controle de crises com drogas antiepilépticas é facilitado após o tratamento parasiticida em relação à evolução natural da doença^{17,49,58}. Em contrapartida, outros autores⁵⁰ concluíram não haver diferença significativa na recidiva de crises por NCC entre pacientes tratados ou não com ALB.

Estes dados discrepantes e contraditórios sobre a eficácia do tratamento antiparasitário podem ser explicados por vários fatores⁴¹.

Primeiro, há uma considerável variação interindividual da concentração plasmática de PZQ e de albendazol sulfóxido (ASOX), metabólito ativo do ALB⁶². O mecanismo dessa variação na concentração das drogas não está elucidado, mas podem incluir o sexo – maior concentração de ASOX nas mulheres que nos homens e uma expressão dominante de isoformas do citocromo P450⁶³.

Segundo, pode ocorrer importante interação entre alimentos e medicamentos. A dexametasona diminui a concentração plasmática de PZQ, mas eleva a de ASOX⁶⁴. Alimentos ricos em carboidratos e cimetidina elevam a concentração plasmática de PZQ⁶⁵. Alimentos gordurosos e cimetidina podem também facilitar a absorção de ALB. Por outro lado, drogas antiepilépticas reduzem de forma significativa a concentração plasmática de PZQ e de ASOX⁶⁶. Estas interações podem prejudicar a eficácia dos medicamentos antiparasitários e podem também explicar o insucesso terapêutico do ALB observado por Carpio & Hauser⁵⁰, pois todos os pacientes de sua série

receberam carbamazepina ou fenitoína. Lanchote et al.⁶⁶ sugeriram a administração em doses maiores de ALB quando o paciente estiver recebendo drogas antiepilépticas.

Terceiro, ASOX é um metabólito quiral. Após absorção intestinal, ALB é rapidamente convertido no metabólito ativo ASOX, uma mistura enantiomérica de (+)-ASOX e (-)-ASOX⁶⁷⁻⁶⁹. A concentração plasmática do enantiômero (+)-ASOX é cerca de nove vezes maior que a de (-)-ASOX⁶². ASOX é também encontrado no LCR numa proporção relativamente elevada (taxa de 2:1 soro e LCR)⁴⁹. Paías et al.⁶⁹ demonstraram um acúmulo do metabólito (+)-ASOX no LCR, numa concentração três vezes superior à de (-)-ASOX⁷⁰. A relevância clínica destes achados ainda não está muito clara. Embora ALB seja útil no tratamento da NCC subaracnoidea^{40,59}, onde as concentrações líquóricas de (+)-ASOX e (-)-ASOX seriam de suma importância, o ALB é mais eficaz no tratamento da NCC intraparenquimatosa⁴⁰. Entretanto, por causa da impossibilidade da quantificação dos enantiômeros do ASOX no parênquima cerebral, os dados obtidos no LCR servem como indicadores da penetração da droga no interior do SNC. Adicionalmente, inexistem dados a respeito de qual metabólito (+)-ASOX, (-)-ASOX, ou ambos, é na verdade a substância com propriedade parasiticida, assim como quanto à concentração necessária para o sucesso terapêutico do ALB. Numa avaliação preliminar, o enantiômero (+)-ASOX pareceu ser o principal metabólito contra a cisticercose intraparenquimatosa⁷¹. Novos estudos relacionando concentrações dos enantiômeros de ASOX no LCR e evolução clínica da NCC irão esclarecer o papel de cada um dos metabólitos do ALB no tratamento da NCC.

De forma similar, PZQ é também uma mistura racêmica de dois

estereoisômeros, dos quais apenas o enantiômero (–) possui atividade contra o esquistosoma⁷². Inexiste, contudo, qualquer estudo avaliando a concentração plasmática dos enantiômeros do PZQ na NCC.

Considerando que pacientes com NCC são freqüentemente submetidos ao tratamento com múltiplos medicamentos, o conhecimento das interações medicamentosas é de fundamental importância no planejamento terapêutico e na avaliação da resposta às drogas parasitícas.

Tendo em mente a grande variação interindividual da concentração plasmática e as complexas interações farmacológicas das drogas parasitícas, seria altamente recomendável o monitoramento da dose de PZQ e de ASOX durante o tratamento etiológico da NCC⁴¹.

Levando em consideração as incertezas quanto ao benefício, a falibilidade e os riscos da terapêutica farmacológica, a verdadeira solução da NCC está colocada primordialmente nas medidas de prevenção da infecção²².

1.7 Prevenção do complexo teníase/cisticercose

A Organização Pan-americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde propuseram duas estratégias para o controle do complexo teníase/cisticercose^{22,73}:

- Programas de intervenção a longo prazo - esta estratégia engloba um conjunto de medidas consideradas ideais na prevenção da teníase/cisticercose, incluindo adequada legislação, aprimoramento das condições de saneamento ambiental, educação sanitária da população, modernização da suinocultura e eficácia na inspeção da carne.

- Intervenção a curto prazo - tratamento de teníase em massa da população. A intervenção a curto prazo, com administração de praziquantel em massa da população, é um programa considerado alternativo para pequenas comunidades altamente endêmicas em teníase/cisticercose.

1.8 Quadro clínico

As manifestações clínicas da NCC estão na dependência de vários fatores: tipo morfológico (formas císticas simples e racemosa), número, localização e fase de desenvolvimento do parasita, além das reações imunológicas locais e à distância do hospedeiro. Da conjunção destes vários fatores resulta um quadro pleomórfico, com uma multiplicidade de sinais e sintomas neurológicos^{3,17,24,74,75}, inexistindo um quadro patognomônico.

A NCC de localização intraparenquimatosa é habitualmente associada com bom prognóstico. Pacientes com pequeno número de cistos intraparenquimatosos freqüentemente são assintomáticos, embora alguns apresentem crises epilépticas. Em contraposição, pacientes com infestação maciça podem apresentar síndrome de hipertensão intracraniana (HIC), crises de difícil controle medicamentoso e déficit cognitivo^{1,24}.

As crises epilépticas são unanimemente descritas como sendo a manifestação mais freqüente, ocorrendo em 70 a 90% dos pacientes e a NCC é tida como a principal causa de epilepsia de início tardio nos países endêmicos^{1,23,24,42,48,75,76}.

No sistema ventricular, os cisticercos podem acarretam HIC secundária à hidrocefalia. Cistos no espaço subaracnoideo podem invadir a fissura de Sylvius e aumentar de volume (cistos gigantes) causando HIC com

hemiparesia, crises parciais ou outros sinais neurológicos localizatórios. A cisticercose racemosa nas cisternas basais pode causar intensa reação inflamatória e fibrose, espessamento progressivo das leptomeninges na base do crânio. Em aproximadamente 60% destes casos há obstrução do trânsito do LCR resultando em hidrocefalia e HIC. Podem surgir sinais de meningite, paralisia de nervos cranianos, síndrome quiasmática, síndrome do ângulo ponto-cerebelar e infartos cerebrais secundários a vasculite. A hidrocefalia secundária à meningite cisticercótica apresenta coeficiente de mortalidade elevado (50%), ocorrendo o óbito, na maioria das vezes, nos dois primeiros anos após a interposição de derivação do LCR⁷⁶. Por este motivo, as localizações extraparenquimatosas (intraventricular e cisternal) são consideradas formas malignas da NCC⁷⁷.

A HIC pode também ser conseqüente a encefalite cisticercótica, uma infecção maciça de cisticercos no parênquima levando a intensa resposta inflamatória e a um grave edema cerebral difuso⁷⁸.

A gravidade da NCC pode ser ilustrada pelo elevado coeficiente de letalidade constatado em diferentes serviços, variando de 16,4% a 25,9%^{7,17,24,74}.

Alguns pacientes desenvolvem distúrbios psiquiátricos e comprometimento intelectual⁷⁸. Alterações mentais são freqüentes no curso da doença, tendo sido descritas síndromes esquizofreniformes, transtornos do humor e deterioração cognitiva⁷⁹. Na literatura há alguns relatos de alterações de comportamento como desordens afetivas, psicoses crônicas, alterações neuróticas, alterações de personalidade, depressão, declínio cognitivo e também alterações da sexualidade nesses pacientes⁸⁰⁻⁸².

Os primeiros relatos de alterações neuropsiquiátricas relacionadas à NCC foram descritas em 1862, por Griesinger⁸³. Outros estudos sobre o tema foram publicados nas últimas décadas.

Canelas⁷ dividiu as apresentações clínicas da NCC em quatro formas: hipertensiva, convulsiva, com manifestações neurológicas focais ou difusas e psíquica; e não encontrou casos isolados de alterações psiquiátricas, somente associadas à HIC, déficits neurológicos focais e síndrome convulsiva.

Em um estudo realizado no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) a frequência da forma psíquica na NCC foi de 11,5%⁷⁵.

Forlenza et al.⁷⁸ determinaram a frequência e as características da morbidade psiquiátrica em 38 pacientes com NCC, por meio de duas escalas de avaliação do estado mental: o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a escala Exame do Estado Mental (EEM) de Strub e Black. Observaram declínio cognitivo e sinais de doença psiquiátrica em 87,5% e 65,8% dos casos, respectivamente.

Este estudo, realizado em 1997, foi o primeiro estudo prospectivo sobre alterações neuropsiquiátricas na NCC e inaugurou uma nova etapa de pesquisa sobre o tema, utilizando avaliações estruturadas com instrumentos específicos e bem validados. No entanto, apresenta algumas limitações metodológicas. Mais da metade dos pacientes (66%) tinha menos de quatro anos de escolaridade, e pode-se, em parte, relacionar as alterações nos testes neuropsicológicos com uma situação pré-mórbida decorrente do baixo nível educacional. Os autores não utilizaram controles, os quais poderiam contornar

esta situação, pois o desempenho cognitivo dos pacientes com NCC poderia ser comparado com controles saudáveis com nível educacional semelhante.

Agapejev⁹ analisou as características da NCC no Brasil, através de uma análise da literatura nacional. Relatou a frequência de alterações neuropsiquiátricas em 9% a 23% dos pacientes com NCC e como manifestação clínica mais freqüente, a crise epilética, no gênero masculino e, a cefaléia, no feminino.

Diagana et al.⁸⁴ relataram uma associação significativa entre NCC e presença de distúrbio do controle motor, visuo-motor e distúrbios de atenção, além de sugerir que a NCC poderia estar associada a distúrbios cognitivos, mesmo em indivíduos sem sintomas aparentes.

Outros dois estudos avaliaram o perfil cognitivo de pacientes portadores de calcificações intracranianas sugestivas de NCC prévia e epilepsia.

O primeiro, realizado por Boppré et al.⁸⁵ estudou o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia associada pela presença de calcificações intracranianas sugestivas de NCC prévia e comparou-os com dois grupos: um grupo controle, sem epilepsia e um grupo de pacientes com epilepsia sintomática secundária a diversas etiologias. Os autores puderam concluir que o déficit cognitivo é uma característica neuropsicológica predominante nos pacientes epiléticos com NCC, mesmo na forma inativa e os déficits cognitivos observados em pacientes com NCC foram similares àqueles observados em pacientes com epilepsia, mas sem lesões calcificadas de NCC. No entanto, deve-se ressaltar que o estudo se restringiu a uma população que atualmente não poderia receber o diagnóstico de NCC firmado de acordo com Del Brutto et al.²³.

O segundo estudo, foi o de Terra-bustamante et al.⁸⁶, o qual avaliou o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia sintomática secundária à esclerose mesial temporal portadores e não portadores de calcificações intracranianas. Os autores não encontraram diferenças de desempenho cognitivo entre os dois grupos.

Posteriormente, Ramirez-Bermudez⁸⁷ buscou correlacionar demência e NCC. Os autores submeteram 90 pacientes portadores de NCC sem tratamento a uma avaliação cognitiva e foram classificados como tendo ou não demência de acordo com os critérios do DSM-IV. Estes pacientes receberam tratamento com drogas antiparasitárias e após seis meses foram reavaliados. Na avaliação inicial, 14 pacientes foram classificados como portadores de demência. Após seis meses, encontraram apenas três pacientes com quadro de demência, sugerindo assim, que a demência ocorria freqüentemente em pacientes com NCC não tratada, e seria reversível na maioria dos casos.

Mais recentemente, Ciampi de Andrade et al.⁸⁸ realizaram um estudo controlado no qual investigaram a freqüência de demência e de comprometimento cognitivo em uma amostra de 40 pacientes com NCC ativa em comparação com os controles cognitivamente saudáveis e pacientes com epilepsia criptogênica, devidamente emparelhados por idade e nível educacional. Os pacientes com NCC exibiram um prejuízo significativo nas funções executivas, memória verbal e não verbal, praxia construtiva e fluência verbal, quando comparado com o grupo controle. Quando comparados com pacientes com epilepsia criptogênica, os pacientes com NCC apresentaram alterações na memória verbal de trabalho e episódica, funções executivas, nomeação, fluência verbal, praxia construtiva e orientação viso-espacial.

Demência foi diagnosticada em 12,5% dos pacientes com NCC de acordo com os critérios do DSM-IV.

Entretanto, poucos são os trabalhos que ressaltam o perfil cognitivo de pacientes com NCC^{85,86}, apesar do comprometimento cognitivo associado à NCC ser reconhecido como uma das manifestações mais freqüentes da doença.

Com a finalidade de contribuir para o conhecimento da NCC, este estudo avaliou o desempenho cognitivo de pacientes portadores de NCC.

Objetivo

2.1 Objetivo geral

Avaliar o desempenho cognitivo em uma amostra de pacientes do Ambulatório de Neurologia Tropical do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com NCC e comparar o seu desempenho com o de um grupo controle, composto por indivíduos saudáveis (GC) e com um grupo de pacientes com epilepsia criptogênica (GE).

2.2 Objetivos específicos

Correlacionar os achados da avaliação cognitiva, nos pacientes com NCC, com:

- Tipo morfológico (formas cística e racemosa);
- Número de cistos;
- Localização dos cisticercos;
- Fase de evolução do parasita.

Casuística e Métodos

O presente estudo avaliou o desempenho cognitivo em uma amostra de pacientes com NCC e comparou o seu desempenho com um grupo controle (GC), constituído por indivíduos sem antecedentes neurológicos ou doenças psiquiátricas, pareados por idade, gênero e nível educacional. Além disso, foi realizada uma comparação com um grupo de pacientes com epilepsia criptogênica (GE), para avaliar eventual efeito das crises e/ou da medicação epilépticas no desempenho cognitivo de pacientes com NCC.

Trata-se de um estudo clínico observacional analítico do tipo caso-controle de delineamento transversal.

A autora da dissertação realizou as avaliações da função cognitiva, bem como a correlação dos protocolos de pesquisa, preparo do banco de dados e o levantamento de informações clínicas sobre os pacientes do grupo NCC e do GE a partir da anamnese e do prontuário médico. Sobre os participantes do grupo controle, as informações foram registradas somente através da anamnese, incluindo: medicação em uso no momento da avaliação, diagnóstico de abuso ou dependência de álcool ou outras substâncias de acordo com DSM-IV⁸⁹ e CID-10⁹⁰, presença de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sintomas depressivos e doenças imunológicas.

3.1 Participantes

Os critérios de inclusão para os três grupos estudados foram:

- Indivíduos de qualquer cor, credo, nível sócio-econômico e grau de escolaridade;
- Qualquer um dos gêneros;
- Idades entre 18 e 60 anos;

- Concordaram em participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos da amostra usuários de medicamentos que pudessem afetar o estado mental (exceto as DAE); portadores de doenças clínicas ou neurológicas concomitantes, não relacionadas à NCC, que pudessem cursar com manifestações psiquiátricas; dependes de álcool, sendo o diagnóstico para dependência de acordo com DSM-IV⁸⁹ e CID-10⁹⁰; e indivíduos com mais de 60 anos de idade.

3.1.1 Grupo NCC

Foram incluídos neste grupo 32 pacientes atendidos no Ambulatório de Neurologia Tropical do HCFMRP-USP, no período entre janeiro a setembro de 2010, com ou sem tratamento específico e em ambas as fases de desenvolvimento do parasita (inativo ou ativo²⁵). O diagnóstico clínico-laboratorial de NCC foi firmado de acordo com Del Brutto et al.²³.

Os casos de NCC foram classificados segundo a localização das lesões no sistema nervoso central (parênquima, ventricular ou espaço subaracnóide), tipo morfológico (forma cística simples ou racemosa), número e sinais de atividade da doença (inativo ou ativo)²⁵. A NCC ativa foi caracterizada pela presença de cistos íntegros ou em degeneração, ou LCR inflamatório; e foram considerados portadores de NCC inativa aqueles pacientes que apresentavam lesões parenquimatosas calcificadas e LCR sem sinais de quebra da barreira hematoencefálica (BHE).

Essas classificações foram registradas de acordo com os dados de prontuários por meio de exames de ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada de crânio.

3.1.2 Grupos de comparação

O grupo controle (GC) constituiu-se de 32 indivíduos selecionados no mesmo ambiente dos pacientes (estudantes, empregados e acompanhantes). Para serem incluídos, deveriam ter idade entre 18 e 60 anos, sem antecedentes neurológicos ou doenças psiquiátricas.

Foram submetidos à avaliação cognitiva 24 pacientes com epilepsia criptogênica (GE) atendidos no HCFMRP-USP. A epilepsia criptogênica foi diagnosticada pela presença de crises epiléticas com características semiológicas e eletroencefalográficas focais em presença de RM normal, de acordo com os critérios da ILAE (*International League Against Epilepsy*)⁹¹. Pacientes com quadro clínico ou eletroencefalográfico sugestivo de esclerose mesial temporal foram excluídos. Todos os pacientes do grupo tinham sido submetidos a pelo menos um exame de TC para verificar a presença de calcificações.

Os pacientes que relatassem a ocorrência de crises epiléticas nos últimos 10 dias antes da avaliação cognitiva foram excluídos do estudo.

Ambos os grupos foram pareados por idade, gênero e nível educacional.

3.2 Considerações éticas

O trabalho foi, inicialmente, encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), tendo sido aprovado sob o registro de número 2352/2009 (Anexo A). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e a metodologia do estudo proposto e concordaram com a realização dos procedimentos necessários para a execução da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). O trabalho foi apoiado financeiramente pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo processo de número 2009/03677-6.

3.3 Avaliação cognitiva

O protocolo de pesquisa foi composto pela obtenção de dados pessoais, nível de escolaridade e detalhes clínico-laboratoriais. Em seguida, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, todos os indivíduos foram submetidos à avaliação cognitiva.

Nesta avaliação foi utilizada a bateria de testes elaborada e padronizada por Chaves et al.^{92,93}, constituída de dez testes, que incluíam testes de memória, habilidades visuoespaciais, cálculo, abstração, praxias e gnosis e o Mini Exame do estado mental (MEEM)⁹⁴ (Anexo B).

A atenção e memória operacional foram avaliadas pelo *span* de dígitos (*digit span*) e *span* de palavras (*word span*) na ordem correta.

No teste *span* de dígitos, a avaliadora verbalizava uma sequência de números e solicitava que o examinado os repetisse na mesma ordem. A quantidade de números aumentava progressivamente e variou de três a nove dígitos, havendo duas tentativas para cada série. A prova era interrompida quando havia falhas em duas seqüências da mesma série, sendo a pontuação

dada de acordo com a quantidade de números da última série acertada. Escores menores ou iguais a cinco foram considerados alterados.

No teste *span* de palavras, a examinadora lia uma lista de dez palavras desconectadas semanticamente, por uma vez e em uma seqüência fixa. Logo após a leitura, era solicitado ao indivíduo que evocasse o maior número possível de palavras, sem se preocupar com a ordem em que foram ouvidas. Todas as palavras evocadas eram anotadas na ordem em que foram mencionadas. Ao final, foi contado o número de palavras evocadas corretamente, sendo dado um ponto para cada uma delas. Caso uma palavra certa fosse evocada mais do que uma vez, valia apenas um ponto. Neste teste, o ponto de corte foi quatro, ou seja, escores menores ou iguais a quatro foram considerados alterados.

A cópia de figuras de uma casa e de um relógio (figura 1) foi utilizada para habilidade visual-construtiva (praxia construcional). Em relação a praxia ideomotora, foi solicitado ao indivíduo que simulasse o ato de pentear o cabelo e escovar os dentes, e abanar a mão para alguém distante. Na reflexiva foi solicitada a imitação de dois gestos sem sentido. Para pontuação utilizou-se o critério de acima ou abaixo de 50% correto.

Figura 1 – Figura de casa e relógio utilizadas no teste cognitivo para avaliação da habilidade visual-construtiva

O teste *span* de reconhecimento visual (SRV)⁹⁵ foi utilizado para testar a memória visual, no qual foi apresentado um tabuleiro feito de cartolina preta onde estavam marcados pontos numerados em lápis preto (grafite normal) que o examinador sabia reconhecer e o examinado poderia ver, mas não conhecia o significado. Numa seqüência fixa, círculos brancos foram colocados, um a um, sobre estes pontos, usando-se outra cartolina para que o examinado não pudesse ver onde o mais novo círculo foi adicionado. Ao se retirar esta outra cartolina da frente do tabuleiro, foi solicitado ao examinado que apontasse com o dedo onde o último círculo foi acrescentado e assim por diante. O escore foi composto pelo número de reconhecimentos corretos e o teste foi interrompido após o primeiro erro. Escores menores ou iguais a seis foram considerados alterados.

A memória lógica foi avaliada através da recuperação de uma história ouvida, a qual compreendeu uma pequena história, com 10 blocos de

informação. O examinado ouvia uma história contada pela avaliadora, e então era solicitado que o mesmo lembrasse da história com o maior número de detalhes possível. A memória lógica imediata (*LMi – Logic Memory Immediate*) foi testada imediatamente após a examinadora contar a história, e a pontuação foi dada para a evocação simples imediata: um ponto por bloco evocado corretamente, sendo que escores menores ou iguais a quatro foram considerados alterados. A memória lógica recente (*LMd – Logic Memory Delayed*) foi a evocação da mesma história após dez minutos da apresentação e evocação imediata. A pontuação foi dada da mesma forma da imediata: um ponto por bloco evocado corretamente, e os escores considerados alterados foram aqueles menores ou iguais a três.

O teste de Faces Famosas adaptado para o contexto sociocultural do Brasil também foi incluído. Por meio deste teste, foi possível avaliar a memória visual através do reconhecimento de faces humanas. Neste teste foram apresentadas dez faces individualmente e foi solicitado ao indivíduo que observasse a mesma por alguns segundos e procurasse dizer o nome da pessoa. As dez faces foram: Roberto Carlos, Fausto Silva (Faustão), Xuxa, Pelé, Regina Duarte, Papa Bento XVI, Hebe Camargo, Silvio Santos, Renato Aragão e Chico Anísio. As fotos utilizadas para representar as faces estão apresentadas na figura 2. O escore de dois pontos foi dado para cada face identificada corretamente e um ponto para a lembrança da profissão, atividade, entre outros, correto que o indivíduo conseguisse recordar (por exemplo, no caso do Chico Anísio, receberia um ponto aquele que recordasse que é um humorista). Escores menores ou iguais a nove foram considerados alterados.

Figura 2 – Dez faces utilizadas no teste de Faces Famosas

No teste de cálculo foi utilizado o desempenho da subtração seriada de sete a partir de cem do Mini Exame do estado mental (cinco pontos); dois cálculos de cabeça (um ponto para cada), sendo um de multiplicação (11×6) e uma soma simples ($11 + 6$); e uma subtração mais complexa utilizando papel ($85 - 27$) (dois pontos). O escore total deste teste de cálculo resultou em nove, sendo considerados alterados aqueles menores ou iguais a sete.

A capacidade de abstração e julgamento foi testada através de três provérbios (“mais vale um pássaro na mão que dois voando”, “quem não tem cão caça com gato” e “água mole em pedra dura, tanto bate até que fura”). Foi explicado ao examinado que seria apresentado uma espécie de “ditado” popular, então seria dito o provérbio e questionado ao indivíduo se o conhece, se o provérbio lhe era familiar. Em caso afirmativo foi solicitado que explicasse seu significado. Assim foi realizado para os três. Depois foi solicitado ao indivíduo que identificasse a diferença (se existisse) entre anão e criança, e posteriormente entre roubo e engano. Neste teste também utilizou o critério de acima ou abaixo de 50% correto.

A aplicação do teste durou aproximadamente 20 minutos.

3.4 Análise estatística

O delineamento experimental foi planejado para possibilitar a comparação dentre o grupo de interesse (NCC) com os grupos epilepsia e controle.

Nas comparações entre grupos e intragrupo, as variáveis nominais e categóricas foram analisadas através do Teste do Qui-quadrado, Teste Exato do Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher.

A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis com distribuição normal, foi utilizado o teste paramétrico análise de variância (ANOVA). Para variáveis com distribuição não-paramétrica, a comparação entre os grupos foi feita utilizando o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo Teste post-hoc de Dunn, quando necessário.

Nas comparações dentro do grupo NCC, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Foi estabelecido o nível de significância estatística $p \leq 0,05$ para todas as análises realizadas.

As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, em sua versão 17.0.

Resultados

4.1 Características gerais dos participantes

Foram avaliados 32 pacientes com NCC, 24 com epilepsia criptogênica e 32 controles, resultando em um total de 88 indivíduos avaliados.

A média de idade dos pacientes do grupo NCC foi de $45,2 \pm 10,2$ anos; a do grupo epilepsia foi de $43,1 \pm 11,3$ anos; e a do grupo controle foi de $45,8 \pm 11$ anos. Foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para aferir a normalidade dos valores obtidos na variável idade. Posteriormente, foi realizada uma análise de variância que evidenciou ausência de diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,63$).

Os participantes dos três grupos apresentaram semelhança em relação ao estado civil, gênero e idade, conforme ilustrado na tabela 3.

Tabela 3- Características das variáveis idade, gênero e estado civil nos três grupos estudados.

Variáveis	NCC (n=32)	Epilepsia (n=24)	Controle (n=32)	<i>p</i>
Idade	45,19 (10,19)	43,08 (11,33)	45,81 (10,96)	0,63
Gênero (n/freqüência)				0,83
Feminino	17 53,1%	14 58,3%	16 50%	
Masculino	15 46,9%	10 41,7%	16 50%	
Estado Civil (n/freqüência)				0,33
Casado	25 78,1%	18 75%	30 93,8%	
Divorciado	1 3,1%	0 0,0%	0 0,0%	
Solteiro	4 12,5%	5 20,8%	1 3,1%	
Viúvo	2 6,3%	1 4,2%	1 3,1%	

Médias (erro padrão), ANOVA; $p < 0,05$

Com referência ao nível de escolaridade, foi considerado como ensino fundamental, com nove anos de duração, a primeira etapa da educação básica; ensino médio, composto por três anos, a segunda etapa da educação básica; ensino superior, tendo a finalidade de obtenção de título de bacharel ou licenciatura; analfabeto, a pessoa que não possui escolaridade e não conhece

letras nem números; e por fim, analfabeto funcional, aquele que, mesmo com a capacidade de decodificar minimamente as letras, geralmente frases, sentenças, textos curtos e os números, não desenvolveu a habilidade de interpretação de textos e de fazer as operações matemáticas. Dessa forma, conforme apresentado na tabela 4, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao nível de escolaridade entre os três grupos estudados ($p = 0,81$).

Tabela 4- Características da variável nível de escolaridade nos três grupos estudados

Nível de Escolaridade	NCC (n=32)	Epilepsia (n=24)	Controle (n=32)	Total
Analfabeto Funcional	2 6,3%	0 ,0%	1 3,1%	3 3,4%
Fundamental Incompleto	10 31,3%	6 25,0%	10 31,3%	28 31,8%
Fundamental Completo	15 46,9%	12 50,0%	11 34,4%	38 43,2%
Médio Completo	2 6,3%	2 8,3%	4 12,5%	8 9,1%
Superior Completo	3 9,4%	3 12,5%	4 12,5%	10 11,4%

Em relação às comorbidades, não houve diferença significativa em relação à presença de diabetes mellitus ($p = 0,63$), hipertensão arterial sistêmica ($p = 0,61$) e sintomas depressivos ($p = 0,88$) entre os integrantes dos

três grupos estudados. Não foi observada a presença de doenças imunológicas nos participantes, conforme mostra a Tabela 5.

Na amostra coletada não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no percentual de presença de sintomas depressivos entre os três grupos estudados, porém, pode-se notar um percentual maior desses sintomas no grupo NCC.

Tabela 5- Características da variável comorbidades nos três grupos estudados

Variáveis (presença/ frequência)	NCC (n=32)	Epilepsia (n=24)	Controle (n=32)	<i>p</i>
Diabete Mérito	15,6%	12,5%	21,9%	0,630
Hipertensão	31,3%	25,0%	37,5%	0,608
Sintomas Depressivos	9,4%	4,2%	6,3%	0,875
Doenças Imunológicas	0%	0%	0%	
Epilepsia	84,4%	100,0%	0,0%	0,001

Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0,05$.

4.1.1 Características do Grupo NCC

Os pacientes do grupo NCC apresentaram um tempo médio da doença de $8,4 \pm 5,05$ anos.

Foram tratados com drogas antiparasitárias 46,88% dos pacientes que compõem esta casuística.

A maioria apresentou lesões de localização parenquimatosa (68,8%). Em seguida, 28,1% da amostra apresentaram lesões de localização ventricular e 3,1% de localização subaracnóide. O tipo morfológico mais freqüente foi a forma cística simples (65,6%). Em apenas oito pacientes (25% dos casos), havia lesão única. Com relação às fases evolutivas do parasita, predominaram as formas de cistos íntegros, ou seja, forma ativa da NCC, que corresponderam a 71,9% das lesões.

Todos os pacientes deste grupo eram brasileiros, tendo como origem os estados de São Paulo (75%) e Minas Gerais (25%).

Foi observada a seguinte distribuição do tipo de DAE utilizado por integrantes dos grupos NCC e GE: carbamazepina foi usada por 54,2% dos pacientes com NCC e por 66,7% daqueles com epilepsia criptogênica; fenobarbital foi utilizado por 25% do grupo NCC e por 25% do grupo epilepsia; fenitoína foi usada por 20,8% dos pacientes com NCC e por 8,3% daqueles com epilepsia criptogênica. Portanto, a distribuição do tipo de DAE utilizado por integrantes dos grupos NCC e GE foi estatisticamente semelhante ($p = 0,78$).

4.2 Avaliação Cognitiva

Considerando os pontos de corte de cada teste cognitivo, ou seja, os escores considerados alterados de acordo com a bateria de teste^{92,93}, pode-se

notar um elevado número de pacientes com NCC com resultados alterados nos diversos testes cognitivos. A tabela 6 apresenta, em número e frequência, os escores alterados nos diversos testes cognitivos nos três grupos estudados.

Tabela 6- Escores alterados nos diversos testes cognitivos, em número e frequência, nos três grupos estudados.

Testes Cognitivos	NCC (n=32)	Epilepsia (n=24)	Controle (n=32)	p
n/ frequência				
Escore alterado				
MEEM	13 40,6%	15 62,5%	7 21,9%	0,009
Span de dígitos	15 46,9%	16 66,7%	9 28,1%	0,02
Span de palavras	13 40,6%	13 54,2%	6 18,8%	0,02
Faces Famosas	1 3,1%	2 8,3%	0 0,0%	0,23
MLi	8 25%	3 12,5%	0 0,0%	0,01
MLr	15 46,9%	10 41,7%	6 18,8%	0,05
Abstração e Julgamento	1 3,1%	3 12,5%	0 0,0%	0,08
Cálculo	22 68,8%	15 62,5%	16 50%	0,29
Praxia Ideomotora	1 3,1%	0 0,0%	0 0,0%	0,4
Praxia Construcional	1 3,1%	3 12,5%	0 0,0%	0,08
Praxia Reflexiva	1 3,1%	6 25%	0 0,0%	0,001
SRV	10 31,3%	4 16,7%	0 0,0%	0,003

Abreviaturas: MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MLi: Memória lógica imediata; MLr: Memória lógica recente; SRV: Span de reconhecimento visual. Os valores em negrito mostram significância estatística ($p < 0,05$).

Conforme mostra a tabela 6, não houve diferença estatisticamente significativa entre o desempenho cognitivo dos três grupos estudados nos testes de reconhecimento de Faces Famosas ($p = 0,23$), capacidade de abstração e julgamento ($p = 0,08$), cálculo ($p = 0,29$), praxia ideomotora ($p = 0,4$) e construcional ($p = 0,08$).

O grupo NCC apresentou escores significativamente inferiores aos do GC nos testes em que a memória lógica imediata e recente foram avaliadas ($p = 0,01$; $p = 0,05$, respectivamente) e no teste de *span* de reconhecimento visual ($p = 0,003$).

O GE apresentou escores significativamente inferiores aos do GC nos testes do MEEM ($p = 0,009$), praxia reflexiva ($p = 0,001$) e *span* de dígitos ($p = 0,02$) e palavras ($p = 0,02$).

4.2.1 Comparações entre grupos

A tabela 7 ilustra o desempenho cognitivo dos três grupos estudados através da média obtida nos diversos testes em que os participantes do estudo foram submetidos.

Tabela 7- Média dos escores nos diversos testes cognitivos dos três grupos estudados.

Testes Cognitivos	NCC (n=32)	Epilepsia (n=24)	Controle (n=32)	<i>p</i>
Médias dos escores				
MEEM	22,5	19,5	24,5	0,016
Span de dígitos	6	5	6	0,001
Span de palavras	5	4	5	0,056
Faces Famosas	17	16,5	19	0,001
MLi	6	6	6	0,005
MLr	4	4	5	0,001
Cálculo	4	4	8	0,405
SRV	8	9	10	0,004

Abreviaturas: MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MLi: Memória lógica imediata; MLr: Memória lógica recente; SRV: Span de reconhecimento visual. Os valores em negrito mostram significância estatística ($p < 0,05$).

Conforme mostra a tabela acima, no teste Mini Exame do estado mental (MEEM)⁹¹ o GE apresentou escores significativamente inferiores aos do GC ($p = 0,016$). Destaca-se que o grupo NCC apresentou valores inferiores ao GC, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa.

Nos testes em que foram avaliadas a atenção e a memória operacional

(*span* de dígitos e *span* de palavras na ordem correta), o GC apresentou escores significativamente superiores aos do GE ($p = 0,001$ e $p = 0,056$; respectivamente). O grupo NCC apresentou escores semelhantes ao GC.

Os achados referentes à memória lógica imediata e recente revelaram um declínio cognitivo significativo nos grupos NCC e GE, em comparação ao GC ($p = 0,005$ e $p = 0,001$; respectivamente). O grupo NCC e GE também mostraram presença de prejuízos cognitivos significativos no reconhecimento de faces, quando comparados aos controles ($p = 0,001$).

No teste utilizado para testar a memória visual (*span* de reconhecimento visual), o grupo NCC apresentou escores significativamente inferiores aos do GC ($p = 0,004$). O grupo epilepsia apresentou um desempenho inferior ao GC, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa.

Os escores obtidos nos três grupos em relação aos testes em que foram avaliadas a praxia construcional e a praxia ideomotora não foram significativamente diferentes. No teste em que foi avaliada a praxia reflexiva, foi encontrada diferença significativa; o GE teve um desempenho significativamente inferior quando comparado ao grupo NCC e GC ($p = 0,002$).

No teste de cálculo e no teste que avaliou a capacidade de abstração e julgamento não houve diferença significativa no desempenho cognitivo entre os três grupos estudados.

Em síntese, na avaliação cognitiva, o grupo NCC teve desempenho significativamente inferior em relação ao grupo controle nos testes de memória lógica imediata e recente, faces famosas e memória visual. Os pacientes do grupo NCC não apresentaram desempenho significativamente pior que os do grupo epilepsia em nenhum dos testes cognitivos.

O grupo epilepsia apresentou escores inferiores ao grupo controle nos testes em que foram avaliadas a atenção e memória operacional (*span* de dígitos e *span* de palavras na ordem correta) e no teste em que foi avaliada a apraxia reflexiva.

4.2.2 Comparações intragrupo

Cruzando os resultados obtidos nos diversos testes cognitivos do grupo NCC em relação ao tipo morfológico, observou-se diferença estatisticamente significativa somente em teste. No teste do Mini Exame do estado mental (MEEM)⁹¹, os indivíduos que apresentavam a forma racemosa obtiveram um desempenho significativamente inferior quando comparados aos que apresentavam a forma cística simples ($p = 0,04$).

Em relação à localização dos cisticercos, pode-se notar que os indivíduos com lesões de localização parenquimatosa demonstraram escores significativamente inferiores no teste de Faces Famosas ($p = 0,009$) e no teste de memória lógica recente ($p = 0,05$), quando comparados àqueles com lesões ventriculares e no espaço subaracnóide.

Em relação ao número de lesões e à fase de desenvolvimento do parasita, não houve diferença estatisticamente significativa nos diversos testes cognitivos.

Discussão

Com o objetivo de avaliar a função cognitiva de pacientes com NCC do Ambulatório de Neurologia Tropical do HCFMRP-USP, foi realizado um estudo clínico observacional analítico com pacientes diagnosticados com NCC entre 18 e 60 anos de idade, com ou sem tratamento específico, em ambas as fases de desenvolvimento do parasita (formas ativa e inativa, segundo Sotelo et al.²⁵) e com os critérios diagnósticos clínico-laboratorial de NCC firmado de acordo com Del Brutto et al.²³.

Devido à possibilidade de etiologia multifatorial do declínio cognitivo na NCC, foram excluídos do estudo pacientes com idade avançada; portadores de doenças clínicas ou neurológicas concomitantes, não relacionadas à NCC, que pudessem cursar com manifestações psiquiátricas; usuários de drogas terapêuticas que pudessem afetar o estado mental (exceto as necessárias para o tratamento de epilepsia ou hipertensão intracraniana); dependentes alcoólicos, sendo o diagnóstico para dependência feito de acordo com DSM-IV⁸⁹ e CID-10⁹⁰.

Foram realizadas comparações entre o grupo de pacientes com NCC com dois outros grupos pareados por idade, gênero e nível educacional. Um grupo com indivíduos saudáveis, composto por indivíduos sem antecedentes neurológicos ou doenças psiquiátricas e um segundo grupo composto por pacientes com epilepsia criptogênica, os quais faziam uso de DAE.

O presente estudo também investigou a relação dos achados com o tipo morfológico (formas cística e racemosa), número, localização dos cisticercos e fase evolutiva da doença²⁵.

Em nossa casuística houve elevada prevalência da forma epilética da NCC (84,4% dos casos). A maior parte dos estudos epidemiológicos e clínicos

sobre NCC apontam uma prevalência estimada em 50 e 70% da forma epiléptica na doença⁹⁶, o que difere do valor encontrado neste estudo. De acordo com Moskowitz e Mendelsohn⁹⁷, a crise epiléptica é o sintoma mais comumente encontrado e ocorre em até 75% dos pacientes, podendo manifestar-se logo após a infecção inicial ou ao longo de até 30 anos após a infecção. Agapejev⁹ encontrou uma variação em relação à frequência da presença de crise epiléptica entre 11 a 92%, na qual foram mais frequentes no gênero masculino.

Pode-se relacionar esta diferença à adoção dos critérios diagnósticos de Del Brutto et al.²³, utilizados para compor a casuística deste estudo. Tais critérios são fortemente difundidos e amplamente utilizados em pesquisas formais sobre o assunto. As recomendações privilegiam os dados de neuroimagem em detrimento da apresentação clínica da NCC. O reconhecimento da forma parenquimatosa da doença fica privilegiado devido a qualidade e excelência exigida nos exames de neuroimagem. A maior dificuldade em estabelecer padrões de neuroimagem para o diagnóstico das outras formas da NCC faz com que estas fiquem confinadas a condições de alterações compatíveis com diagnóstico provável ou possível. Portanto, pode-se supor que na casuística do presente estudo houve um viés de seleção relacionado aos critérios utilizados, privilegiando as formas epiléticas da NCC em detrimento de outras.

Na amostra observa-se uma variação casual nos resultados em relação à presença de sintomas depressivos entre os três grupos estudados. Pode-se notar um percentual maior desses sintomas no grupo NCC (9,4%, contra 4,2% e 6,3% nos grupos GE e GC, respectivamente). Forlenza et al.⁸⁰ investigaram a

ocorrência e os fatores de risco para a morbidade depressiva em uma amostra de pacientes com NCC. Através do uso de escalas para depressão, encontraram o transtorno depressivo como o achado psiquiátrico mais freqüente (63,1%) entre os pacientes da amostra, sendo que 52,6% destes pacientes mostraram-se deprimidos no momento da avaliação e 10,5% apresentaram depressão no passado. Neste estudo, os antecedentes pessoais de depressão, sinais de atividade da doença e ocorrência de hipertensão intracraniana foram os que se correlacionaram com a presença de depressão.

Vários sintomas psiquiátricos são conhecidos como sendo consequência da NCC, porém, a depressão, ao invés de psicose, parece ser a apresentação mais frequente^{78,79}. Singh et al.⁹⁸ publicaram um estudo de caso no qual foi feito diagnóstico de psicose orgânica secundária à NCC em um homem com 35 anos de idade; o paciente não fazia uso de qualquer medicação; não havia história pessoal ou familiar de alguma doença psiquiátrica; mas tinha história de agitação, insônia, alucinações, delírios de perseguição e explosões violentas. Outro estudo⁷⁸ também investigou a presença de psicose em pacientes portadores de NCC e encontrou uma freqüência de 14,2%. Os autores destacam que a NCC deve ser incluída no diagnóstico diferencial de doenças psiquiátricas em áreas endêmicas.

Recentemente, Ciampi de Andrade et al⁸⁸ compararam o desempenho cognitivo de pacientes com NCC que se apresentaram inicialmente deprimidos e que foram tratados, com aqueles que inicialmente não estavam deprimidos. Realizaram uma primeira avaliação cognitiva nestes indivíduos inicialmente deprimidos e após prescreveram um tratamento farmacológico adequado. Somente após o controle sintomático da síndrome depressiva foi realizada uma

segunda avaliação cognitiva. Neste estudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos escores dos testes cognitivos entre os pacientes que se apresentaram inicialmente deprimidos e aqueles que inicialmente não estavam deprimidos.

As estimativas de prevalência de depressão são altamente variáveis, dependendo da metodologia utilizada para a avaliação psiquiátrica e da origem das amostras dos pacientes estudados. A depressão é uma comorbidade freqüente e de grande importância na NCC, que pode afetar o funcionamento cognitivo. É necessário ressaltar que no presente estudo não foi utilizado um instrumento específico e apropriado para o diagnóstico psiquiátrico de depressão. Foram coletadas informações referentes à presença de sintomas depressivos durante a entrevista e foram incluídos na casuística do presente estudo aqueles indivíduos que referiam não estarem deprimidos, ou que haviam estado, porém já haviam sido tratados no momento da avaliação.

Na casuística do presente estudo foi encontrado um valor de 87,5% de pacientes com NCC que apresentaram resultados alterados em ao menos um subteste da bateria de testes neuropsicológicos aplicada. Nossos achados salientam a alta prevalência de declínio cognitivo na NCC. Forlenza et al⁷⁸ também identificaram alta prevalência de declínio cognitivo em pacientes com NCC, inclusive com a mesma porcentagem (87,5%), e sugeriram que a NCC pode ser causa importante de disfunção cognitiva. Ciampi de Andrade et al⁸⁸ identificaram declínio cognitivo em quase dois terços dos casos de NCC ativa, o que também indica uma alta prevalência de declínio cognitivo nestes pacientes. Ressalta-se que o presente estudo investigou casos de NCC ativa e inativa, e houve um predomínio de pacientes com a forma ativa (71,9%).

O presente estudo mostrou, no grupo NCC, presença de prejuízos significativos em tarefas de memória visual, como reprodução visual e reconhecimento de faces. Os achados referentes à memória lógica imediata e recente também revelaram um declínio cognitivo significativo nestes pacientes, quando comparados aos controles. Ciampi de Andrade et al⁸⁸ encontraram nos pacientes com NCC ativa os seguintes domínios cognitivos mais freqüentemente acometidos: funções executivas, memória verbal, habilidades visuo-espaciais e linguagem.

É fundamental comparar o desempenho cognitivo entre pacientes portadores de NCC e controles saudáveis para determinar a presença de declínio cognitivo. No entanto, a presença de variáveis, como crises epiléticas e o uso de DAE, nos pacientes portadores de NCC, pode influenciar o desempenho cognitivo destes pacientes. Por este motivo, foi incluso um segundo grupo, aqueles com epilepsia criptogênica. Estes pacientes apresentam crises epiléticas, usam DAE e não possuem lesões identificáveis no encéfalo. De acordo com Huang et al.⁹⁹, pacientes com epilepsia criptogênica não apresentam alterações cognitivas basais tão significativas.

Pode-se observar no presente estudo que o grupo de pacientes com NCC e o GC apresentaram desempenho cognitivo significativamente superior, em comparação ao GE, nos testes cognitivos que envolveram a atenção e a memória operacional e na praxia reflexiva. E não houve diferença estatisticamente significativa nos testes cognitivos que avaliaram a praxia construcional e ideomotora, cálculo e capacidade de abstração e julgamento dos três grupos.

Um estudo realizado anteriormente⁸⁵, que investigou o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia associada pela presença de calcificações intracranianas sugestivas de NCC prévia e comparou com um grupo controle (sem epilepsia) e um grupo de pacientes com epilepsia sintomática secundária a diversas etiologias utilizou a bateria de testes neuropsicológicos utilizada no presente estudo. Nos seus resultados, encontraram que não houve diferença no desempenho cognitivo entre os três grupos estudados nos testes *span* de dígitos e palavras, cálculo e no Mini Exame do Estado Mental. Ressalta-se que no presente trabalho também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no desempenho no teste do cálculo entre os três grupos estudados. O grupo de pacientes com epilepsia associada pela presença de calcificações intracranianas sugestivas de NCC prévia apresentou um desempenho significativamente inferior em comparação aos controles nos testes de memória lógica imediata e recente, teste de faces famosas, *span* de reconhecimento visual e no teste de capacidade de abstração e julgamento. O grupo de pacientes com epilepsia sintomática secundária a diversas etiologias apresentou escores inferiores nos testes de praxia.

Outro estudo⁸⁶ que avaliou o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia sintomática secundária à esclerose mesial temporal portadores e não portadores de calcificações intracranianas, não encontrou diferenças de desempenho cognitivo entre os dois grupos.

No presente estudo observou-se uma relação entre o tipo morfológico e prejuízo no desempenho cognitivo em apenas um teste. No teste do MEEM, os indivíduos que apresentaram a forma racemosa apresentaram escores significativamente inferiores em comparação com aqueles que apresentaram a

forma cística. Pode-se constatar, também, uma relação entre a localização dos cisticercos e comprometimento cognitivo nos testes de Faces Famosas e memória lógica recente, sendo notado em ambos os testes, que indivíduos com lesões parenquimatosas apresentaram escores mais baixos quando comparados com aqueles com lesões de localização ventricular e subaracnóide. Os escores nos diversos testes cognitivos não foram associados com o número e com a fase de desenvolvimento do parasita.

Um estudo realizado anteriormente⁷⁸ encontrou uma associação da doença na forma ativa com maior morbidade psiquiátrica, e não encontrou correlação entre outras variáveis, como número e tipo de lesões cerebrais e uso de esteróides com declínio cognitivo. Outro estudo⁸⁸, similarmente não encontrou correlação entre escores cognitivos e número, localização ou tipo de lesões.

O comprometimento cognitivo em pacientes portadores de NCC pode ser possivelmente influenciado pela interação sinérgica entre o número, localização e diferentes fases evolutivas. Cabe ressaltar que nossa casuística foi composta por pacientes portadores de NCC que apresentavam lesões múltiplas ou única, acometidos por lesões correspondentes a diferentes estágios evolutivos dos cisticercos, que receberam ou não tratamento antiparasitário, com diferentes tipos morfológicos e localizações. Essas características da amostra levam a apresentações clínicas altamente heterogêneas.

Vale destacar uma limitação no presente estudo, um eventual viés de seleção. Nossa amostra foi composta por pacientes ambulatoriais, por isso,

tenha excluído aqueles que não conseguiam se locomover em consequência de um quadro neurológico mais grave.

Os achados do presente estudo indicam o declínio cognitivo como uma das manifestações clínicas na NCC. Portanto, a avaliação cognitiva deve estar presente no rol da avaliação clínica da NCC. No entanto, pesquisas futuras são necessárias para que os achados de nosso estudo sejam confirmados. Investigações acerca do desempenho cognitivo de pacientes com NCC com grupo de pacientes mais homogêneos e com amostras maiores são importantes para a compreensão do funcionamento cognitivo em pacientes portadores de NCC.

Conclusões

O presente trabalho permitiu as seguintes conclusões:

- Pacientes com NCC apresentam prejuízo cognitivo significativo em tarefas de memória visual (*span* de reconhecimento visual e teste de Faces Famosas) e nos testes referentes a memória lógica imediata e recente, em comparação aos controles saudáveis.
- O grupo epilepsia apresentou um desempenho cognitivo significativamente inferior em comparação ao grupo controle e de pacientes com NCC nos testes cognitivos que envolveram a atenção e a memória operacional (*span* de dígitos e de palavras) e na praxia reflexiva.
- Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho cognitivo nos três grupos estudados nos testes cognitivos que avaliaram a praxia construcional e ideomotora, cálculo e capacidade de abstração e julgamento.
- O tipo morfológico associou-se de forma significativa a prejuízo no desempenho cognitivo no Mini Exame do estado mental. Os indivíduos que apresentaram a forma racemosa apresentaram escores significativamente inferiores em comparação com aqueles que apresentaram a forma cística
- Indivíduos com lesões parenquimatosas apresentaram um desempenho inferior nos testes de Faces Famosas e memória lógica recente, quando comparados com aqueles com lesões de localização ventricular e subaracnóide.

- Os escores nos diversos testes cognitivos não se correlacionaram com o número de lesões e a fase de desenvolvimento do parasita.

Referências bibliográficas

1. TAKAYANAGUI, O. M., MARTINEZ, R., FIGUEIREDO, J. F. C., CHIMELLI, L. Parasitoses e Sistema Nervoso Central. In: LOPES, A. C. (ed.) *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca, 2ª edição, 2009, p. 2389-2394.
2. GARCIA, H. H., GONZALEZ, A. E., EVANS, C. A. W., GILMAN, R. H. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, 362:547-556, 2003.
3. TAKAYANAGUI, O. M., LEITE, J. P. NCC. *Rev Soc Bras Med Trop*, 34:283-290, 2001.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication (ITFDE). *MMWR Recomm Rep*, 42(RR 16):1-25, 1993.
5. BERN, C., GARCIA, H. H., EVANS, C., GONZALEZ, A. E., VERASTEGUI, M., TSANG, V. C., GILMAN, R. H. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Infect Dis*, 29:1203-1209, 1999.
6. HOBERG, E. P. *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socioeconomic significance. *Microbes Infect*, 4:859-866, 2002.
7. CANELAS, H. M. NCC: incidência, diagnóstico e formas clínicas. *Arq Neuropsiquiatr*, 20:1-16, 1962.
8. GUERRANT, R. L., BLACKWOOD, B. L. Threats to global health and survival: the growing crises of tropical infectious diseases – our “unfinished agenda”. *Clin Infect Dis*, 28:966-986, 1999.
9. AGAPEJEV, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da NCC no Brasil: análise crítica. *Arq Neuropsiquiatr*, 61:822-828, 2003.
10. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Projeto para o controle do complexo teníase/cisticercose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
11. ARSENI, C., SAMITCA, D. C. Cysticercosis of the brain. *Br Med J*, 2:494-497, 1957.
12. BARRIENTOS, J., SCHIRMER, E., SCHENONE, H., ARANDA, R., CONCHA, L., ROJAS A. Cysticercosis and hydatidosis investigation in 5,132 autopsies conducted at the Hospital Psiquiátrico de Santiago (1939-1966), *Bol Chil de Parasitol*, 22:150-155, 1967.

13. BRICEÑO, C. E., BIAGI, F., MARTINEZ, B. Cisticercosis: observaciones sobre 97 casos de autopsia. *Prensa Medica Mexico*, 26:193- 197, 1961.
14. COSTA-CRUZ, J. M., ROCHA, A., SILVA, A. M., DEMORAES, A. T., GUIMARÃES, A. H., SALOMÃO, E. C., ALCÂNTRA, T. M. Occurrence of cysticercosis in autopsies performed in Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 53:227-232, 1995.
15. PITTELLA, J. E. Neurocysticercosis. *Brain Pathol*, 7:681-693, 1997.
16. TURNER, G., SCARAVILLI, F. Parasitic and fungal infections. In: GRAHAM, D. I., LANTOS, P. L (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 7th edition. London: Arnold, 2002, p. 107-150.
17. DEL BRUTTO, O. H., SOTELO, J., ROMÁN, G. C. *Neurocysticercosis. A Clinical Handbook*. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1998.
18. LANGE, O. Síndrome liquorico da cisticercose encefalomeningea. *Rev Neurol Psiquiatr São Paulo*, 4:35-48, 1940.
19. MACHADO, L. R., LIVRAMENTO, J. A., VAZ, A. J., BUENO, E. C., MIELLI, S. R., BASTOULY, V., NÓBREGA, J. P. S. IgG intrathecal synthesis and specific antibody index in patients with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 60:395-399, 2002.
20. MINELLI, C., TAKAYANAGUI, O. M. Evaluation of intrathecal synthesis of IgG in neurocysticercosis. *J Neurol Sci*, 238:83-86, 2005.
21. PROAÑO-NARVAEZ, J. V., MEZA-LUCAS, A., MATA-RUIZ, O., GARCÍA-JERÓNIMO, C., CORREA, D. Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. *J Clin Microbiol*, 40:2115-2118, 2002.
22. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Epidemiología y control de la teniasis/cisticercosis en America Latina*. Version 3.0, 1994.
23. DEL BRUTTO, O. H., RAJSHEKHAR, V., WHITE JR, A. C., TSANG, V. C., NASH, T. E., TAKAYANAGUI, O. M., SCHANTZ, P. M., EVANS, C. A., FLISSER, A., CORREA, D., BOTERO, D., ALLAN, J. C., SARTI, E., GONZALEZ, A. E., GILMAN, R. H., GARCIA, H. H. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*, 57:177-183, 2001.
24. TAKAYANAGUI, O. M., ODASHIMA, N. S. Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int*, 55 (Suppl):S111-115, 2006.

25. SOTELO, J., GUERRERO, V., RUBIO, F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. *Arch Intern Med*, 145:442-445, 1985.
26. MACHADO, L. R., NÓBREGA, J. P. S., BARROS, N. G., LIVRAMENTO, J. A., BACHESCHI, L. A., SPINA-FRANÇA, A. Computed tomography in neurocysticercosis: a 10-year long evolution analysis of 100 patients with an appraisal of a new classification. *Arq Neuropsiquiatr*, 48:414-418, 1990.
27. KRAMER, L. D., LOCKE, G. E., BYRD, S. E., DARYABAGI, J. Cerebral cysticercosis: documentation of natural history with CT. *Radiology*, 171:459-462, 1989.
28. MARTINEZ, H. R., RANGEL-GUERRA, R., ELIZONDO, G., GONZALEZ, J., TODD, L. E., ANCER, J., PRAKASH, S. S. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *Am J Neuroradiol*, 10:1011-1019, 1989.
29. TEITELBAUM, G. P., OTTO, R. J., LIN, M., WATANABE, A. T., STULL, M. A., MANZ, H. J., BRADLEY JR, W. G. MR imaging of neurocysticercosis. *Am J Roentgenol*, 153:857-866, 1989.
30. TSANG VCW, BRAND J.A., BOYER, A. E. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis*, 159:50-59, 1989.
31. SANCHEZ AL, MEDINA MT, LJUNGSTROM I. Prevalence of taeniasis and cysticercosis in a population of urban residence in Honduras. *Acta Trop*, 69:141-149, 1998.
32. PALACIO, L. G., JIMÉNEZ, I., GARCIA, H. H., JIMÉNEZ, M. E., SÁNCHEZ, J. L., NOH, J., AHN, L., MORA, O., GIRALDO, M., TSANG, V. C. Neurocysticercosis in persons with epilepsy in Medellin, Colombia. The Neuroepidemiological Research Group of Antioquia. *Epilepsia*, 39:1334-1339, 1998.
33. HOUINATO, D., RAMANANKANDRASANA, B., ADJIDÉ, C., MELAKU, Z., JOSSE, R., AVODÉ, G., DUMAS, M., BOUTEILLE, B. Seroprevalence of cysticercosis in Benin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 92:621-624, 1998.

34. CORREA, D., SARTI, E., TAPIA-ROMERO, R., RICO, R., ALCANTARA-ANGUIANO, I., SALGADO, A., VALDEZ, L., FLISSER, A. Antigens and antibodies in sera from human cases of epilepsy or taeniasis from an area of Mexico where *Taenia solium* cysticercosis is endemic. *Ann Trop Med Parasitol*, 93:69-74, 1999.
35. SANCHEZ, A. L., LJUNGSTROM, I., MEDINA, M. T. Diagnosis of human neurocysticercosis in endemic countries: a clinical study in Honduras. *Parasitol Int*, 48:81-89, 1999.
36. GOMES, I., VEIGA, M., EMBIRUCU, E. K., RABELO, R., MOTA, B., MEZA-LUCAS, A., TAPIA-ROMERO, R., CARRILLO-BECERRIL, B. L., ALCANTARA-ANGUIANO, I., CORREA, D., MELO, A. Taeniasis and cysticercosis prevalence in a small village from Northeastern Brazil. *Arg Neuropsiquiatr*, 60:219-223, 2002.
37. RICHARDS, E., SCHANTZ, P. M. Laboratory diagnosis of neurocysticercosis. *Clin Lab Med*, 11:1011-1028, 1991.
38. GARCIA, H. H., MARTINEZ, M., GILMAN, R., HERRERA, G., TSANG, V. C., PILCHER, J. B., DIAZ, F., VERASTEGUI, M., GALLO, C., PORRAS, M., ALVARADO, M., NARANJO, J., MIRANDA, E. Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet*, 338:549-551, 1991.
39. SIMAC, C., MICHEL, P., ANDRIANTSIMAHAVANDY, A., ESTERRE, P, MICHAULT, A. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for the diagnosis and monitoring of neurocysticercosis. *Parasitol Res*, 81:132-136, 1995.
40. GARCÍA, H. H.; EVANS, C. A. W.; NASH, T. E., TAKAYANAGUI, O. M., WHITE JR, A. C., BOTERO, D., RAJSHEKHAR, V., TSANG, V. C. W., SCHANTZ, P. M., ALLAN, J. C., FLISSER, A., CORREA, D., SARTI, E., FRIEDLAND, J. S., MARTINEZ, S. M., GONZALEZ, A. E., GILMAN, R. H., DEL BRUTTO, O. H. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*, 15:747-756, 2002.
41. TAKAYANAGUI, O. M. Therapy for neurocysticercosis. *Expert Rev Neurother*, 4:129-139, 2004
42. WHITE JR, A. C. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis*, 24:101-115, 1997.

43. GARCIA, H. H., GONZALEZ, A. E., GILMAN, R. H. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Curr Opin Infect Dis*, 16:411-419, 2003.
44. RILEY, T., WHITE JR, A. C. Management of neurocysticercosis. *CNS Drugs*, 17:577-591, 2003.
45. TAKAYANAGUI, O. M., JARDIM, E. Therapy for neurocysticercosis. Comparison between albendazole and praziquantel. *Arch Neurol*, 49:290-294, 1992.
46. MATTHAIOU, D. K., PANOS, G., ADAMIDI, E. S., FALAGAS, M. E. Albendazole versus Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis*, 2:e194, 2008.
47. DEL BRUTTO, O. H.; ROOS, K. L.; COFFEY, C. S.; GARCIA, H. H. Meta-analysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med*, 145: 43-51, 2006.
48. CARPIO, A., ESCOBAR, A., HAUSER, W. A. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 39:1025-1040, 1998.
49. SOTELO, J., DEL BRUTTO, O. H. Review of neurocysticercosis. *Neurosurg Focus*, 12(article 1):1-7, 2002.
50. CARPIO, A., HAUSER, W. A. Prognosis of seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology*, 59:1730-1734, 2002.
51. COLLI, B. O., CARLOTTI, C. G., ASSIRATI JR, J. A., MACHADO, H. R., VALENCA, M., AMATO, M. C. Surgical treatment of cerebral cysticercosis: long-term results and prognostic factors. *Neurosurg Focus*, 12(article 3):1-13, 2002.
52. LEITE, J. P., TERRA-BUSTAMANTE, V. C., FERNANDES, R. M. F., SANTOS, A. C., CHIMELLI, L., SAKAMOTO, A. C., ASSIRATI, J. A., TAKAYANAGUI, O. M. Calcified neurocysticercotic lesions and post-surgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 55:1485-1491, 2000.
53. VELASCO, T. R., ZANELLO, P. A., DALMAGRO, C. L., ARAUJO, D. JR, SANTOS, A. C., BIANCHIN, M. M., ALEXANDRE, V. JR, WALZ, R., ASSIRATI, J. A., CARLOTTI, C. G. JR, TAKAYANAGUI, O. M., SAKAMOTO, A. C., LEITE, J. P. Calcified cysticercotic lesions and

- intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77:485-488, 2006.
54. BIANCHINI, M. M., VELASCO, T. R., TAKAYANAGUI, O. M., SAKAMOTO, A. C. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *Lancet Neurol*, 5:20-21, 2006.
 55. WICHERT-ANA, L., VELASCO, T. R., TERRA-BUSTAMANTE, V. C., ALEXANDRE, V. JR., WALZ, R., BIANCHINI, M. M., LEITE, J. P., ASSIRATI, J. A., CARLOTTI, C. G., ARAUJO, D., SANTOS, A. C., TAKAYANAGUI, O. M., SAKAMOTO, A. C. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive calcified neurocysticercosis. *Arch Neurol*, 61:117-119, 2004.
 56. CARPIO, A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*, 2:751-762, 2002.
 57. SALINAS, R., PRASAD, K. Drugs for treating neurocysticercosis (tapeworm infection of the brain). *Cochrane Database Syst Rev*, issue 2, CD000215, 2000.
 58. GARCIA, H. H., PRETELL, E. J., GILMAN, R. H., MARTINEZ, M., MOULTON, L. H., DEL BRUTO, O. H., HERRERA, G., EVANS, C. A. W., GONZALEZ, A. E. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*, 350:249-258, 2004.
 59. PROAÑO, J. V., MADRAZO, I., AVELAR, F., LOPEZ-FELIX, B., DIAZ, G., GRIJALVA, I. Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med*, 345:879-885, 2001.
 60. PROAÑO, J. V., MADRAZO, I., GARCIA, L., GARCIA-TORRES, E., CORREA, D. Albendazole and praziquantel treatment in neurocysticercosis of the fourth ventricle. *J Neurosurg*, 87:29-33, 1997.
 61. SOTELO, J., FLISSER, A. Neurocysticercosis: practical treatment guidelines. *CNS Drugs*, 7:17-25, 1997.
 62. MARQUES, M. P. C., TAKAYANAGUI, O. M., BONATO, P. S., SANTOS, S. R., LANCHOTE, V. L. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality*, 11:218-223, 1999.

63. MARQUES, M. P., TAKAYANAGUI, O. M., LANCHOTE, V. L. Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. *Braz J Med Biol Res*, 35:261-269, 2002.
64. TAKAYANAGUI, O. M., LANCHOTE, V. L., MARQUES, M. P. C., BONATO, P. S. Therapy for neurocysticercosis: pharmacokinetic interaction of albendazole sulfoxide with dexamethasone. *Ther Drug Monit*, 19:51-55, 1997.
65. SOTELO, J.; JUNG, H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokinet*, 34: 503-515, 1998.
66. LANCHOTE, V. L., GARCIA, F. S., DREOSSI, S. A., TAKAYANAGUI, O. M. Pharmacokinetic interaction between albendazole sulfoxide enantiomers and antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Ther Drug Monit*, 24:338-345, 2002.
67. LANCHOTE, V. L., MARQUES, M. P. C., TAKAYANAGUI, O. M., CARVALHO, R., PAIAS, F. O., BONATO, P. S. Simultaneous determination of albendazole sulfoxide enantiomers and albendazole sulfone in plasma. *J Chromatogr B*, 709:273-279, 1998.
68. PAIAS, F. O., LANCHOTE, V. L., TAKAYANAGUI, O. M., BONATO, P. S. Enantioselective analysis of albendazole sulfoxide in plasma using the chiral stationary phase. *Chirality*, 9:722-726, 1997.
69. PAIAS, F. O., LANCHOTE, V. L., TAKAYANAGUI, O. M., BONATO, P. S. Enantioselective analysis of albendazole sulfoxide in cerebrospinal fluid by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 22:3263-3269, 2001.
70. TAKAYANAGUI, O. M., BONATO, P. S., DREOSSI, S. A. C., LANCHOTE, V. L. Enantioselective distribution of albendazole metabolites in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *Brit J Clin Pharmacol*, 54:125-130, 2002.
71. ODASHIMA, N. S. Avaliação dos níveis de enantiômeros de sulfóxido de albendazol no LCR e no plasma na eficácia terapêutica da NCC. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2003.
72. CIOLI, D. Chemotherapy of schistosomiasis: an update. *Parasitol Today*, 14:418-422, 1998.

73. ALMEIDA, C. R. Taeniasis/cysticercosis: determinants and methods of control. In: *Taeniasis/cysticercosis complex: future trends toward its control*. PAHO/WHO, 1995.
74. TAKAYANAGUI, O. M. NCC. I- Evolução clínico-laboratorial de 151 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, 48:1-10, 1990.
75. TAKAYANAGUI, O. M., JARDIM, E. Aspectos clínicos da NCC. Análise de 500 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, 41:50-63, 1983.
76. SOTELO, J., MARIN, C. Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis. A long-term follow-up review of 92 cases. *J Neurosurg*, 66:686-689, 1987.
77. ESTAÑOL, B., CORONA, T., ABAD, P. A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49:1131-1134, 1986.
78. FORLENZA, O. V., VIEIRA FILHO, A. H. G., NÓBREGA, J. P., DOS RAMOS MACHADO, L., DE BARROS, N. G., DE CAMARGO, C. H., DA SILVA, M. F. Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:612-616, 1997.
79. TAVARES, A. R. Jr. Psychiatric disorders in neurocysticercosis. *Br J Psychiatry*, 163:839, 1993.
80. FORLENZA, O. V., VIERA FILHO, A. H., MACHADO, L. R., NOBREGA, J. P., DE BARROS, N. G. Transtornos depressivos associados à NCC: prevalência e correlações clínicas. *Arq Neuropsiquiatr*, 56:45-52, 1998.
81. PSARROS, T. G., ZOUROS, A., COIMBRA, C. Neurocysticercosis: a neurosurgical perspective. *South Med J*, 96:1019-1022, 2003.
82. DEL BRUTTO, O. H. Neurocysticercosis. *Semin Neurol*, 25:243-251, 2005.
83. GRIESINGER, W. Fortgesetzte Beobachtung u"ber Hirnkrankheiten, Cysticerken und ihre Diagnose. *Arch Kinderheilk*, 3:207-240, 1862.
84. DIAGANA, M., CRUZ, M. E., TABO, A., CRUZ, I., DUMAS, M., PREUX, P. M. Cognitive disorders in an Andean community located in a cysticercosis endemic zone of Ecuador. *Med Trop (Mars)*, 65:343-345, 2005.

85. BOPPRE, M. C. P., WILLE, P. R., GUARNIERI, R., REZEK, K., CARQUEJA, C., TREVISOL-BITTENCOURT, P. C., WALZ, J. C., BIANCHIN, M., WANGENHEIM, A., CHAVES, M. L., WALZ, R. Cognitive performance of patients with epilepsy and calcified neurocysticercotic lesions: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2:558-562, 2001.
86. TERRA-BUSTAMANTE, V. C., COIMBRA, E. R., REZEK, K. O., ESCORSI-ROSSET, S. R., GUARNIERI, R., DALMAGRO, C. L., INUZUKA, L. M., BIANCHIN, M. M., WICHERT-ANA, L., ALEXANDRE, V., TAKAYANAGUI, O. M., ARAUJO, D., DOS SANTOS, A. C., CARLOTTI, C. G., WALZ, R., MARKOWITSCH, H. J., SAKAMOTO, A. C. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy and incidental calcified neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:1080-1083, 2005.
87. RAMIREZ-BERMUDEZ, J., HIGUERA, J., SOSA, A. L., LOPEZ-MEZA, E., LOPEZ-GOMEZ, M., CORONA, T. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:1164 –1166, 2005.
88. CIAMPI DE ANDRADE D., RODRIGUES C. L., ABRAHAM R., CASTRO L. H., LIVRAMENTO J. A., MACHADO L. R., LEITE C. C., CARAMELLI, P. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. *Neurology*, 74(16):1288-95, 2010.
89. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – text revision (DSM-IV). 4 th edn. Washington, DC, USA: *American Psychiatric Association*, 2000.
90. WHO. ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*, 1992.
91. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30:389-399, 1989.
92. CHAVES, M. L. F., IZQUIERDO, I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand*, 85:378–382, 1992.

93. CHAVES, M. L. F., ILHA, D., MAIA, A. L. G., MOTTA, E., LEHMEN, R., OLIVEIRA, L. M. Diagnosing dementia and normal aging: clinical relevance of brain ratios and cognitive performance in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res*, 32:1133–1143, 1999.
94. FOSLSTEIN, M., FOLSTEIN, S., MCHUGH, P. Mini-mental state: a practical method for measuring the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189–198, 1975.
95. REBOK G., BRANDT J., FOLSTEIN, I. Longitudinal cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychol Neurol*, 3:91–7, 1990.
96. DEL BRUTTO, O. H., SANTIBANEZ, R., NOBOA, C. A., AGUIRRE, R., DIAZ, E., ALARCON, T. A. Epilepsy due to neurocysticercosis : analysis of 203 patients. *Neurology*, 42:389-392, 1992.
97. MOSKOWITZ, J., GEOFFREY, M. Neurocysticercosis. *Arch Pathol Lab Med*, 134:1560-1563, 2010.
98. SINGH, S., DHIKAV, V., AGARWAL, N., ANAND, K. S. An unusual cause of psychosis. *Lancet*, 363:1522, 2004.
99. HUANG, C. W., HSIEH, Y. J., TSAI, J. J., PAI, M. C. Cognitive performance in cryptogenic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 112:228 –233, 2005.

Apêndice

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Neurocisticercose

Nome da Pesquisa: **Avaliação da função cognitiva de pacientes com Neurocisticercose.**

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Carolina Trebi Penatti

Convidamos o (a) Sr. (a) a participar de uma pesquisa para ver se há ou não alguma diferença no funcionamento mental entre pacientes com Neurocisticercose e pessoas sem esta doença e em boas condições de saúde.

Antes da sua inclusão no estudo, leia com atenção este documento e faça todas as perguntas para que compreenda as implicações de sua participação. O (a) Sr. (a) receberá uma cópia deste documento.

Sua doença foi diagnosticada como sendo NEUROCISTICERCOSE ou “solitária na cabeça”. Algumas pesquisas feitas no passado mostram que em torno de 10% das pessoas com esta doença apresentam alguma dificuldade de memória. Estamos realizando o estudo para ver o funcionamento mental de pacientes com Neurocisticercose atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, comparando-os com um grupo controle, constituído por pessoas sem esta doença e em boas condições de saúde, numa população brasileira.

Temos planos de avaliar o funcionamento mental em 71 pessoas com o diagnóstico de neurocisticercose e em 71 pessoas sem a doença e em boas condições de saúde.

Esta pesquisa usa apenas um questionário de perguntas de forma que não há qualquer risco à sua saúde. A entrevista deve durar, no total, aproximadamente 20 minutos. Faremos a avaliação em uma sala silenciosa e o (a) senhor (a) ficará sentado (a). Primeiramente, vamos realizar algumas perguntas para identificação (nome, idade, anos de estudo e nível econômico). Em seguida, vamos aplicar alguns testes específicos para memória, linguagem, contas, identificação de rostos de artistas e coordenação de movimentos.

O resultado desta pesquisa não vai trazer qualquer benefício direto ao (à) senhor (a), mas poderá ajudar para entendermos melhor a doença.

Memória

Vamos avaliar a memória por meio de um teste de repetição de palavras e números. Para a repetição de palavras, vamos ler 10 palavras seguidas e logo após o (a) senhor (a) será solicitado (a) a lembrar quais foram as palavras lidas. Em relação aos números, vamos ler uma sequência de números para o (a) senhor (a) repetir em seguida.

Linguagem

Vamos mostrar dois objetos comuns (uma tesoura, por exemplo) e vamos pedir para que diga o nome do objeto. Iremos ler uma frase e solicitar que o (a) senhor (a) repita e também que escreva uma frase. Vamos mostrar um desenho e o (a) senhor (a) terá que copiá-lo em uma folha de papel.

Teste de Entendimento

Este teste usará três ditados populares. O (A) senhor (a) dirá se o conhece; em caso afirmativo, explicará o seu significado.

Conta

O (A) senhor (a) será solicitado (a) a fazer algumas contas (somar, diminuir e multiplicar).

Identificação de rostos de artistas

Neste teste vamos apresentar dez faces (rostos) de pessoas famosas para o (a) senhor (a) dizer quem são.

Coordenação de movimentos

Vamos solicitar que o (a) senhor (a) que faça alguns movimentos, como por exemplo, fingir pentear os cabelos e os dentes.

Compensação

O(a) Sr.(a) não receberá nenhum tipo de compensação econômica além dos benefícios citados por participar deste estudo.

Informações Confidenciais

Todas as informações deste estudo serão mantidas em segredo e apenas as pessoas que o entrevistarem e os pesquisadores que realizam este estudo terão acesso a sua identificação. Todos os documentos com informação pessoal serão guardados nos escritórios do estudo. Se os resultados deste estudo forem publicados, as pessoas que dele participarem não serão identificadas. Os arquivos não serão mostrados a nenhuma pessoa estranha ao estudo sem seu consentimento.

Problemas ou Perguntas

Este documento pode ter algumas palavras que não tenha entendido; por favor, solicite a seu médico ou a algum médico do estudo informações acerca das palavras ou informações que não estejam completamente claras. Se tiver alguma dúvida adicional, pergunte a aluna de pós-graduação Carolina Trebi Penatti.

Telefones: 16-3421-6487; 16-9222-2322

Aspectos Éticos

Se tiver dúvidas sobre os aspectos éticos do estudo ou achar que foi prejudicado ou tratado injustamente, por favor, comunique-se com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Participação Voluntária

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. O(a) Sr.(a) pode se recusar a participar ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou prejuízo, nem perda dos benefícios que lhe caibam. No caso de abandono,

será dado o tratamento médico normal e não terá qualquer prejuízo em seu atendimento médico ou na participação em estudos futuros.

CONSENTIMENTO

Li este termo de consentimento, foi me dado oportunidade de fazer comentários e de efetuá-los. Concordo voluntariamente em participar deste estudo. Recebo uma cópia desde termo de consentimento.

.....
.....
Nome: Participante ou Representante Legal RG: Data

.....
.....
Nome: Pesquisador RG: Data

Anexo

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 22 de julho de 2009

Ofício nº 2352/2009
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM NEUROCISTICERCOSE”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 291ª Reunião Ordinária realizada em 20/07/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 3819/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

CAROLINA TREBI PENATTI

PROF. DR. OSVALDO MASSAITI TAKAYANAGUI (Orientador)

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Protocolo de Testes Neuropsicológicos – Folha de Aplicação

MMSE – Mini-Exame do estado Mental

I.

ORIENTAÇÃO:		
1. Dia da semana	1	
2. Dia do mês	1	
3. Mês	1	
4. Ano	1	
5. Hora aproximada	1	
6. Local onde se encontra	1	
7. Endereço (como chegou ao local)	1	
8. Andar/ Setor	1	
9. Cidade	1	
10. Estado	1	
REGISTRO DE DADOS: (1 ponto para cada)		
Pente, Rua, Azul	3	
CÁLCULO:		
Serial de 7 (100-7 ...)	5	
100 / 93 / 86 / 79 / 72		
Alternativo: Sequência de dígitos (5 8 2 6 9 4 1)		
EVOCAÇÃO:		
Pente, Rua, Azul	3	
LINGUAGEM:		
Nomear uma caneta e um relógio	2	
Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá.”	1	
Obedecer à ordem: “Pegue o papel com a sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão.”	3	
Ler e obedecer: “Feche os olhos.”	1	
Escrever uma frase	1	
Copiar o desenho	1	
TOTAL:		

II.**DS (Span de dígitos):**

5 8 2		6 9 4	
6 3 9 4		7 2 8 6	
4 2 7 3 1		7 5 8 3 6	
6 1 9 4 7 3		3 9 2 4 8 7	
5 9 1 7 4 2 8		4 1 7 9 3 8 6	
5 8 1 9 2 6 4 7		3 8 2 9 5 1 7 4	
2 7 5 8 6 2 5 8 4		7 1 3 9 4 2 5 6 8	
TOTAL:			

III.**WS (Span de palavras)**

(Correto = 1; colocar ordem evocação):

1. HOMEM		6. PANELA	
2. CARRO		7. RUA	
3. FLOR		8. JARDIM	
4. LIVRO		9. CADEIRA	
5. CASA		10. ESTRELA	
TOTAL:			

IV.**Faces** (Nome = 2, Outro = 1 e Nada = 0)

1. Roberto Carlos		6. Papa	
2. Fausto silva (Faustão)		7. Hebe Camargo	
3. Xuxa		8. Silvio Santos	
4. Pelé		9. Renato Aragão (Didi?)	
5. Regina Duarte		10. Chico Anísio	
TOTAL:			

V.

Memória Lógica – ML (“Short Story”)

Ana / é uma empregada doméstica. / Tem 23 anos. / Tem 3 filhos. / Há 30 dias foi despedida do emprego. / Seu aluguel está atrasado 2 meses. / Como não consegue outro emprego, / alguns amigos se reuniram, / e fizeram uma rifa / para ajudá-la.

MLi

(score imediato)

TOTAL: _____

VI.

MLr’ (10’)

(score recente – “delayed”)

TOTAL: _____

VII.

Abstração e Julgamento

Provérbios:

1. Mais vale um pássaro na mão do que dois voando

2. Quem não tem cão caça com gato

3. Água mole em pedra dura, tanto bate até que fura.

Diferenças:

1. Anão – Criança

2. Roubo – Engano

VIII.

Cálculo:

Sequência de subtrações de 7 (MMSE) = _____

11 X 6 = _____

11 + 6 = _____

85 – 27 = (com papel) _____

TOTAL: _____

IX.

A) Ideomotora

Pentear

Escovar os dentes

Gesto de abanar para alguém longe

B) Construcional

Copiar:

CASA → janela e porta: 1 / telhado: 1 / dois lados: 1 / perspectiva: 1

RELÓGIO → forma circular: 1 / números inteiros: 1 , corretos: 1 e simetria: 1 / hora certa: 1

C) Reflexiva

Imitar gestos sem sentido

GESTO 1:

GESTO 2:

X.

SRV

8 24 12 5 19 28 10 01 15 23 26 3 17 13