Ronaldo Abraham

**Neurocisticercose: relação entre dosagem de
antígenos de *Taenia* no líquido cefalorraquidiano
e imagem através de ressonância magnética**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Dr. Luís dos Ramos Machado

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abraham, Ronaldo

Neurocisticercose : relação entre dosagem de antígenos de *Taenia* no líquido cefalorraquidiano e imagem através de ressonância magnética / Ronaldo Abraham. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Luís dos Ramos Machado.

Descritores: 1.Neurocisticercose/diagnóstico 2.*Taenia*/imunologia 3.Líquido cefalorraquidiano 4.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/SBD-333/06

À memória de meus pais, Oscar e Leonor, mestres sem diploma, cuja sabedoria temo nunca alcançar;

Aos meus irmãos, César, João Otávio, Iolanda, Murilo, Roberto e Leila, ao mesmo tempo exemplo e incentivo;

Às minhas filhas, Mariana e Letícia, doces luzes que iluminam meu caminho;

E principalmente a ti, Nôra, terna e incansável companheira de todas as horas.

Agradecimentos

À Prof. Adelaide Vaz

À Dra. Cláudia da Costa Leite

Ao Prof. Dr. José Antonio Livramento

Ao Dr. Luiz Fernando Costa Nascimento

Agradecimento especial

Ao Dr. Luís dos Ramos Machado

Além de orientação, recebi amizade,
respeito e compromisso, características
tão marcantes de tua personalidade.

SUMÁRIO

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1 Aspectos biológicos e imunológicos do parasita.....	5
3.2 Aspectos clínico-epidemiológicos.....	7
3.3 Aspectos diagnósticos.....	12
3.3.1 Neuroimagem.....	13
3.3.2 Exame do líquido cefalorraquidiano.....	16
3.4 Aspectos terapêuticos.....	18
4. MÉTODOS.....	21
4.1 Casuística.....	21
4.2 Características gerais dos pacientes.....	22
4.3 Métodos.....	28
4.3.1 Exame do líquido cefalorraquidiano.....	28
4.3.3.1 A pesquisa de antígenos anti- <i>Taenia</i>	30
4.3.2 Exames no soro sanguíneo.....	31
4.3.3 O estudo da barreira hemato-encefálica / hemato-LCR.....	32
4.3.4 Exame de ressonância magnética encefálica.....	33
4.3.5 Método estatístico.....	38
5. RESULTADOS.....	40
5.1 Caracterização do exame do LCR.....	40
5.2 Caracterização do exame de soro sanguíneo.....	48

5.3	Caracterização da barreira hemato-encefálica.....	52
5.4	A presença de antígeno em relação às variáveis clássicas do exame de LCR e às reações imunológicas no LCR e no soro sanguíneo.....	53
5.5	Presença de antígeno de <i>Taenia</i> em relação às formas clínicas.....	55
5.6	Caracterização do exame de ressonância magnética.....	55
5.7	A detecção de antígeno em relação aos dados do exame de ressonância magnética.....	60
6.	DISCUSSÃO.....	62
6.1	Aspectos relativos à casuística.....	62
6.1.1	A prevalência das diversas formas clínicas da NC.....	63
6.1.2	O uso de drogas parasitocidas nos doentes com NC.....	64
6.1.3	O uso de drogas antiinflamatórias nos doentes com NC.....	66
6.2	A pesquisa de antígenos de <i>Taenia</i> , o LCR e os exames de imagem.....	66
6.2.1	O método é congruente com os dados do exame de LCR e de imagem?.....	67
6.2.1.1	Congruência com os dados do exame de LCR.....	67
6.2.1.2	Congruência com os dados de neuroimagem.....	70
6.2.2	O método acrescenta informações que podem ter utilidade na prática clínica?.....	74
7.	CONCLUSÕES.....	76
8.	ANEXOS.....	78
9.	REFERÊNCIAS.....	84

Apêndice: Texto em Inglês, segundo instruções para publicação nos Arquivos de Neuro-Psiquiatria

RESUMO

Abraham, Ronaldo. Neurocisticercose: relação entre dosagem de antígenos de *Taenia* no líquido cefalorraquidiano e imagem através da ressonância magnética. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Neurologia. São Paulo, 2006.

Neurocisticercose (NC) é a doença parasitária mais comum do sistema nervoso central, representando grave problema de saúde pública em nosso país. O diagnóstico da NC é baseado em dados clínicos e epidemiológicos, reações sorológicas específicas no soro e líquido cefalorraquidiano (LCR), além de exames de neuroimagem. A detecção de antígenos de *Taenia* através de teste de ELISA, mediante a utilização de anticorpos altamente purificados, constitui metodologia recente capaz de informar sobre a vigência de atividade clínica da doença.

O objetivo deste estudo foi determinar a relação entre a dosagem de antígenos de *Taenia* no LCR com as imagens obtidas através da ressonância magnética encefálica, em pacientes com o diagnóstico definitivo de NC segundo os critérios diagnósticos atuais. Sessenta e três pacientes foram submetidos a exame detalhado do LCR, incluindo contagem global de leucócitos com determinação do perfil citomorfológico em todas as amostras, exame bioquímico, pesquisa de anticorpos da classe IgG para sífilis, toxoplasmose e cisticercose (reação de fixação do complemento, imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e ensaio imunoenzimático), além de pesquisa de antígeno de *Taenia* através de teste de ELISA, utilizando anticorpos de soro de coelhos imunizados com líquido

vesicular da *Taenia crassiceps*. Uma amostra de sangue foi colhida simultaneamente à coleta do LCR para dosagem das proteínas totais e frações e pesquisa de anticorpos para cisticercose através das reações de fixação do complemento, imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e ensaio imunoenzimático (ELISA); a avaliação da função da barreira hemato-liquórica foi calculada através do quociente de albumina. Um exame de ressonância magnética (RM) encefálica foi realizado em todos os pacientes, e as lesões foram avaliadas segundo seu número total, localização e fase evolutiva.

Observamos relação significativa entre a detecção de antígenos de *Taenia* e o número total de lesões e do número de cistos íntegros detectadas pela RM. Quando comparados dois ou mais cistos em degeneração com apenas um cisto, observamos detecção significativamente mais alta no primeiro grupo. Encontramos também detecção de antígenos significativamente mais alta quando as lesões se localizavam na profundidade dos hemisférios cerebrais, mas não na presença de cistos calcificados.

Os resultados demonstram que a detecção de antígenos de *Taenia* se mostra congruente com os achados de neuroimagem. Algumas outras variáveis estudadas no LCR, como número de células, teor de globulinas gama e teste de ELISA, também se mostraram concordantes, demonstrando que a resposta inflamatória na NC mobiliza tanto a imunidade celular quanto a imunidade humoral.

DESCRITORES: 1. Neurocisticercose/diagnóstico 2. *Taenia*/imunologia 3. Líquido cefalorraquidiano 4. Imagem por ressonância magnética encefálica.

SUMMARY

Abraham, Ronaldo. Neurocysticercosis: relationship between *Taenia* antigen detection in the cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging. Thesis – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Neurologia. São Paulo, 2006.

Neurocysticercosis (NC) is the most common parasitic infection of the nervous system, remaining a serious public health in our country. NC diagnosis is supported by clinical and epidemiological data, specific serological reactions in the blood and cerebrospinal fluid (CSF) and neuroimaging findings. Detection of anti-*Taenia* antigens using ELISA techniques is a recent methodology that provides information about clinical activity of the disease.

The objective of the study was to determine relationship between *Taenia* antigen detection in the CSF and magnetic resonance imaging (MRI) in patients with definite diagnosis of NC according to current diagnostic criteria. Sixty-three patients were submitted to a CSF examination, including global leukocyte count with cytomorphological profile, biochemical tests, IgG class antibodies research for syphilis, toxoplasmosis and cysticercosis (complement fixation test, indirect immunofluorescence, passive hemagglutination and enzyme-linked immunosorbent assay), and *Taenia* antigen research. Antigens were detected in CSF samples by ELISA assay obtained from rabbit sera antibodies immunized with *Taenia crassiceps* cysticerci vesicular fluid. A blood sample was simultaneously collected in order to perform IgG class antibodies research for cysticercosis (complement

fixation test, indirect immunofluorescence, passive hemagglutination and enzyme-linked immunosorbent assay) and protein content with its fractions; blood-CSF barrier function was evaluated by assessing the CSF/serum albumin quotient. A MRI was performed in every patient; the lesions were evaluated in relation to its total number, location and evolutive phases.

We observed a significant relationship between *Taenia* antigen detection and the total number of lesions and intact cysts detected by MRI. When comparing two or more degenerating cysts with only one we observed a significant higher antigen detection in the first group. We also found a significant higher antigen detection when cysts were deeply located in the cerebral hemispheres, but not in the presence of calcified cysts.

Results demonstrate that *Taenia* antigen detection is congruent with neuroimaging findings. Some CSF characteristics, like number of cells, gamma globulin concentration and ELISA assay were also concordant with *Taenia* antigen detection, indicating that inflammatory reaction in NC comprises cellular and humoral immunological factors.

DESCRIPTORS: 1. Neurocysticercosis/diagnosis 2. *Taenia*/immunology 3. Cerebrospinal fluid 4. Magnetic resonance imaging.

1. INTRODUÇÃO:

A neurocisticercose (NC) corresponde à forma clínica mais freqüente e grave da cisticercose humana, sendo causada pelo *Cysticercus cellulosae*, a forma larvar da *Taenia solium*, quando esta se localiza no sistema nervoso central. Assim como outras doenças infecciosas, como a malária, a tuberculose, a hanseníase, a esquistossomose, a tripanossomíase americana, a NC pode ser considerada uma doença negligenciada do ponto de vista de saúde pública. Apesar de algumas mudanças recentes no perfil epidemiológico destes pacientes, é uma doença que atinge preferencialmente populações mais pobres, o que pode desestimular pesquisas na área e investimentos governamentais. Provavelmente por estes motivos, vemos hoje a doença mostrar avanços em sua disseminação pelo mundo, atingindo números preocupantes nos continentes mais pobres, e voltando a atingir regiões desenvolvidas como a América do Norte e a Europa.

A NC é uma doença infecciosa com características bastante particulares, podendo provocar manifestações neurológicas variadas e pouco específicas. Em algumas ocasiões o quadro neurológico pode ser monofásico, mas, freqüentemente, observamos pacientes que mostram recidiva de sintomas, indicando que o equilíbrio estabelecido entre o parasita e o hospedeiro pode se romper, e dar lugar a novo surto da doença. Por este motivo, a NC deve ser considerada uma doença crônica recorrente. Embora algumas drogas disponíveis no mercado se mostrem eficazes no seu tratamento, não se pode dizer que sejam

úteis em todas as formas da doença e isentas de graves efeitos colaterais. Por vezes, evitamos o uso de drogas parasitocidas temendo complicações.

O diagnóstico da NC é grandemente baseado em exames de neuroimagem e na análise do líquido cefalorraquidiano. Pode ser difícil defender-se hoje a realização do exame do LCR, especialmente por este ser obtido através de procedimento invasivo, habitualmente uma punção lombar, frente a imagens sedutoras e reveladoras da ressonância magnética encefálica, obtidas de forma mais confortável para o paciente. A identificação do escólex do parasita em exame de neuroimagem permite, como em nenhuma outra doença infecciosa, inferir o diagnóstico de NC. A análise simultânea destes exames, porém, pode nos fornecer uma preciosa posição da evolução da doença naquele momento. A detecção de antígenos liberados pelo parasita é um procedimento de baixo custo, que tem permitido investigar a atividade clínica da NC e, possivelmente, orientar melhor a estratégia terapêutica para aquele paciente.

Tão antiga quanto perigosa, a NC precisa ser combatida de forma mais eficaz, especialmente quanto à sua prevenção. É uma doença atribuída ao subdesenvolvimento e endêmica em nosso país. Perante a população leiga, e mesmo entre profissionais de saúde, sua etiopatogenia não é perfeitamente conhecida. Suas graves repercussões neurológicas e controversas formas de tratamento mostram como ainda precisamos conhecê-la melhor.

2. OBJETIVOS:

Os objetivos deste estudo são:

- (1) determinar o teor de antígenos de *Taenia* no LCR em doentes com neurocisticercose.
- (2) estudar, nesses doentes, a relação entre a presença de antígenos de *Taenia* no LCR e as imagens obtidas através de RM.
- (3) determinar, em conjunto com os dados de neuroimagem e das reações imunológicas nesses doentes com neurocisticercose, a importância clínica da detecção de antígenos de *Taenia* no LCR.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

A cisticercose humana é causada pela forma larvar da *Taenia solium*, ocorrendo quando o homem ocupa a posição de hospedeiro intermediário no ciclo deste parasita. Sua forma mais comum e grave é representada pelo comprometimento do sistema nervoso, sendo então chamada de Neurocisticercose (NC). Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, esta doença ainda constitui um grave e negligenciado problema de saúde pública, ocorrendo de forma endêmica em diversas partes do mundo, especialmente onde existam condições sanitárias deficientes¹⁻⁴. Apesar de conhecida há séculos^{5,6} e de ser considerada uma doença potencialmente erradicável, ainda aflige milhões de indivíduos no mundo, sendo responsável por aproximadamente 50000 óbitos por ano⁷⁻⁹. A implantação de uma forma mais sistemática de notificação da doença é necessária para que se tenha uma visão mais verdadeira e ampla da dimensão do problema em nosso país. Além da notificação compulsória, estratégias de prevenção da doença devem incluir programas de intervenção a curto e longo prazos, e envolvem medidas terapêuticas, educativas e sanitárias¹⁰.

O reconhecimento da NC parte de dados clínicos e epidemiológicos, e se apóia em exames complementares, como os exames de neuroimagem, especialmente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), além do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). Os resultados dos exames de imagem permitem, isoladamente, o diagnóstico da NC em muitos casos. Além disso, podem demonstrar a magnitude da doença, fornecendo número e localização precisa das lesões. O exame do LCR nos dá informações

preciosas sobre a resposta inflamatória que ocorre na NC, permitindo uma melhor compreensão da interface entre parasita e hospedeiro. Nem sempre se observa uma relação direta entre a gravidade da doença e os achados de neuroimagem, sendo necessária a avaliação conjunta do resultado destes exames com a expressão clínica da doença de cada paciente. Cada vez parece mais inadequada a classificação das lesões em ativas ou inativas, baseada apenas em critérios de imagem^{11,12}, já que freqüentemente encontramos formas inativas do ponto de vista de imagem, com importantes manifestações clínicas e liquóricas. O melhor conhecimento do assunto acarretará formas mais adequadas de tratamento, que até hoje é controverso¹³.

3.1 Aspectos biológicos e imunológicos do parasita:

A cisticercose humana é causada pelo *Cysticercus cellulosae*, a forma larvar da *Taenia solium*. Contrariamente à crença populacional leiga, que relaciona a doença à ingestão de carne suína contaminada, a cisticercose é causada pela ingestão de água ou alimentos contaminados com fezes humanas que contenham ovos de *Taenia solium*. Esta contaminação pode ocorrer ainda no local de produção destes alimentos, especialmente através da irrigação ou adubação de hortas e pomares com material contaminado, ou em qualquer outra fase posterior de manipulação dos alimentos. Trata-se, portanto, de uma doença onde a contaminação ocorre de humano para humano, onde os suínos exercem apenas um papel de hospedeiro intermediário. Além desta forma mais comum de contaminação, conhecida por hetero-infecção, pode haver a auto-infecção, que

ocorre em menos de 10% dos casos¹, quando indivíduos portadores de teníase levam os ovos contaminantes à própria boca.

Estes ovos, liberados depois do rompimento das proglotes, podem permanecer viáveis por meses no meio ambiente, e, portanto, competentes para a contaminação. Depois de ingeridos, os ovos sofrerão a ação do suco gástrico, quando então se rompem, liberando a oncosfera. Esta forma primitiva do parasita ganha a circulação, podendo atingir diversos órgãos, onde atingirá a forma larvar plena em alguns meses. Os tecidos preferencialmente atingidos por estas larvas são o subcutâneo, o músculo, os olhos e o sistema nervoso central¹⁴, com especial tropismo para este último, atingindo cifras de 90%¹, onde a cisticercose terá sua mais grave repercussão clínica.

A forma larvar da *Taenia solium* (*Cysticercus cellulosae*) é representada por uma vesícula semi-transparente que contém líquido no seu interior e o escólex. Esta forma vesicular pode permanecer íntegra por vários anos, quando, por processo natural ou induzido por medicação parasiticida, entra em degeneração. Passa então pelas fases coloidal e grânulo-nodular, denominadas em conjunto como fases transicionais, e atingem a fase calcificada¹⁵. Na forma racemosa (*Cysticercus racemosus*) o escólex é geralmente ausente ou residual, e apresenta múltiplas vesículas interligadas.

A vesícula pode se manter viável por um tempo prolongado, graças a mecanismos de evasão imunológica¹⁶ que permitem uma convivência pacífica entre parasita e hospedeiro. Vários mecanismos são propostos, entre eles a interferência com a síntese protéica do hospedeiro e a produção de substâncias que induzem imunossupressão celular. As reações de imunidade celular na NC

podem variar bastante¹⁷, estando intimamente relacionada com a gravidade da expressão clínica da doença. Embora ainda não totalmente conhecidas, acredita-se que alguns fatores como número e localização dos parasitas, idade e gênero do paciente possam interferir no perfil imuno-inflamatório^{18,19}, e, conseqüentemente, na heterogeneidade clínica da doença. A severidade clínica está diretamente relacionada com a celularidade no LCR, especialmente a presença de neutrófilos e eosinófilos, com níveis elevados de subclasses de IgG e de proteínas, e algumas interleucinas¹⁸.

Os cistos íntegros, dentro de seu perfil imunológico, liberam através de sua membrana, proteínas de baixo peso molecular e baixo poder imunogênico, de modo a criar condições de tolerância com o hospedeiro. Antígenos de maior peso molecular são liberados apenas quando os cistos entram em degeneração, provocando a reação inflamatória perilesional, que habitualmente é acompanhada de reação antígenos-anticorpo e precipitação de imunocomplexos.

3.2 Aspectos clínico-epidemiológicos:

A NC é a doença parasitária que mais comumente acomete o sistema nervoso em nosso meio, atingindo prevalências alarmantes em algumas regiões; na cidade de Ribeirão Preto é relatada uma prevalência de 71,8 casos para 100.000 habitantes²⁰. Embora mais freqüentemente relatada em estados das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do nosso país^{21,22}, é cada vez mais comum o relato de um número expressivo de casos diagnosticados em outros estados da União²²⁻²⁹. Áreas onde não se registra a doença pode representar uma limitação

diagnóstica, e não inexistência da doença. Outro dado epidemiológico importante é a grande frequência de NC em exames anátomo-patológicos, muitas vezes em indivíduos sem histórico ou manifestações clínicas da doença. Além de ser uma doença endêmica em grandes regiões do globo terrestre, como na Ásia, na África e na América Latina³⁰⁻³³, a NC tem sido considerada uma doença emergente em regiões que há algum tempo se julgavam livres dela. Diversas regiões da América do Norte são hoje pontos de endemia da NC, especialmente áreas de grande população de imigrantes latinos^{34,35}. Mesmo em estados americanos em que a presença de latinos não seja importante, foram adotados cuidados especiais para o combate à doença, como a implantação da notificação compulsória de todos os casos diagnosticados³⁶. Tornou-se clássica a descrição de casos em judeus ortodoxos de Nova Iorque³⁷, apontando, ao mesmo tempo, que a doença não é transmitida pela ingestão de carne suína, mas sim por alimentos contaminados. Pelo mesmo motivo, a Europa volta a se preocupar com a doença³⁸⁻⁴¹, também por atrair um grande número de imigrantes de regiões endêmicas. Nas áreas endêmicas a NC é causa importante de internações hospitalares e a mais importante causa de epilepsia adquirida. Estima-se que na América Latina existam 400000 pessoas com NC sintomática⁴².

A NC é uma doença que acomete indivíduos de qualquer idade, com nítido predomínio em indivíduos adultos jovens, entre os 21 e 40 anos de idade, sendo um pouco mais comum no gênero masculino. No gênero feminino, o comprometimento ocorre numa faixa etária um pouco mais baixa que no masculino, além de exibir quadros habitualmente mais graves¹. Tal fato parece ocorrer em virtude de características distintas da resposta inflamatória nos dois

gêneros^{18,19}. Outro aspecto importante do ponto de vista epidemiológico, é a tendência à urbanização da doença, que antigamente era praticamente restrita a áreas rurais, e agora registra índices cada vez maiores em áreas urbanas¹.

Embora as manifestações epiléticas sejam os sintomas mais comuns na NC, não se pode dizer que exista um quadro clínico específico da doença. Em verdade, o que chama a atenção é o pleomorfismo com que esta doença pode se manifestar⁴³⁻⁴⁴, podendo se expressar clinicamente de formas bastante variáveis, dependendo da localização, número, fase evolutiva do parasita e de características particulares do hospedeiro. Admite-se que a NC seja a causa mais comum de epilepsia de início na idade adulta na América Latina⁴⁵⁻⁴⁷, com uma prevalência duas vezes maior que a referida em países desenvolvidos⁴⁸. Crises epiléticas chegam a acontecer em até 92% dos pacientes em diversas séries, e podem ocorrer em qualquer fase de evolução do parasita. São mais comuns nas fases transicionais⁴⁹, provavelmente como consequência da reação inflamatória, mas também ocorrem na fase de vesícula íntegra e em sua fase de calcificação⁵⁰, provavelmente pela formação de gliose perilesional nesta última. As crises são mais freqüentemente do tipo parcial simples⁵¹; as crises motoras podem ter sintomas positivos ou negativos. Nem sempre a localização dos cistos guardará relação com a localização das crises, especialmente nas lesões calcificadas⁵² e na fase de cistos íntegros. Crises parciais complexas podem também ocorrer, algumas vezes relacionadas com esclerose mesial temporal^{53,54} ou atrofia hipocampal⁵⁵. Crises generalizadas primárias são menos comuns que as secundariamente generalizadas. As manifestações epiléticas na NC são em geral de fácil controle medicamentoso e baixo risco de recorrência⁵⁶; discute-se

ainda se o tratamento parasiticida possa interferir no índice de recorrência destas manifestações^{57,58}.

A síndrome de hipertensão intracraniana (SHIC) não é tão comum quanto a síndrome epiléptica na NC, mas certamente traz uma grande preocupação com relação ao enfoque terapêutico destes pacientes, em virtude da gravidade do quadro clínico. Podemos dividir a SHIC na NC em dois grupos. No primeiro deles existe bloqueio, permanente ou transitório, do fluxo liquórico, pela presença de cisticercos nas cavidades dos ventrículos. Quando o cisticerco está livre em um dos ventrículos, podemos observar SHIC de caráter intermitente, muitas vezes precipitada por movimentos bruscos da cabeça, que é conhecida como síndrome de Bruns⁵⁹. Frequentemente a presença de cisticercos nos ventrículos determina reação inflamatória do epêndima, podendo provocar aderências dos cistos às paredes ventriculares, e conseqüente SHIC mantida⁶⁰⁻⁶². O quadro clínico é de cefaléia grave e sustentada, vômitos, papiledema e alterações da consciência. A hidrocefalia como seqüela de processo meningítico também pode ocorrer, sem que haja necessariamente a presença de cisticerco intraventricular. No segundo grupo de pacientes, a SHIC se desenvolve pela presença de cistos gigantes, que vão atuar como uma lesão tumoral; o cisticerco, que mede em média 10 mm, pode atingir volumes bem maiores, e necessitar intervenção cirúrgica para sua remoção^{63,64}. Por último, a SHIC pode se instalar pela ocorrência simultânea de edema em múltiplos cistos, chamada por alguns autores de forma edematosa⁴³. Esta situação pode ocorrer espontaneamente ou após tratamento com medicação parasiticida, o que justifica a preocupação do seu uso nestas formas multicísticas⁶⁵.

O comprometimento vascular encefálico ocorre entre 2 a 12% dos casos de NC⁶⁶, geralmente resultante de arterite obstrutiva adjacente a cisticercos no espaço meníngeo, podendo comprometer pequenos vasos perforantes ou grandes vasos⁶⁷⁻⁶⁹. Mais raramente, tem sido relacionada ao aparecimento de aneurismas inflamatórios⁷⁰. Apesar de freqüentemente se localizar em estruturas do sistema extrapiramidal⁷¹, são raras as ocasiões em que surgem movimentos involuntários anormais na NC, quase sempre sob a forma de síndrome parkinsoniana. Em geral ocorrem em pacientes que foram submetidos a derivação ventrículo-peritoneal e que apresentaram obstrução do sistema⁷²⁻⁷⁴. Declínio cognitivo pode ocorrer, e hoje a NC já é citada como causa reversível de demência⁷⁵; sintomas psíquicos são comuns, especialmente depressão. A NC pode envolver também o canal raquidiano; embora esta forma seja pouco freqüente, as manifestações clínicas são quase sempre significativas. As mais comuns são déficit motor ou sensitivo, distúrbios esfinterianos e dores radiculares, que indicam compressão medular por cistos no canal em localização extramedular, ou pelo desenvolvimento de aracnoidite⁷⁶. Casos esporádicos de comprometimento intramedular foram descritos^{77,78}. O comprometimento de nervos cranianos pode também ocorrer, tanto como consequência a aracnoidite, como também por compressão direta por cistos, especialmente por formas racemosas nas cisternas da base.

3.3 Aspectos diagnósticos:

O diagnóstico da NC é baseado em dados clínicos, epidemiológicos, reações sorológicas específicas no sangue e no LCR, e achados de neuroimagem⁷⁹. As manifestações clínicas da NC são inespecíficas; crises epiléticas de início na idade adulta, déficit neurológico focal, hipertensão intracraniana e deterioração intelectual são os sintomas descritos como mais comuns na doença¹¹, mas muitos outros sintomas podem sinalizar o comprometimento neurológico. É fator epidemiológico positivo o fato de residir em ou ter viajado para região endêmica da doença. A NC é endêmica na América Latina, na África Sub-Sahariana, e parte do continente asiático, incluindo Índia, China, Coreia e Indonésia. Apesar de apresentar uma prevalência desigual nas várias regiões do nosso país, o Brasil, como um todo, é considerado área endêmica. A doença é rara na maior parte dos países europeus, em grande parte da América do Norte e na Oceania. Nestas regiões a doença pode ocorrer em indivíduos que sempre lá viveram, sem nunca terem viajado para regiões endêmicas. Nestes casos é importante a procura por indivíduo próximo contaminante, habitualmente um serviçal doméstico, proveniente de área endêmica e infectado por teníase.

Algumas reações sorológicas para a cisticercose humana foram desenvolvidas, muitas delas de valor limitado por suas baixas sensibilidade e especificidade. O EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*) é um teste sorológico que utiliza extratos de antígenos purificados, e tem sido recomendado no diagnóstico da doença. Apesar de sua popularidade, e hoje ser considerado

critério maior para o diagnóstico⁷⁹, apresenta duas grandes limitações. A primeira diz respeito ao alto índice de falsa negatividade desta reação quando o paciente apresenta uma única lesão intracraniana, situação que representa um número apreciável de casos, forma descrita em 60% dos casos relatados na Índia⁸⁰, ou quando existam apenas lesões calcificadas. A segunda limitação se relaciona ao fato de ser um teste obtido pela análise do soro sanguíneo, e sua positividade poder estar relacionada a uma forma apenas extra-neurológica da cisticercose. Outro possível fator limitante para sua aplicação, seria seu custo relativamente alto

3.3.1 Neuroimagem:

Há algumas décadas os exames de imagem tem sido empregados de forma bastante efetiva no diagnóstico de NC. As radiografias simples de crânio podiam demonstrar calcificações arredondadas, além de efeitos secundários da doença, como disjunção das suturas cranianas por aumento da pressão intracraniana. As radiografias de partes moles, especialmente de extremidades inferiores, também demonstravam calcificações, estas um pouco mais alongadas, assumindo o aspecto conhecido como “grão de arroz”. Até hoje a visualização destas calcificações em partes moles são valorizadas, e consideradas como critério menor para o diagnóstico da doença, já que firmam o diagnóstico de cisticercose fora do sistema nervoso central⁷⁹.

No final dos anos 70, a introdução da tomografia computadorizada (TC) passou a demonstrar com maior sensibilidade aquelas calcificações, além de

mostrar o parasita em suas fases mais precoces, evidenciando vesículas íntegras ou em degeneração, edema perilesional e/ou realce após a infusão endovenosa de contraste iodado⁸¹. Algumas vezes a TC permite o reconhecimento do escólex no interior da vesícula, caracterizado por uma imagem mais densa, geralmente excêntrica, no interior da vesícula, achado que é considerado patognômico da doença pelos critérios diagnósticos atuais. Exames seqüenciais destes pacientes com a TC permitem acompanhar a evolução das várias fases de evolução do parasita. No estágio de calcificação, a TC oferece sensibilidade superior àquela demonstrada pela ressonância magnética (RM) para detecção deste tipo de lesão. A RM demonstra as calcificações como imagem de baixo sinal, principalmente nas seqüências pesadas em T2, mas estas podem não ser detectadas por este método. Alguns estudos demonstram que estas calcificações podem exibir realce persistente ao contraste paramagnético⁸², ou edema perilesional intermitente^{83,84}. Por causa destes achados, a denominação de lesão inativa para calcificação parece questionável⁸⁵.

A superioridade da imagem da RM se verifica nas demais formas do parasita⁸⁶. A vesícula íntegra aparece com sinal semelhante ao LCR em todas as seqüências, podendo demonstrar com maior nitidez o escólex, que se apresenta como nódulo mural isointenso ou levemente hiperintenso em relação ao córtex cerebral. A seqüência FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) propicia a detecção mais apurada do escólex no interior das vesículas⁸⁷. As paredes do cisto nesta fase não apresentam realce ao contraste ou edema circunjacente. A superioridade da RM se mostra ainda mais nítida quando as lesões se localizam na fossa posterior.

Quando se inicia a degeneração do cisto, o conteúdo da vesícula se torna turvo (fase coloidal), podendo haver espessamento da cápsula e alterações inflamatórias na periferia da lesão; estas alterações são mais acentuadas no estágio seguinte (fase grânulo-nodular). A RM documenta bem estas alterações: na fase coloidal o conteúdo da vesícula apresenta sinal mais intenso que o LCR nas seqüências T1 e FLAIR; o edema perilesional é melhor demonstrado por hipersinal nas seqüências T2 e FLAIR⁸⁸. Na fase grânulo-nodular, o escólex habitualmente não é demonstrável, o que torna mais difícil o diagnóstico de NC, especialmente se se tratar de lesão única. Nesta situação, o diagnóstico diferencial incluirá neoplasias primárias ou secundárias do sistema nervoso central, abscessos e granulomas de outras origens. A utilização de imagens ponderadas em difusão⁸⁹ e a espectroscopia podem trazer informações adicionais para o diagnóstico. Uma situação em que a RM poderia encontrar dificuldade em demonstrar a doença, seria no caso em que os parasitas são destruídos em etapas precoces de seu desenvolvimento, quando a evolução para nódulo calcificado evitaria as fases transicionais. Alguns autores sugerem que este fenômeno ocorra de forma bastante freqüente⁹⁰.

As alterações acima descritas são muito bem evidenciadas quando as lesões tem localização intraparenquimatosa. Quando o cisto se localiza em uma das cavidades ventriculares, sua fina cápsula e o conteúdo de sinal igual ao do LCR podem dificultar sua identificação⁹¹, e sua presença será inferida pelo padrão de obstrução do fluxo líquórico. A localização dos cistos no espaço subaracnóideo também pode impor dificuldades diagnósticas. Localizam-se preferencialmente nas cisternas supra-selar, perimesencefálica e magna, e na cisura silviana⁹²,

sendo mais freqüente nestes locais a forma racemosa. A utilização de ventilação de O₂ a 100% por 5 minutos precedendo a aquisição de imagens na seqüência FLAIR provoca uma hiperintensidade de sinal no LCR, permitindo uma melhor detecção destas lesões, funcionando como uma cisternografia não-invasiva⁹³.

Para a detecção de cistos intraventriculares pode ser utilizada uma seqüência tridimensional pesada em T2, ultra-rápida (CISS - *constructive interference in steady state* - do aparelho da marca Siemens, FIESTA 3D - *steady state free precession* - da marca Electric e DRIVE T2 com SENSE da Philips). Esta seqüência permite a detecção do escólex e da parede do cisto de localização intraventricular, com maior sensibilidade do que as seqüências pesadas em T1 ou T2 SE (*spin echo*) rápida^{88,94}.

Além da demonstração do parasita em suas diversas fases evolutivas, os exames de imagens também podem evidenciar complicações relacionadas à NC, como hidrocefalia e comprometimento vascular encefálico.

Os exames de imagem descritos, além de fornecer dados para o diagnóstico da doença no conteúdo craniano, podem também ser utilizados para obtenção de imagens para o diagnóstico da NC no segmento raquidiano, podendo evidenciar cistos ou conseqüências da sua presença, como a aracnoidite.

3.3.2 Exame do LCR:

A análise do LCR é importante ferramenta no diagnóstico da NC⁹⁵. Os trabalhos pioneiros de Lange⁹⁶ já apontavam para algumas alterações no exame quimio-citológico como indicativas de processo inflamatório específico, como

pleocitose, eosinoflorraquia, hiperproteínorraquia e reação de fixação de complemento positiva. Anos depois, novas informações passaram a ser obtidas com o desenvolvimento de novos testes imunodiagnósticos, como as reações de imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e o teste de ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), com destaque para este último⁹⁷⁻¹⁰⁰. A reatividade destas provas é baseada na detecção de anticorpos, sendo altamente sensíveis e específicas, mas com valor exclusivamente diagnóstico. A informação que fornecem quanto à atividade imunológica da NC é pouco significativa, já que estas provas podem se manter positivas por muito tempo, mesmo depois da cessação das manifestações clínicas. O teste de EITB, considerado de grande especificidade e sensibilidade no soro sanguíneo, apresenta, paradoxalmente, menor acurácia diagnóstica quando aplicado no LCR⁷⁹.

Pardini e cols¹⁰¹ padronizaram metodologia capaz de detectar, através de teste de ELISA, a presença de antígenos da *Taenia* no LCR de pacientes com NC, mediante a utilização de anticorpos altamente purificados contra antígenos de *Taenia*. Este teste, padronizado no Laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 98%. A detecção de antígenos liberados pelo parasita pode ser um método útil para o diagnóstico, especialmente nas fases extremas da evolução biológica do parasita¹⁰². Mais recentemente, a detecção de antígeno de *Taenia* foi relacionada como marcador sensível de formas clinicamente ativas da doença^{103,104}.

A demonstração do DNA do parasita pode fornecer evidências adicionais para o diagnóstico da NC. Testes realizados pela técnica de PCR (*polymerase*

chain reaction) mostraram altas sensibilidade (96,7%) e especificidade (100%), mesmo para cistos únicos, representando um teste rápido e fácil, com custo que permite seu uso rotineiro¹⁰⁵.

3.4 Aspectos terapêuticos:

Por se tratar de doença com múltiplas formas de apresentação e de grande complexidade, o tratamento da NC deverá ser individualizado para cada caso^{14,65}. O fato de estarem disponíveis drogas parasitocidas eficazes, como o Praziquantel e o Albendazol, não significa que estas devam ser sempre utilizadas. Em algumas situações, como na presença de formas apenas calcificadas dos cistos, ou lesões únicas já em fase degenerativa, a sua utilização não é necessária. Em outras, sua utilização não é eficaz, como nas formas situadas no espaço continente do LCR e nas formas racemosas, justamente formas com grande potencial de gravidade clínica. A indicação de tratamento com drogas parasitocidas ficaria virtualmente restrita aos cistos íntegros de localização intraparenquimatosa. Entretanto, sua utilização em casos com grande número de parasitas viáveis pode, ao provocar fenômenos inflamatórios intensos pela degeneração maciça dos parasitas, levar a graves repercussões neurológicas, e tornar desaconselhável o seu uso. Por este motivo, a indicação fica restrita a cistos íntegros intraparenquimatosos pouco numerosos. Por seu custo significativamente mais baixo, há uma tendência a se preferir usar Albendazol em detrimento ao Praziquantel, embora ambas pareçam eficazes. Um aspecto interessante do ponto de vista terapêutico, é saber se o tratamento com parasitocida, além de poder eliminar os cistos de forma mais

rápida que a evolução natural o faria, poderia interferir em manifestações neurológicas futuras, o que ainda hoje parece questionável^{2,57,58}. Como os cistos apresentam uma evolução auto-limitada com degeneração natural após um tempo variável de viabilidade, e como a utilização de parasiticidas em algumas formas da doença pode oferecer riscos ao doente, acredita-se não ser imperativa a sua utilização¹⁴.

A utilização de medicação antiinflamatória parece racional no tratamento da NC, já que a liberação de antígenos geradora de atividade inflamatória parece ser mais danosa do que a própria presença do parasita. Os medicamentos antiinflamatórios mais utilizados são os corticosteróides, especialmente a dexametasona. Em virtude dos secundarismos provocados por esta categoria de medicamento, e pela necessidade de utilização por longos períodos destes, temos utilizado em nosso meio a dexclorfeniramina¹⁰⁶. Trata-se de medicação anti-histamínica de baixo custo e poucos efeitos colaterais, que pode ser utilizada por muito tempo com excelente tolerabilidade, permitindo a retirada mais precoce dos corticosteróides. Os esteróides devem ser reintroduzidos em casos de agravamento ou reagudização dos sintomas, e são particularmente úteis nas formas encefalíticas e vasculares da doença⁵. Devem também ser sempre administrados quando se decide por tratamento parasiticida, acompanhando o período de tratamento com aquele medicamento.

Além dos medicamentos citados, freqüentemente há necessidade de introdução de medicação sintomática, especialmente de drogas antiepiléticas e antidepressivos. A administração de drogas antiepiléticas de primeira linha em monoterapia resulta em controle das crises de grande parte destes doentes.

A necessidade de tratamento cirúrgico se impõe num número considerável de casos. As principais formas passíveis de tratamento cirúrgico são aquelas que evoluem com hipertensão intracraniana. Em sua maioria, a derivação ventrículo-peritoneal, para correção de hidrocefalia, é o procedimento indicado, mas por vezes a exérese de cistos gigantes e o acesso aos ventrículos por craniotomia ou via endoscópica passam a ser a melhor opção. Tratamento cirúrgico também pode ser necessário para as formas raquidianas que evoluem com compressão da medula espinhal ou da cauda eqüina⁷⁶.

4. MÉTODOS:

Este estudo foi desenvolvido em conformidade com as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos em vigor no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), após análise e parecer favorável da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo de pesquisa número 345/04 (Anexo 1), de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre o assunto.

4.1 Casuística:

Foram estudados 63 doentes dos Ambulatórios de Doenças Infecciosas da Divisão de Clínica Neurológica das Unidades Médicas e de Apoio do Instituto Central do HC-FMUSP e de Neurologia do Hospital Universitário de Taubaté, com diagnóstico definido de neurocisticercose, no período de julho de 2002 a novembro de 2005, independentemente das manifestações clínicas.

Foram incluídos neste estudo apenas os doentes nos quais foi possível caracterizar o diagnóstico definido de NC, segundo os critérios propostos para tanto por Del Brutto e cols.⁷⁹. Os pacientes foram incluídos no estudo por ordem de atendimento, sem qualquer outro tipo de seleção, após a assinatura da declaração de consentimento informado (Anexo 2). Foram excluídos do estudo doentes com síndrome de hipertensão intracraniana, nos quais a coleta de

amostra de LCR pudesse trazer risco de piora do quadro neurológico, embora preenchessem os critérios de diagnóstico definido de NC.

4.2 Características gerais dos pacientes:

As características gerais dos doentes, incluindo seu registro hospitalar, idade, gênero, cor da pele, naturalidade e procedência, constam da Tabela 1.

Quanto à idade, 56 doentes (88,9%) tinham entre 21 e 50 anos: 15 entre 21 e 30 anos (23,8%), 22 entre 31 e 40 anos (34,9%) e 19 entre 41 e 50 anos (30,2%). Seis doentes tinham idade superior a 51 anos (9,5%) e apenas 1 tinha menos que 20 anos de idade. A média de idade dos doentes da amostra foi de 37,9 anos, não havendo diferença significativa entre os gêneros (37,2 anos para mulheres e 38,3 para homens).

Dos 63 doentes estudados, 39 eram do gênero masculino (61,9%).

Quanto à cor da pele, 51 eram brancos (80,9%) e 12 negros (19,1%).

Desta amostra, 54 doentes (85,7%) eram procedentes do Estado de São Paulo; 5 procediam de Estado da Bahia (7,9%), 3 do Estado de Minas Gerais (4,8%) e 1 do Estado da Paraíba (1,6%).

Tabela 1: Apresentação dos casos quanto ao registro hospitalar, idade, gênero, cor da pele, naturalidade e procedência.

	REGISTRO	IDADE	GÊNERO	COR DA PELE	NATURALIDADE	PROCEDÊNCIA
1	HC-3202507B	32	M	Bc	SP	SP
2	HC-3254445K	35	M	Ng	MG	MG
3	HC-3376573D	28	F	Bc	BA	SP
4	HC-3183910J	36	M	Ng	BA	SP
5	HC-13465810F	42	M	Bc	CE	SP
6	HUT-284184	41	M	Bc	SP	SP
7	HC-13453854F	28	F	Bc	MG	MG
8	HC-3347325E	41	M	Bc	PR	SP
9	HC-2865957G	48	M	Bc	SP	SP
10	HC-3294110B	46	M	Ng	BA	SP
11	HC-13457526E	26	M	Ng	CE	SP
12	HC-13515049J	40	M	Bc	MG	SP
13	HUT-235943	37	M	Bc	SP	SP
14	HC-13534864C	33	M	Bc	SP	SP
15	HC-3177615C	48	M	Bc	PI	SP
16	HC-5259612G	39	F	Bc	SP	SP
17	HC-3150475G	40	M	Bc	MG	SP
18	HC-7033069E	41	M	Bc	SP	SP
19	HUT-238302	66	M	Bc	SP	SP
20	HC-2839027F	35	M	Bc	SP	SP
21	HC-13581195F	40	F	Bc	SP	SP
22	HC-3244785D	25	M	Bc	MG	SP
23	HC-3208463F	29	M	Bc	SE	SP
24	HC-3298843H	29	F	Bc	PR	SP
25	HC-2345804J	44	F	Bc	MG	MG
26	HC-3057799A	38	M	Bc	PR	SP
27	HC-3226409E	33	M	Bc	PR	SP
28	HUT- externo	41	F	Bc	SP	SP
29	HUT-externo	62	F	Bc	SP	SP
30	HC-13456604C	35	F	Ng	BA	BA
31	HC-13481287J	24	M	Ng	BA	BA
32	HC-13488551K	54	F	Bc	BA	BA
33	HUT-269712	21	F	Bc	SP	SP
34	HC-3317594F	28	F	Bc	SP	SP
35	HC-7048204K	45	F	Bc	SP	SP
36	HUT-289303	34	M	Bc	SP	SP
37	HUT-250367	47	F	Bc	SP	SP
38	HC-13496292C	37	F	Ng	BA	SP

	REGISTRO	IDADE	GÊNERO	COR DA PELE	NATURALIDADE	PROCEDÊNCIA
39	HC-13531996C	28	F	Bc	SP	SP
40	HC-13594306C	37	M	Ng	BA	SP
41	HC-5282829F	59	M	Bc	PE	SP
42	HC-externo	31	F	Bc	PB	BA
43	HUT-257747	39	M	Bc	MG	SP
44	HC-2803610G	28	F	Bc	MG	SP
45	HC-13625830J	30	M	Bc	SP	SP
46	HUT-280736	46	M	Bc	MG	SP
47	HC-13638990K	46	M	Bc	CE	BA
48	HC-13640948H	51	M	Bc	MG	SP
49	HC-13640939J	45	M	Bc	BA	SP
50	HC-2430723K	49	F	Bc	SP	SP
51	HC-3240539J	41	F	Bc	BA	SP
52	HUT-171.557	50	M	Bc	MG	SP
53	HC-2839457C	55	M	Bc	BA	SP
54	HC-13674042A	43	F	Bc	PB	PB
55	HC-13674055F	24	F	Bc	CE	SP
56	HC-13686644C	24	M	Bc	MG	SP
57	HC-13687359K	29	M	Ng	BA	SP
58	HC-13660133C	35	M	Bc	MG	SP
59	HC-13682837D	17	M	Ng	SP	SP
60	HC-13702468G	31	M	Ng	BA	SP
61	HC-13708373E	31	M	Bc	CE	SP
62	HC-13710822B	29	F	Bc	Bolívia	SP
63	HC-7028456I	42	F	Ng	BA	SP

Legenda: Bc, branca; F, feminino; HC, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HUT, Hospital Universitário de Taubaté; M, masculino; Ng, negra.

Com relação às manifestações clínicas houve amplo predomínio da forma epiléptica, que ocorreu em 95,2% dos pacientes.

Apenas 4 pacientes (6,3% dos casos) apresentavam SHIC na apresentação da doença, e foram incluídos no estudo depois de tratada e compensada a hipertensão intracraniana. Entretanto, alguns pacientes foram excluídos, pelo risco potencial associado ao procedimento de coleta de LCR em doentes com esta manifestação clínica.

Outras manifestações menos freqüentes são registradas na Tabela 2. Déficit motor ocorreu em pacientes com comprometimento vascular encefálico ou naqueles com cistos volumosos em áreas motoras.

TABELA 2: Neurocisticercose: apresentação clínica (freqüência de eventos)

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	N	%
Epilepsia	60	95,2
Cefaléia	8	12,7
Síndrome de hipertensão intracraniana	4	6,3
Manifestações psíquicas	4	6,3
Déficit motor	3	4,8
Comprometimento vascular	2	3,2
Neurite óptica	2	3,2
Síndrome meníngea	2	3,2
Encefalite mesencefálica	1	1,6

Os tipos de manifestações epilépticas estão referidos na Tabela 3, respeitando classificação corrente¹⁰⁷. Houve predomínio das crises parciais; as mais freqüentes foram as motoras simples, com sintomas positivos ou negativos, tendo ocorrido em 34 pacientes (53,8% dos casos). Crises epilépticas generalizadas ocorreram em 63,5% dos doentes, na maioria das vezes associada

a crises parciais. Entretanto, crises exclusivamente generalizadas ocorreram em 19 pacientes (30,2% dos casos).

TABELA 3: Crises epiléticas: caracterização e frequência.

TIPO DE CRISE	N	%
Parcial simples motora	26	41,2
Parcial simples com sintomas negativos (bloqueio fonatório, episódios de monoparesia crural)	8	12,6
Parcial simples sômato-sensitiva	4	6,3
Parcial simples sensorial (visual)	2	3,2
Parcial simples sensorial (auditiva)	1	1,6
Parcial complexa	4	6,3
Parcial com generalização secundária	8	12,6
Generalizada tônico-clônica	40	63,5
- exclusivamente	19	30,2
- associada a outras crises	21	33,3

Os doentes com manifestações epilépticas puras foram divididos em dois grupos, como consta da Tabela 4: (a) aqueles que tinham apresentado manifestação epiléptica nos últimos 12 meses (crises recentes); (b) pacientes assintomáticos há mais de 12 meses (crises remotas).

TABELA 4: Atividade clínica da neurocisticercose nos últimos 12 meses: frequência de eventos.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	N	%
Epilepsia pura sintomática	36	57,1
Epilepsia pura assintomática	18	28,5
Epilepsia + SHIC	3	4,8
Epilepsia + síndrome vascular	2	3,2
Epilepsia + neurite óptica	1	1,6
Cefaléia + síndrome psíquica	1	1,6
Encefalite mesencefálica + SHIC	1	1,6
Neurite óptica	1	1,6

Legenda: n, número de casos; SHIC, síndrome de hipertensão intracraniana.

Dados descritivos mais detalhados relativos ao quadro clínico de cada um dos pacientes constam do Anexo 4.

Dos 63 doentes incluídos neste estudo, 15 deles (23,8%) receberam tratamento parasiticida; cinco deles foram tratados mais de uma vez com este tipo de medicamento. Cinquenta e oito doentes (92,1%) receberam medicação antiinflamatória (dexametasona, dexclorfeniramina ou ambas), e 60 doentes (95,2%) foram tratados com drogas antiepilépticas, em geral através de monoterapia com drogas convencionais.

4.3 Métodos:

Os doentes incluídos neste estudo foram submetidos a: (a) coleta de amostra do LCR; (b) coleta de amostra de sangue por via periférica concomitante à coleta do LCR; (c) ressonância magnética encefálica em período muito próximo àquele da coleta de LCR e de soro sanguíneo.

4.3.1 Exame do líquido cefalorraquidiano:

Todos os doentes foram submetidos a punção raquidiana lombar na posição sentada, nos espaços L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. Foram utilizadas agulhas descartáveis do tipo Quinke, tamanho 23Gx90 ou 22Gx90, de bisel curto, especificamente projetadas para a punção lombar. Para maior precisão técnica da punção, quando utilizadas as agulhas mais finas (23Gx90), foi usada agulha guia descartável tamanho 18G 40x1,2 para a introdução através da pele e das estruturas superficiais subjacentes.

Em todos os doentes foi feita raquimanometria, com medida das pressões inicial e final, utilizando-se manômetro aneróide de Claude graduado em centímetros de água.

As amostras foram submetidas a:

(a) contagem global de leucócitos por mm^3 , em câmara de Fuchs-Rosenthal, com valor de referência até 4,0 elementos;

(b) determinação do perfil citomorfológico em todas as amostras, independentemente do número de células, pelo método de citocentrifugação associada ao uso de câmara de sedimentação gravitacional acelerada de Suta;

(c) exame bioquímico, incluindo:

1. dosagem das proteínas totais em mg/dL, tendo sido utilizada a concentração de 40 mg/dL como valor de referência;

2. atividade da adenosino-deaminase;

3. eletroforese das proteínas em suporte de acetato de celulose, após concentração da amostra; (3.1) os resultados são apresentados em valores percentuais relativamente ao perfil total; (3.2) foram considerados como valores-limite superiores de referência os percentuais de 64,0 para albumina e de 14,0 para globulinas gama; (3.3) o padrão de distribuição policlonal foi considerado como referência para as proteínas da região gama;

4. cálculo do teor de albumina em mg/dL, considerando-se a participação da albumina no perfil eletroforético das proteínas e os teores de proteínas totais da amostra;

5. pesquisa de anticorpos da classe IgG para sífilis, toxoplasmose e cisticercose; as reações para cisticercose incluíram: fixação do complemento (reação de Weinberg), imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e ensaio imunoenzimático (ELISA), sendo esta última considerada positiva quando a relação (densidade óptica)/(cut-off) foi superior a 1,0.

Os exames de LCR, seguindo a metodologia referida, foram processados no Laboratório de Neurodiagnóstico Spina França, em São Paulo.

4.3.1.1 A pesquisa de antígenos anti-*Taenia*

Para a pesquisa de antígeno de *Taenia*, foi utilizado teste ELISA, usando placas com células de *Staphylococcus* – proteína A sensibilizadas com anticorpos anti-líquido vesicular de *T. crassiceps*, cepa ORF, obtidas do peritônio de ratos infectados. A técnica utilizada para a obtenção desses anticorpos já foi descrita anteriormente¹⁰⁸. Em resumo, com o líquido vesicular da *T. crassiceps* foi feita imunização em coelhos. O soro hiperimune obtido desses animais foi submetido a fracionamento com sulfato de amônio e posterior ressuspensão com tampão PBS. Posteriormente, foi feito isolamento de fração monoclonal do *pool* de anticorpos policlonais anti-*T. crassiceps*, segundo padronização de Pardini e cols¹⁰¹.

Os anticorpos utilizados neste estudo para pesquisa de antígeno anti-*Taenia* (anticorpos monoclonais anti-ES-Tcra 1:200) são seletivos em relação a frações antigênicas vesiculares comuns à *T. solium* e à *T. crassiceps*, mostrando elevadas sensibilidade e especificidade no LCR de pacientes com NC. Foi considerada positiva a pesquisa de antígeno nas amostras em que a relação (densidade óptica)/(cut-off) foi superior a 1,0.

Os testes de ELISA para pesquisa de antígeno de *Taenia* nas amostras deste estudo foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, sob a responsabilidade da Prof^a Adelaide Vaz.

4.3.2 Exames no soro sanguíneo:

Todos os doentes foram submetidos a punção venosa para coleta de soro sanguíneo, simultaneamente à coleta de LCR, para: (a) determinação dos teores de proteínas totais em mg/dL, considerando-se normal o intervalo entre 6000 e 8000; (b) eletroforese das proteínas em suporte de acetato de celulose, sendo considerados valores de referência o intervalo de 3300 a 4700 para albumina, e 1000 a 1700 para globulinas gama; (c) cálculo do teor de albumina em mg/dL, considerando-se a participação da albumina no perfil eletroforético das proteínas e os teores de proteínas totais da amostra; (d) pesquisa de anticorpos para cisticercose através das reações de fixação do complemento (reação de Weinberg), imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva e ensaio

imunoenzimático (ELISA), sendo esta última considerada reagente quando a relação (densidade óptica)/(cut-off) foi superior a 1,0.

4.3.3 O estudo da barreira hemato-encefálica / hemato-LCR

Foi calculada a razão entre os teores de albumina no LCR e no soro sanguíneo (albumina em mg/dL no LCR x 1000/albumina em mg/dL no soro) para avaliar a função da barreira hemato-encefálica/hemato-LCR. Seu limite superior de referência é idade-dependente, sendo de 6,5 para pacientes abaixo de 40 anos, de 8,0 para pacientes entre 40 e 60 anos, e de 9,0 para pacientes acima dos 60 anos¹⁰⁹, valores que foram considerados na análise deste estudo.

4.3.4 Exame de ressonância magnética encefálica:

As seqüências selecionadas para a contagem das lesões foram: a seqüência FLAIR pesada em T2 no plano axial, a seqüência T1 no plano axial após a injeção do meio de contraste paramagnético (gadolínio) e a seqüência T2 no plano coronal. Foram avaliadas as lesões intracranianas quanto ao número total, estágio evolutivo (cisto com escólex, cisto sem escólex, cisto com edema, formas transicionais, forma racemosa, calcificação sem realce, calcificação com realce, gliose pós-operatória) e localização (hemisfério direito ou esquerdo, lesões justacorticais ou profundas), lesões intraventriculares (ventrículos laterais, terceiro e quarto ventrículos) e fossa posterior, que foram registradas em grade própria (Anexo 3).

Foram considerados cistos íntegros aqueles que apresentavam paredes regulares, eventualmente com realce ao contraste; a visualização de ponto hiperdenso no interior de lesão cística, melhor identificado na aquisição FLAIR pesada em T2, foi considerado escólex. Foram consideradas formas transicionais aquelas que apresentavam edema perilesional, turvação do conteúdo líquido do cisto (forma coloidal) ou lesões nodulares com realce ao contraste paramagnético. As calcificações foram divididas em dois grupos, sem ou com realce, dependendo da reação ao contraste paramagnético^{12,82,86}.

A análise das imagens permite avaliar com precisão o número, localização e estágio evolutivo dos cistos. Com finalidade ilustrativa, incluímos na Figura 1 o aspecto das calcificações observado à TC.

Figura 1: A e B. TC sem contraste evidencia: calcificações parenquimatosas difusas (caso número 36).

Figura 2: A. calcificações à RM na seqüência pesada em T2 (caso número 25); B. calcificações com realce após administração do gadolínio, (caso número 35).

Na Figura 2B observamos as calcificações como áreas de hipossinal na seqüência pesada em T2, e na Figura 2C calcificações com realce após a administração do contraste paramagnético.

Figura 3: A. cisto único com escólex (caso número 12); B. múltiplos cistos, alguns com escólex (caso número 10).

Na Figura 3 observamos a delimitação precisa da lesão cística, algumas com identificação do escólex, tornando mais fácil a contagem das lesões. Na Figura 4 observamos a superioridade que a seqüência FLAIR apresenta na demonstração do escólex, quando comparada com a seqüência pesada em T1; vemos também como um cisto de localização mesencefálica pode ser facilmente detectado.

Figura 4: A. múltiplos cistos com escólex na seqüência pesada em T1; B. múltiplos cistos com escólex na seqüência FLAIR, imagem obtida no mesmo nível da Figura 4A (caso número 7); C. cisto localizado no teto mesencefálico à esquerda (caso número 20).

Figura 5: A. lesão em fase granulo-nodular em seqüência pesada em T1; B. lesão em fase granulo-nodular pós-contraste, que apresenta realce anelar (caso número 15); C. grande lesão única granulo-nodular pós-contraste (caso número 56).

Os cistos em fase granulo-nodular não exibem com nitidez o escólex e suas paredes; o sinal semelhante ao LCR se perde, e a lesão se mostra como uma área de hipossinal em seqüência pesada em T1, que pode mostrar intensa captação de contraste paramagnético, como vemos na Figura 5.

Figura 6: A. cisto no quarto ventrículo (caso excluído); B. cistos no ventrículo lateral direito (caso número 46).

Figura 7: A. forma racemosa intraparenquimatosa (caso número 43); B. forma racemosa em cisura silviana esquerda (caso número 47).

Na Figura 6 vemos cistos em localização intraventricular, e formas racemosas na Figura 7. Na Figura 8 observamos imagens que demonstram complicações relacionadas à NC; além de observarmos as lesões císticas, vemos dilatação ventricular (8A e B) e área de comprometimento vascular encefálico em território da artéria cerebral média esquerda (8C).

Na Figura 9 são incluídas duas imagens obtidas por seqüência tridimensional pesada em T2, ultra-rápida, que permite melhor distinção das membranas de cistos de localização intraventricular.

Quanto à consideração do número total de lesões para análise estatística, foram considerados dois grupos: um com até 4 lesões, e outro com 5 ou mais lesões.

entrículos laterais e do terceiro ventrículo (caso excluído);
C. área de isquemia em território da artéria cerebral média esquerda próxima a cistos
(caso número 41).

Figura 9: A. cistos em ventrículos laterais (caso número 45); B. cisto no interior do quarto ventrículo (caso excluído).

Para a análise do número de cistos em degeneração, foram considerados dois grupos: um com até 1 cisto e outro com 2 ou mais cistos.

Para a análise da localização das lesões, se profunda ou superficial, foi considerada como referência uma linha imaginária dividindo em duas partes equivalentes a distância entre o sistema ventricular e o espaço subaracnóideo. Foram considerados cistos profundos aqueles mais próximos do sistema ventricular, considerando-se cistos superficiais aqueles mais próximos ao espaço subaracnóideo.

4.3.5 Método estatístico:

Para as variáveis quantitativas, foram feitos testes de regressão e determinado o coeficiente de correlação de Pearson, construindo-se tabelas com

os seguintes estimadores estatísticos: mediana, média, desvio padrão, valores mínimo e máximo para as variáveis do estudo.

Para a análise das variáveis categorizadas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado.

Os valores da relação *DO/cut-off* para o teste de ELISA utilizado para detecção de antígeno de *Taenia* foram divididos 3 grupos: (a) até 1,0 (teste não reagente); (b) entre 1,1 e 1,5 (teste fracamente reagente); (c) acima de 1,5 (teste fortemente reagente). Os valores do antígeno assim considerados foram comparados em relação aos principais tipos de lesões (cistos íntegros, cistos em degeneração e cistos calcificados) utilizando-se o teste de análise de variância (ANOVA).

O nível de significância estatística adotado foi $\alpha = 5\%$.

5. Resultados:

Os resultados compreendem os seguintes itens: (1) os dados referentes ao exame de LCR; (2) os dados referentes aos exames de soro sanguíneo; (3) os dados relativos a alterações da barreira hemato-encefálica; (4) a detecção de antígeno de *Taenia* em relação às variáveis clássicas do exame de LCR e em relação às reações imunológicas no LCR e no soro sanguíneo; (5) a detecção de antígeno de *Taenia* em doentes com epilepsia sintomática ou não nos últimos 12 meses; (6) os dados referentes ao exame de RM; (7) a análise comparativa entre a presença de antígeno de *Taenia* com as variáveis do exame de RM, considerando as informações do exame de LCR quanto à vigência de processo inflamatório na ocasião.

5.1 Caracterização do exame do LCR:

A análise completa das características gerais do exame do LCR, além de reações imunológicas e pesquisa de antígenos, consta das Tabelas 5 a 10.

TABELA 5: Exame do Líquido Cefalorraquidiano – características gerais.

CASO	IDENT	CÉLS	NEUTRO	EOS	PROT	ALB	GAMA
1	161.652	10,0	2	0	42	27,30	12,7
2	168.746	0,3	0	0	43	27,52	10,5
3	185.559	3,0	0	0	33	21,12	9,7
4	155.087	1,0	0	1	35	19,60	15,2
5	185.649	4,0	0	2	33	18,81	12,3
6	185.746	1,7	1	1	70	45,50	10,8
7	185.745	7,0	1	14	34	19,72	11,5
8	174.577	2,0	2	0	51	31,11	13,8
9	156.243	1,0	1	0	39	22,23	12,7
10	175.163	25,0	1	18	90	45,00	27,7
11	185.826	1,3	2	0	33	18,48	13,7
12	176.714	2,7	2	0	40	22,80	10,8
13	185.911	1,0	3	0	117	66,69	15,2
14	185.913	1,0	5	0	52	29,12	11,3
15	185.912	1,0	0	0	69	37,95	14,0
16	186.008	2,0	5	1	36	23,04	9,5
17	186.007	1,0	8	0	33	21,12	9,5
18	186.006	0,7	1	0	37	23,68	10,0
19	186.081	0,7	1	0	51	26,01	22,3
20	156.588	12,0	0	2	46	28,06	11,0
21	186.034	0,7	0	0	33	18,48	11,8
22	186.080	2,7	2	0	35	21,00	14,0
23	162.535	1,0	3	0	46	22,54	21,2
24	186.181	1,0	4	0	33	19,47	10,6
25	186.180	8,0	2	2	48	27,36	14,8
26	157.429	0,3	8	2	81	51,03	13,3
27	186.252	2,0	0	0	40	23,20	11,3
28	184.225	1,0	1	0	32	17,92	12,2
29	186.763	1,0	0	0	58	32,48	10,3
30	186.912	1,0	0	0	20	11,00	11,5
31	187.124	1,0	0	0	33	18,48	11,5
32	187.562	2,0	4	0	103	62,83	11,9
33	187.644	1,0	1	1	71	40,47	11,8
34	177.210	0,7	0	0	35	17,85	18,3
35	131.697	7,0	5	1	84	47,04	17,5
36	187.958	0,3	0	0	44	23,32	15,0
37	186.332	1,7	3	0	41	22,55	12,5
38	188.094	8,0	0	1	39	21,45	13,1
39	163.886	107,0	0	9	54	28,08	20,2

CASO	IDENT	CÉLS	NEUTRO	EOS	PROT	ALB	GAMA
40	188.661	1,3	0	0	64	38,40	11,5
41	188.734	23,0	0	0	52	26,52	21,6
42	188.785	7,0	2	0	40	21,60	14,0
43	189.073	3,0	0	0	32	17,28	11,5
44	190.159	1,0	1	2	35	19,60	11,5
45	191.208	5,0	2	2	41	21,32	21,0
46	191.765	1,0	3	0	990	653,40	10,7
47	192.251	1,0	2	0	72	46,80	11,1
48	192.638	3,0	2	0	46	26,68	11,5
49	192.801	180,0	1	16	102	55,08	30,3
50	193.543	0,3	0	0	36	22,68	9,5
51	163.739	10,0	0	0	54	35,64	9,5
52	193.632	1,0	0	0	64	41,60	8,1
53	194.282	6,0	3	21	48	25,44	20,8
54	195.031	2,0	3	12	29	15,66	15,8
55	195.030	1,0	0	2	31	17,67	12,9
56	195.917	0,7	3	0	33	19,14	10,1
57	196.228	5,0	0	0	38	21,28	13,2
58	194.519	1,0	0	0	34	21,42	9,8
59	196.915	1,0	0	0	50	31,50	9,8
60	197.073	2,0	0	35	36	20,52	12,6
61	197.280	1,0	0	0	55	35,20	10,5
62	197.681	1,0	0	0	19	10,45	13,8
63	197.764	2,0	0	0	35	17,85	21,2

Legenda: ALB, fração albumina (mg/dL); CELS, número de células por mm³; EOS, células eosinófilas (%); GAMA, globulinas gama à eletroforese das proteínas (%); IDENT, número de registro no Laboratório de Neurodiagnóstico Spina-França; NEUTRO, polimorfonucleares neutrófilos (%); PROT, proteínas totais (mg/dL).

TABELA 6: Reações imunológicas para pesquisa de anticorpos no LCR.

CASO	RFC	IFI	HEMA	ELISA
1	NR	R	R	4,54
2	NR	R	R	3,77
3	NR	NR	NR	0,15
4	1	R	R	6,00
5	1	R	R	4,08
6	NR	R	R	6,23
7	4	R	R	5,54
8	4	R	R	2,38
9	NR	R	R	3,92
10	NR	R	R	7,15
11	NR	R	R	4,00
12	NR	NR	NR	0,46
13	NR	R	R	5,69
14	NR	NR	NR	1,46
15	NR	R	R	3,92
16	NR	NR	NR	0,62
17	NR	NR	NR	0,38
18	NR	NR	NR	0,77
19	NR	R	R	3,31
20	NR	R	R	1,38
21	NR	R	R	1,31
22	NR	R	R	2,46
23	NR	NR	NR	0,85
24	NR	NR	NR	0,54
25	NR	R	R	0,92
26	NR	R	R	4,31
27	NR	NR	NR	1,54
28	NR	R	R	3,85
29	NR	NR	NR	1,69
30	NR	R	R	2,85
31	NR	R	R	5,00
32	NR	R	R	2,69
33	NR	R	R	4,77
34	NR	NR	NR	0,62
35	2	R	R	6,31
36	NR	NR	NR	0,69
37	NR	NR	NR	0,50
38	NR	R	R	4,15
39	4	R	R	4,92

CASO	RFC	IFI	HEMA	ELISA
40	NR	NR	NR	0,40
41	NR	R	R	2,92
42	NR	R	R	4,08
43	NR	NR	NR	0,30
44	NR	R	R	3,08
45	2	R	R	6,60
46	1	R	R	7,70
47	NR	R	R	2,40
48	NR	R	R	1,70
49	2	R	R	7,00
50	NR	NR	NR	0,70
51	NR	R	R	2,40
52	NR	NR	NR	0,50
53	2	R	R	3,50
54	NR	NR	NR	1,30
55	NR	NR	NR	0,50
56	NR	R	R	1,40
57	NR	R	R	2,40
58	NR	R	R	2,70
59	NR	NR	NR	0,40
60	NR	R	R	1,70
61	NR	R	R	3,10
62	NR	R	R	1,30
63	NR	R	R	4,80

Legenda: ELISA, ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*, em quociente DO/cut-off no LCR; HEMA, reação de hemaglutinação passiva para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*; IFI, reação de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*; ; NR, não reagente; R, reagente; RFC, reação de fixação do complemento para cisticercose (reação de Weinberg), em unidades Kolmer;

TABELA 7: Reação de ELISA e pesquisa de antígeno anti-*Taenia* no LCR.

CASO	ELISA LCR	ANTÍGENO
1	4,54	0,97
2	3,77	0,72
3	0,15	0,73
4	6,00	1,46
5	4,08	1,04
6	6,23	0,61
7	5,54	1,77
8	2,38	0,74
9	3,92	0,70
10	7,15	2,02
11	4,00	0,64
12	0,46	0,67
13	5,69	1,28
14	1,46	0,54
15	3,92	0,57
16	0,62	0,90
17	0,38	0,68
18	0,77	1,02
19	3,31	0,76
20	1,38	1,15
21	1,31	1,02
22	2,46	1,44
23	0,85	0,89
24	0,54	0,79
25	0,92	2,33
26	4,31	1,22
27	1,54	0,71
28	3,85	0,83
29	1,69	0,56
30	2,85	1,19
31	5,00	1,34
32	2,69	1,99
33	4,77	2,32
34	0,62	1,50
35	6,31	1,17
36	0,69	0,78

CASO	ELISA LCR	ANTÍGENO
37	0,50	1,96
38	4,15	3,33
39	4,92	2,34
40	0,40	1,38
41	2,92	3,05
42	4,08	2,16
43	0,30	0,68
44	3,08	1,70
45	6,60	1,80
46	7,70	2,80
47	2,40	0,70
48	1,70	1,80
49	7,00	2,40
50	0,70	1,00
51	2,40	1,60
52	0,50	2,00
53	3,50	1,50
54	1,30	1,40
55	0,50	0,70
56	1,40	0,70
57	2,40	1,20
58	2,70	0,70
59	0,40	1,00
60	1,70	1,70
61	3,10	1,00
62	1,30	1,20
63	4,80	1,10

Legenda: ANTÍGENO, reação para pesquisa de antígeno de *Taenia*, em quociente DO/cut-off no LCR;
ELISA LCR, ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*, em quociente DO/cut-off no LCR.

TABELA 8: Exame de LCR – estimadores estatísticos.

LCR	mediana	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
nº células	1,30	7,70	26,05	0,30	180,0
Proteínas	41,0	62,7	120,4	19,0	990,0
Albumina	23,0	37,5	79,7	10,4	653,4
Gama	12,2	13,64	4,47	8,1	30,3
ELISA	2,46	2,8	2,07	0,15	7,7
Antígeno	1,15	1,30	0,65	0,54	3,30

TABELA 9: Características gerais do exame de LCR em pacientes com NC:
frequência de eventos.

LCR	n	%
Aumento do número de células	15	23,8
Presença de neutrófilos	34	53,9
Presença de eosinófilos	20	31,7
Aumento da concentração protéica	32	50,7
Aumento do teor de globulinas gama	19	30,1

Legenda: n, número de casos.

TABELA 10: Exames imunológicos reagentes no LCR de pacientes com NC:
frequência de eventos.

LCR	n	%
Reação de fixação de complemento (Weinberg)	10	15,9
Reação de imunofluorescência indireta	43	68,3
Reação de hemaglutinação passiva	43	68,3
Ensaio imunoenzimático (ELISA)	46	73,0

Legenda: n, número de casos.

5.2 Caracterização do exame de soro sanguíneo

Os resultados dos exames realizados no soro são referidos nas Tabelas de números 11 a 13.

TABELA 11: Exame do soro sanguíneo – características gerais

Nº	PROT-S	ALB-S	GAMA-S	ELISA-S
1	6700	2610	1769	4,80
2	6100	2260	1696	3,00
3	6900	2690	1642	1,30
4	6800	3330	1510	2,80
5	6500	3310	1079	4,40
6	6400	2820	1242	6,50
7	6500	2670	1332	4,00
8	6700	3480	1199	1,20
9	6000	2820	1188	0,30
10	6500	2340	2008	7,00
11	6600	2900	1769	3,80
12	6400	2690	1254	0,20
13	6500	2730	1423	3,20
14	6000	2940	1182	4,10
15	6200	2170	1476	3,00
16	7200	3310	1894	0,10
17	7000	3080	1883	0,10
18	6700	3280	1601	0,20
19	6700	2550	1755	2,40
20	6100	2870	1141	2,70
21	7000	2520	1491	0,40
22	6800	2860	2040	1,50
23	6500	2400	2269	1,50
24	6400	3010	1581	0,30
25	6800	2790	1843	5,20
26	7000	1890	2051	3,40
27	6800	1770	2224	0,80
28	6500	2860	1644	3,80
29	6600	2510	1762	0,70
30	6800	3060	1727	0,80

Nº	PROT-S	ALB-S	GAMA-S	ELISA-S
31	6400	2560	1606	6,30
32	7200	2950	1656	3,50
33	6000	1860	1740	3,60
34	7000	2870	2170	0,20
35	6200	2360	1438	4,60
36	7700	3080	2348	0,30
37	6400	2370	1882	0,80
38	6400	2370	1773	2,50
39	6200	2050	2009	2,70
40	7000	2170	2212	0,70
41	6700	2950	1809	2,00
42	6000	2160	1734	1,80
43	6000	2340	1446	0,40
44	7100	2340	2052	3,00
45	6700	2550	1782	3,70
46	6000	2040	1344	6,10
47	6000	2160	1146	1,50
48	6400	2560	1254	1,60
49	6500	2670	1826	4,10
50	6700	3080	1360	0,30
51	6000	2400	1692	1,40
52	6100	2680	1421	0,30
53	6500	2990	1196	1,70
54	6700	2160	1655	0,70
55	6300	2460	1701	0,70
56	6700	2750	1655	0,70
57	6200	2910	1197	1,40
58	8000	3200	2224	0,50
59	6000	2520	1320	0,70
60	6000	2460	1722	1,40
61	6200	2850	1643	2,30
62	6500	2540	1924	0,50
63	6600	3040	1511	3,90

Legenda: **ALB-S:** dosagem da albumina (mg/dl) no soro; **ELISA-S:** ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*, em quociente DO/cut-off no soro; **GAMA-S:** dosagem da gama globulina à eletroforese das proteínas (mg/dL) no soro; **Nº:** número de inclusão no estudo; **PROT-S:** dosagem de proteínas totais (mg/dL) no soro.

TABELA 12: Características gerais do exame do soro sanguíneo – estimadores estatísticos.

SORO	mediana	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
Proteínas	6500	6500	420,0	6000	8000
Albumina	2670,0	2650,3	390,0	1770,0	3480,0
Gama	25,4	25,2	4,21	16,6	34,9
ELISA	1,6	2,21	1,82	0,10	7,0

TABELA 13: Reações imunológicas para pesquisa de anticorpos no soro.

CASO	RFC	IFI	HEMA	ELISA
1	NR	R	R	4,85
2	NR	R	R	3,00
3	NR	NR	NR	1,31
4	NR	R	R	2,85
5	NR	R	R	4,38
6	NR	R	R	6,46
7	NR	R	R	4,00
8	NR	R	R	1,15
9	NR	NR	NR	NR
10	NR	R	R	7,00
11	NR	R	R	3,85
12	NR	NR	NR	NR
13	NR	R	R	3,23
14	NR	R	R	4,08
15	NR	R	R	3,00
16	NR	NR	NR	NR
17	NR	NR	NR	NR
18	NR	NR	NR	NR
19	NR	R	R	2,38
20	NR	R	R	2,69
21	NR	NR	NR	NR
22	NR	R	R	1,54
23	NR	NR	NR	1,54
24	NR	NR	NR	NR
25	NR	R	R	5,23
26	NR	R	R	3,38

CASO	RFC	IFI	HEMA	ELISA
27	NR	NR	NR	NR
28	NR	R	R	3,77
29	NR	NR	NR	NR
30	NR	NR	NR	NR
31	NR	R	R	6,31
32	NR	R	R	3,46
33	NR	R	R	3,61
34	NR	NR	NR	NR
35	NR	R	R	4,61
36	NR	NR	NR	NR
37	NR	NR	NR	NR
38	NR	R	R	2,46
39	NR	R	R	2,69
40	NR	NR	NR	NR
41	NR	R	R	2,00
42	NR	R	R	1,77
43	NR	NR	NR	NR
44	NR	R	R	3,00
45	NR	R	R	3,70
46	NR	R	R	6,10
47	NR	R	R	1,50
48	NR	R	R	1,60
49	NR	R	R	4,10
50	NR	NR	NR	0,30
51	NR	R	R	1,40
52	NR	NR	NR	0,30
53	NR	R	R	1,70
54	NR	NR	NR	0,70
55	NR	NR	NR	0,70
56	NR	NR	NR	0,70
57	NR	R	R	1,40
58	NR	NR	NR	0,50
59	NR	NR	NR	0,70
60	NR	R	R	1,40
61	R	R	R	2,30
62	NR	NR	NR	0,50
63	NR	R	R	3,90

Legenda: ELISA, ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*, em quociente DO/cut-off no LCR; HEMA, reação de hemaglutinação passiva para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*; IFI, reação de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-*Taenia*; ; NR, não reagente; R, reagente; RFC, reação de fixação do complemento para cisticercose (reação de Weinberg), em unidades Kolmer;

O exame de ELISA no soro sanguíneo foi reagente em 63,5% dos doentes.

5.3 Caracterização da barreira hemato-encefálica

Os dados relativos ao quociente de albumina, bem como os elementos que possibilitaram seu cálculo (proteínas totais do LCR e do soro sanguíneo e seus respectivos teores de albumina) constam da Tabela 14.

TABELA 14: Estudo da BHE: proteínas totais no LCR e no soro, teores de albumina do LCR e no soro sanguíneo e quociente de albumina.

CASO	PROT-L	ALB-L	PROT-S	ALB-S	Q/ALB
1	42	27,30	6700	2610	10,5
2	43	27,52	6100	2260	12,2
3	33	21,12	6900	2690	7,8
4	35	19,60	6800	3330	5,9
5	33	18,81	6500	3310	5,7
6	70	45,50	6400	2820	16,1
7	34	19,72	6500	2670	7,4
8	51	31,11	6700	3480	8,9
9	39	22,23	6000	2820	7,9
10	90	45,00	6500	2340	19,2
11	33	18,48	6600	2900	6,4
12	40	22,80	6400	2690	8,5
13	117	66,69	6500	2730	24,4
14	52	29,12	6000	2940	9,9
15	69	37,95	6200	2170	17,5
16	36	23,04	7200	3310	7,0
17	33	21,12	7000	3080	6,8
18	37	23,68	6700	3280	7,2
19	51	26,01	6700	2550	10,2
20	46	28,06	6100	2870	9,8
21	33	18,48	7000	2520	7,3
22	35	21,00	6800	2860	7,3
23	46	22,54	6500	2400	9,4
24	33	19,47	6400	3010	6,5
25	48	27,36	6800	2790	9,8
26	81	51,03	7000	1890	27,0
27	40	23,20	6800	1770	13,1
28	32	17,92	6500	2860	6,3
29	58	32,48	6600	2510	12,9
30	20	11,00	6800	3060	3,6
31	33	18,48	6400	2560	7,2
32	103	62,83	7200	2950	21,3
33	71	40,47	6000	1860	21,8
34	35	17,85	7000	2870	6,2
35	84	47,04	6200	2360	19,9
36	44	23,32	7700	3080	7,6

CASO	PROT-L	ALB-L	PROT-S	ALB-S	Q/ALB
37	41	22,55	6400	2370	9,5
38	39	21,45	6400	2370	9,0
39	54	28,08	6200	2050	13,7
40	64	38,40	7000	2170	17,7
41	52	26,52	6700	2950	9,0
42	40	21,60	6000	2160	10,0
43	32	17,28	6000	2340	7,4
44	35	19,60	7100	2340	8,4
45	41	21,32	6700	2550	8,4
46	990	653,40	6000	2040	320,3
47	72	46,80	6000	2160	21,7
48	46	26,68	6400	2560	10,4
49	102	55,08	6500	2670	20,6
50	36	22,68	6700	3080	7,4
51	54	35,64	6000	2400	14,8
52	64	41,60	6100	2680	15,5
53	48	25,44	6500	2990	8,5
54	29	15,66	6700	2160	7,2
55	31	17,67	6300	2460	7,2
56	33	19,14	6700	2750	7,0
57	38	21,28	6200	2910	7,3
58	34	21,42	8000	3200	6,7
59	50	31,50	6000	2520	12,5
60	36	20,52	6000	2460	8,3
61	55	35,20	6200	2850	12,3
62	19	10,45	6500	2540	4,1
63	35	17,85	6600	3040	5,9

LEGENDA: ALB-L, fração albumina no LCR (mg/dL); ALB-S, fração albumina no soro (mg/dL); PROT-L, proteínas totais no LCR (mg/dL); PROT-S, proteínas totais no soro (mg/dL); Q/ALB, quociente de albumina LCR/soro.

O quociente de albumina está elevado em 76,2% dos pacientes.

5.4 A presença de antígeno em relação às variáveis clássicas do exame de LCR e às reações imunológicas no LCR e no soro sanguíneo

O estudo das principais variáveis dos exames de LCR e do soro sanguíneo com seus respectivos estimadores estatísticos, incluindo exames imunológicos e pesquisa de antígeno, consta das Tabelas de números 15 a 17.

TABELA 15: Exame do LCR em relação à presença de antígeno de *Taenia*: estudo de probabilidades (qui-quadrado).

Variáveis	p	S/NS
Aumento do número de células x presença de antígeno	0,001	S
Presença de eosinófilos x presença de antígeno	0,002	S
Aumento da concentração protéica x presença de antígeno	0,716	NS
Quociente de albumina elevado x presença de antígeno	0,800	NS
Aumento do teor de globulinas gama x presença de antígeno	0,021	S
ELISA reagente x presença de antígeno	0,033	S

Legenda: NS, valor estatisticamente não significativo; p, probabilidade associada; S, valor estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

TABELA 16: Exame do LCR em relação à presença de antígeno de *Taenia*: estudo de regressão linear.

Variáveis	r/r^2	S/NS
Antígeno x número de células	0,37/0,14	S
Antígeno x número de eosinófilos	0,27/0,07	S
Antígeno x proteínas totais	0,33/0,11	S
Antígeno x fração gama globulina	0,34/0,12	S
Antígeno x ensaio imunoenzimático (ELISA)	0,36/0,13	S

Legenda: NS, valor estatisticamente não significativo; r/r^2 , coeficiente de correlação de Pearson; S, valor estatisticamente significativo.

TABELA 17: Exames do soro em relação à presença de antígeno de *Taenia*: estudo de regressão linear.

Variáveis	r/r^2	S/NS
Antígeno x proteínas totais	0,13/0,02	NS
Antígeno x fração gama globulina	0,24/0,06	NS
Antígeno x ensaio imunoenzimático	0,30/0,09	S

Legenda: NS, valor estatisticamente não significativo; r/r^2 , coeficiente de correlação de Pearson; S, valor estatisticamente significativo.

5.5 Presença de antígeno de *Taenia* em relação às formas clínicas

Na Tabela 18 são referidas as frequências com que foram detectados antígenos de *Taenia* nos doentes com epilepsia sintomática ou assintomática nos últimos 12 meses.

TABELA 18: Atividade clínica da forma epilética de NC nos últimos 12 meses em relação à detecção de antígeno no LCR: frequência de eventos.

Apresentação clínica e antígeno de <i>Taenia</i>	n	%
Epilepsia pura sintomática + antígeno presente	23	36,5
Epilepsia pura assintomática + antígeno presente	5	7,9
Epilepsia pura sintomática + antígeno ausente	13	20,6
Epilepsia pura assintomática + antígeno ausente	13	20,6

Legenda: n, número de casos.

5.6 Caracterização do Exame de Ressonância Magnética:

Os exames de imagem por ressonância magnética são descritos de acordo com o número total e localização das lesões (Tabela 19) e fase evolutiva do parasita (Tabela 20).

TABELA 19: Ressonância magnética – número total e localização das lesões.

CASO	Nº total	Hemisf dir	Hemisf esq	Superf	Prof	VLD	VLE	IIIºV	Fossa post
1	4	3	1	3	1	0	0	0	0
2	4	3	1	4	0	0	0	0	0
3	4	1	3	4	0	0	0	0	0
4	23	10	13	19	4	0	0	0	0
5	3	1	2	3	0	0	0	0	0
6	1	1	0	1	0	0	0	0	0
7	33	18	13	29	3	0	1	0	1
8	1	0	1	1	0	0	0	0	0
9	5	2	3	4	1	0	0	0	0
10	104	54	47	93	8	0	0	0	3
11	4	2	2	4	0	0	0	0	0
12	1	1	0	1	0	0	0	0	0
13	9	6	3	8	1	0	0	0	0
14	1	1	0	1	0	0	0	0	0
15	11	7	4	10	1	0	0	0	0
16	1	1	0	1	0	0	0	0	0
17	3	2	1	2	1	0	0	0	0
18	1	0	1	1	0	0	0	0	0
19	4	2	2	3	1	0	0	0	0
20	14	5	7	10	2	0	0	0	2
21	3	0	3	1	2	0	0	0	0
22	11	4	7	11	0	0	0	0	0
23	3	2	1	2	1	0	0	0	0
24	1	0	1	1	0	0	0	0	0
25	65	27	38	62	3	0	0	0	0
26	25	14	11	21	4	0	0	0	0
27	3	0	3	2	1	0	0	0	0
28	1	1	0	1	0	0	0	0	0
29	5	4	1	3	2	0	0	0	0
30	14	6	8	12	2	0	0	0	0
31	69	31	37	53	15	0	0	0	1
32	11	4	6	10	0	0	0	0	1
33	10	3	6	6	3	0	0	0	1
34	1	0	1	1	0	0	0	0	0
35	20	6	13	18	1	0	0	0	1
36	4	1	3	4	0	0	0	0	0
37	1	0	1	0	1	0	0	0	0
38	21	10	11	14	7	0	0	0	0

CASO	Nº total	Hemisf dir	Hemisf esq	Superf	Prof	VLD	VLE	IIIºV	Fossa post
39	15	10	5	14	1	0	0	0	0
40	1	0	1	1	0	0	0	0	0
41	23	12	11	22	1	0	0	0	0
42	8	3	5	8	0	0	0	0	0
43	1	0	1	1	0	0	0	0	0
44	4	1	3	3	1	0	0	0	0
45	83	36	43	74	7	1	1	0	2
46	3	2	0	1	1	0	0	0	1
47	15	8	6	13	1	0	0	0	1
48	9	4	5	9	0	0	0	0	0
49	9	6	3	9	0	0	0	0	0
50	5	3	2	5	0	0	0	0	0
51	21	11	9	20	0	0	0	0	1
52	1	0	1	1	0	0	0	0	0
53	11	7	3	10	1	0	1	0	0
54	24	15	9	22	2	0	0	0	0
55	7	3	4	7	0	0	0	0	0
56	2	0	2	2	0	0	0	0	0
57	9	4	5	7	2	0	0	0	0
58	1	0	1	1	0	0	0	0	0
59	1	1	0	1	0	0	0	0	0
60	18	5	13	18	0	0	0	0	0
61	21	9	11	20	1	0	1	0	0
62	31	13	18	31	0	0	0	0	0
63	14	8	5	12	2	0	1	0	0

Legenda: Fossa post, fossa posterior; Hemisf dir, hemisfério direito; Hemisf esq, hemisfério esquerdo; IIIºV, terceiro ventrículo; superf, superficial; Nº total, número total de lesões; Prof, profunda; VLD, ventrículo lateral direito; VLE, ventrículo lateral esquerdo.

Foram analisadas, no total, 836 lesões, 98,7% delas de localização parenquimatosa. Havia 396 lesões em hemisfério direito (47,4% das lesões) e 421 em hemisfério esquerdo (50,4%). A maioria das lesões (89,6%) localizava-se nas regiões hemisféricas superficiais. Em 15 pacientes (23,8% dos casos), havia lesão única.

Com relação às fases evolutivas do parasita, predominaram as formas de cistos íntegros, que corresponderam a 58,4% das lesões, contra 22,1% de cistos em degeneração e 19,5% de cistos calcificados.

TABELA 20: Ressonância magnética – fase evolutiva do parasita.

CASO	Cisto c/ escólex	Cisto s/ escólex	Cisto c/ edema	Formas transic	Forma racemos	Calcific s/ realc	Calcific c/ realc	Gliose pós-op
1	1	0	0	1	1	0	1	0
2	4	0	0	0	0	0	0	0
3	3	0	0	1	0	0	0	0
4	17	0	0	6	0	0	0	0
5	1	0	0	1	1	0	0	0
6	0	0	0	1	0	0	0	0
7	30	0	1	2	0	0	0	0
8	0	0	1	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	2	2	1
10	96	1	3	4	0	0	0	0
11	3	0	1	0	0	0	0	0
12	1	0	0	0	0	0	0	0
13	5	0	0	4	0	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	0
15	5	1	1	3	0	1	0	0
16	0	0	0	1	0	0	0	0
17	0	0	0	1	0	0	2	0
18	0	0	0	1	0	0	0	0
19	0	0	0	2	0	1	1	0
20	9	2	0	3	0	0	0	0
21	0	0	0	3	0	0	0	0
22	7	0	0	1	0	2	1	0
23	2	0	0	1	0	0	0	0
24	1	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	0	5	0	58	1	0
26	1	0	0	0	0	21	3	0
27	1	0	0	1	0	0	1	0
28	0	0	0	1	0	0	0	0
29	1	0	0	0	0	4	0	0
30	0	0	0	13	0	1	0	0
31	35	0	0	34	0	0	0	0
32	6	0	1	4	0	0	0	0

CASO	Cisto c/ escólex	Cisto s/ escólex	Cisto c/ edema	Formas transic	Forma racemos	Calcific s/ realc	Calcific c/ realc	Gliose pós-op
33	0	0	0	10	0	0	0	0
34	0	0	1	0	0	0	0	0
35	1	0	0	0	0	2	16	1
36	0	0	0	2	0	2	0	0
37	1	0	0	0	0	0	0	0
38	16	1	4	0	0	0	0	0
39	3	0	0	0	0	12	0	0
40	0	0	1	0	0	0	0	0
41	20	0	0	2	1	0	0	0
42	6	0	0	2	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	1
44	3	0	0	0	0	1	0	0
45	77	0	1	3	0	2	0	0
46	0	0	0	1	0	0	0	2
47	10	0	1	3	1	0	0	0
48	5	0	0	4	0	0	0	0
49	4	3	0	2	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	3	2	0
51	6	0	0	3	2	7	3	0
52	0	0	1	0	0	0	0	0
53	2	0	1	3	0	5	0	0
54	0	0	0	22	0	2	0	0
55	7	0	0	0	0	0	0	0
56	1	0	1	0	0	0	0	0
57	8	0	1	0	0	0	0	0
58	0	0	0	1	0	0	0	0
59	0	0	0	1	0	0	0	0
60	14	0	1	0	0	3	0	0
61	21	0	0	0	0	0	0	0
62	28	0	1	2	0	0	0	0
63	10	0	0	4	0	0	0	0

Legenda: Calcific c/ realc, calcificação com realce; Calcific s/ realc, calcificação sem realce; Cisto c/ edema, cisto com edema; Cisto c/ escólex, cisto com escólex; Cisto s/ escólex, cisto sem escólex; Formas transic, formas transitórias; Forma racemos, forma racemosa; Gliose pós-op, gliose pós-operatória.

A seguir, são apresentados os estimadores estatísticos das principais variáveis deste estudo (Tabela 21), e as alterações são comparadas à presença de antígeno por métodos estatísticos (Tabelas 22 e 23)..

TABELA 21: Características gerais dos exames de imagem – estimadores estatísticos.

IMAGEM	mediana	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
Nº total de lesões	5,0	13,3	19,78	1,0	104,0
Cistos íntegros	1,0	7,6	16,54	0	97,0
Cistos em degeneração	1,0	2,9	5,3	0	34,0
Cistos calcificados	0	2,6	8,36	0	59,0
Cistos superficiais	5,0	11,7	17,58	0	93,0
Cistos profundos	1,0	1,35	2,46	0	15,0

5.7 A detecção de antígeno em relação aos dados do exame de ressonância magnética

A análise dos dados que relaciona a presença de antígeno às lesões da NC detectadas aos exames de neuroimagem consta nas Tabelas de números 22 e 23.

TABELA 22: Exames de imagem em relação à presença de antígeno de *Taenia*: estudo de regressão linear.

Variáveis	r/r^2	S/NS
Antígeno x número total de lesões	0,36/0,13	S
Antígeno x cistos íntegros	0,28/0,08	S
Antígeno x cistos em degeneração	0,17/0,03	NS
Antígeno x cistos com calcificação	0,22/0,05	NS
Antígeno x cistos de localização superficial	0,36/0,13	S
Antígeno x cistos de localização profunda	0,30/0,09	S

Legenda: NS, valor estatisticamente não significativo; r/r^2 , coeficiente de correlação de Pearson; S, valor estatisticamente significativo.

Tabela 23: Exames de imagem em relação à presença de antígeno de *Taenia*: estudo de probabilidades (qui-quadrado).

	AG elevado	AG normal	p	S/NS
> 4 lesões	27	7		
Até 4 lesões	9	20	0,0001	S
≥ 2 cistos degenerando	22	4		
Até 1 cisto degenerando	14	23	0,0002	S
Cisto profundo presente	23	10		
Cisto profundo ausente	13	17	0,0347	S
Com cisto calcificado	12	13		
Sem cisto calcificado	24	18	0,0122	S

Legenda: AG, antígeno; NS, valor estatisticamente não significativo; p, probabilidade associada; S, valor estatisticamente significativo.

6. Discussão:

Serão discutidos aspectos referentes à casuística e aos resultados obtidos.

6.1 Aspectos relativos à casuística

Serão considerados: (a) a prevalência das diversas formas da NC nesta casuística; (b) o uso de drogas parasitocidas nos doentes estudados; (c) a utilização de drogas antiinflamatórias.

O uso de drogas antiepilépticas não será considerado de modo especial, uma vez que não são reconhecidas particularidades específicas no tratamento das crises epilépticas em doentes com NC. Alguns autores referem que esses doentes apresentam facilidade no controle das crises que não é observada em doentes com epilepsia secundária a outras etiologias. Não há dados, neste estudo, que permitam analisar essa hipótese com fundamento.

Por se tratar de medicações que apresentam mecanismos de ação comum, independentemente da etiologia que motivou a crise, não há qualquer justificativa para atribuir ao seu uso, direta ou indiretamente, a liberação e a conseqüente detecção de antígenos de *Taenia* no LCR.

6.1.1 A prevalência das diversas formas clínicas da NC:

Chama a atenção, neste estudo, a elevada prevalência das formas epiléticas da NC (95,2% dos casos). Este valor difere de modo significativo do que é referido em outros estudos epidemiológicos e clínicos, na consideração do conjunto das manifestações clínicas da NC; a maior parte deles refere prevalência estimada entre 50 e 70% para a forma epilética da doença⁴⁵.

Esta discrepância se deve, sobretudo, à adoção praticamente universal dos critérios de Del Brutto e cols para o diagnóstico da NC⁷⁹, utilizados também para compor a casuística neste estudo. Depois daquela publicação, não há como deixar de utilizar esses critérios em estudos académicos sobre NC; segundo esses critérios, torna-se imperativo incluir, em pesquisas formais sobre o assunto, apenas os doentes com diagnóstico definido de NC. A primazia absoluta dada aos exames de imagem privilegia o reconhecimento de formas parenquimatosas da doença; outras formas da NC, pela maior dificuldade em estabelecer padrões aceitáveis de neuroimagem para o diagnóstico, foram relegadas à condição de alterações compatíveis com diagnóstico provável ou possível, insuficientes para seleção de doentes para pesquisa. Além disso, o único teste imunológico incluído entre os critérios maiores é um teste sorológico (EITB) de reconhecidas limitações quanto à especificidade (teníase intestinal ou cisticercose em outros sistemas resultam em positividade do teste) e quanto à sensibilidade (em lesões únicas, forma que representa um número significativo de casos, o teste é frequentemente negativo).

Por esses motivos, houve, nesta casuística, um viés de seleção relacionado aos critérios utilizados, tendo sido privilegiadas as formas epiléticas da NC em detrimento de outras, entre as quais se incluem aquelas mais graves, como a meningítica e, sobretudo, a hipertensiva.

Cisticercos no sistema ventricular, nas cisternas da base do crânio e no canal raquidiano, em contraposição ao que se observa nas formas estritamente parenquimatosas, costumam ser responsáveis por uma reação inflamatória crônica, mantida, com exacerbações a cada ocasião em que um ou mais parasitas entram em degeneração. Quando incluídos estes pacientes, como ocorreu em Pardini et al¹⁰¹, cujo método é utilizado neste estudo, a determinação de antígeno de *Taenia* apresenta sensibilidade e especificidade muito elevadas. Esse melhor desempenho da reação se deve, provavelmente, à facilidade de difusão de proteínas em todo o sistema LCR onde se localizam aqueles cistos, uma vez que, nesta localização, as barreiras físicas são virtualmente inexistentes.

Por esse motivo, é possível que a detecção de antígeno nos doentes com NC tivesse sido mais freqüente, caso os critérios utilizados para seleção dos pacientes não fossem tão restritivos.

6.1.2 O uso de drogas parasitcidas nos doentes com NC

A maioria dos doentes que compõem esta casuística (76,2% dos casos) não foi tratada com drogas parasitcidas.

O tratamento parasitcida na NC tem sido objeto de controvérsias ainda não resolvidas na literatura. Em estudo publicado recentemente⁶⁵, usando critérios de

neuroimagem, foi estabelecido consenso quanto às fases de evolução do parasita nas quais deve ser indicado esse tipo de tratamento.

Segundo esse estudo, quando há número baixo de cistos (entre 1 e 5), pode ser indicado: (a) tratamento com parasiticidas associados a corticosteróides; (b) tratamento com parasiticidas, associados a corticosteróides apenas quando necessário; (c) tratamento sem parasiticidas, com seguimento por imagem. As três opções de tratamento são classificadas igualmente na categoria grau de evidência II-3: evidência obtida de múltiplas séries temporais, com ou sem intervenção, incluindo relatos dramáticos em experimentos não controlados.

Nesta casuística optou-se por não usar sistematicamente os parasiticidas, o que foi feito em apenas 15 doentes. Tal decisão não tem caráter empírico nem se baseia em critérios subjetivos: tem respaldo nos critérios adotados no referido consenso, com o mesmo grau de evidência atribuído ao tratamento parasiticida.

Informação quanto ao uso de parasiticidas é relevante ao se estudar a determinação de antígenos de *Taenia* no LCR. Havendo degeneração de cistos secundária à utilização de parasiticidas, deveria haver também aumento dos teores de antígenos no LCR, principalmente quando a coleta da amostra de LCR estudada fosse feita em período curto após esse tratamento. Isso não ocorreu com os doentes que compõem esta casuística, garantindo a não ocorrência de fatores ocasionais que pudessem interferir nos resultados obtidos.

6.1.3 O uso de drogas antiinflamatórias nos doentes com NC

Os doentes com NC estudados nesta casuística foram tratados com corticosteróides e com anti-histamínicos (dexclorfeniramina) sempre que necessário, isto é, quando houve recrudescimento dos sinais de hipertensão intracraniana, ou quando o tratamento com drogas antiepilépticas previamente eficaz apresentou escape ao controle terapêutico.

O uso destas medicações antiinflamatórias não interfere com os resultados da determinação de antígenos de *Taenia* no LCR. Sua ação se restringe à modulação negativa de mediadores da reação inflamatória, sem interferir com a presença de antígenos.

6.2 A pesquisa de antígenos de *Taenia*, o LCR e os exames de imagem

A determinação de antígenos de *Taenia* é ainda um método experimental, não disponível para utilização em investigação diagnóstica nos seres humanos. Para que isto possa vir a ocorrer, é importante responder a duas questões fundamentais: (1) o método é congruente com as informações dos dados de neuroimagem e do LCR? (2) o método acrescenta informações que podem ter utilidade na prática clínica?

6.2.1. O método é congruente com os dados do exame de LCR e de imagem?

Serão comentados separadamente os dados relativos ao exame de LCR e à neuroimagem.

6.2.1.1 Congruência com os dados do exame de LCR

A determinação dos teores de antígenos de *Taenia* devem, teoricamente, guardar relação com alterações detectadas ao exame de LCR.

A síndrome clássica do LCR na NC inclui a caracterização de vigência de reação inflamatória de tipo crônico, a presença de eosinófilos e a detecção de anticorpos específicos. Essa síndrome, que permitiu o diagnóstico da doença durante o dilatado período em que não havia recursos de imagem, foi ampliada posteriormente. Foram incorporados novos testes, entre os quais devem ser salientados a pesquisa de alterações funcionais da barreira hemato-encefálica / hemato-liquórica e a caracterização de vigência de reação inflamatória restrita ao sistema nervoso. Para esta última finalidade, é relevante a determinação de fenômenos qualitativos (presença de bandas oligoclonais) e quantitativos (elevação do índice de anticorpos específicos). Deste modo, é possível excluir os resultados falso-positivos decorrentes da passagem passiva de anticorpos do soro para o sistema nervoso.

A caracterização da presença de anticorpos no sistema LCR deve ser feita utilizando-se mais de uma reação imunológica. Com isso: (a) há melhora substancial da sensibilidade dos métodos pela sua realização simultânea (neste

estudo foram feitas em todas as amostras as reações de fixação de complemento, de imunofluorescência, de hemaglutinação passiva e de ensaio imunoenzimático), sem prejuízo da especificidade; (b) amplia-se o poder de varredura das reações imunológicas, uma vez que algumas delas são mais sensíveis do que outras em determinadas fases de evolução do parasita.

Lamentavelmente, o estudo que estabeleceu os critérios consensuais de diagnóstico da NC⁷⁹ limitou-se à utilização isolada de uma das reações imunológicas (ELISA), sem consideração quanto aos aspectos inflamatórios clássicos da síndrome do LCR na NC, já reconhecidos e valorizados por Lange em 1940⁹⁶. A rigidez e a parcialidade dos critérios utilizados quanto às informações fornecidas pelo LCR colocam a NC fora do contexto dos estudos sobre outras doenças infecciosas. Nestas, indiscriminadamente, a determinação de antígenos, os métodos de biologia molecular e a caracterização de imunoliberação local de anticorpos específicos desempenham papel essencial.

Sendo o objetivo deste estudo a comparação entre antígenos de *Taenia* e aspectos de neuroimagem, as variáveis do exame de LCR consideradas limitaram-se aos elementos da síndrome clássica da NC utilizados nos estudos clínicos sobre o assunto (considerando o método de ELISA como padrão para as reações imunológicas), acrescidos do estudo das barreiras.

(a) os elementos da síndrome clássica do LCR na NC:

Considerando-se a frequência de eventos, o número de células, a presença de eosinófilos e a detecção de anticorpos específicos foram mais frequentes nos doentes em que foi detectado antígeno de *Taenia*. Por outro lado, o aumento de proteínas e do quociente de albumina, que estuda o estado funcional das

barreiras, foram encontrados com frequências semelhantes nas amostras em que havia antígeno e naquelas em que este não foi detectado.

O estudo de regressão mostrou haver relação linear entre o teor de antígenos e: o número de células, os percentuais de eosinófilos, o teor de proteínas, o teor de globulinas gama e os títulos de anticorpos específicos.

Estes resultados mostram que a detecção de antígeno apresenta relação estreita com a ocorrência de reação inflamatória no LCR, incluindo a reação celular e a produção de anticorpos específicos.

(b) alterações das barreiras hemato-encefálica / hemato-LCR:

O quociente de albumina está aumentado em 76,2% dos doentes estudados, não guardando relação de frequência com a detecção de antígeno.

Este resultado mostra que, mesmo considerando-se apenas os cistos parenquimatosos, com reação inflamatória celular pouco expressiva (pleocitose em apenas 23,8%), os mecanismos inflamatórios de base se mantêm ativos, ocasionando alterações das barreiras.

Este dado é corroborado pela detecção de neutrófilos em 53,9% dos doentes, mostrando a vigência de elementos de fase aguda no LCR, mesmo quando, como ocorreu em muitos casos, o número de células estivesse dentro dos limites de normalidade.

(c) alterações no soro sanguíneo:

Os exames de ELISA para cisticercose no soro sanguíneo foram reagentes em 63,5% dos doentes, com o índice (densidade óptica / *cut-off*) apresentando a mediana de 1,6. Comparando-se estes resultados com aqueles do LCR,

respectivamente 73% e 2,46, constata-se que a compartimentalização imunológica do sistema nervoso não é tão eficaz como se acreditava até recentemente.

Embora apresentando valores numericamente inferiores àqueles registrados para o LCR, as reações imunológicas estão presentes no soro, sendo necessário utilizar os critérios de imunoliberação local já referidos para a caracterização diagnóstica adequada da NC.

6.2.1.2 Congruência com os dados de neuroimagem

Devido às características físicas do parasita, os exames de neuroimagem permitem o diagnóstico da presença física do parasita, além da caracterização da fase de evolução biológica dos cistos no interior do sistema nervoso.

A utilização de outros métodos diagnósticos só se justifica: (a) se houver falhas ou dificuldades práticas nos exames de imagem que possam ser superadas através da utilização desses outros métodos; (b) se não houver conflito entre os resultados obtidos por esses métodos e os resultados clássicos de neuroimagem.

(a) falhas ou dificuldades práticas nos exames de imagem:

É característica geral dos exames de TC e RM a inespecificidade das imagens obtidas no sistema nervoso, apesar de imagens de características císticas com nódulo denso em seu interior serem hoje consideradas como patognomônicas da NC. No caso particular da NC:

1. podem ocorrer achados fortuitos, com imagens que caprichosamente se assemelham a cistos com escólex, como em abscessos bacterianos (nocardiose), tumores císticos com conteúdo não homogêneo, e mesmo cistos de aracnóide.

2. quando o doente apresenta cisto único, o que ocorreu em 23,8% desta casuística, sobretudo na forma transicional, é muito difícil estabelecer o diagnóstico diferencial com neoplasias, granulomas e mesmos abscessos cerebrais.
3. segundo Garcia e cols⁹⁰, existe, durante a fase evolutiva do parasita, um período estimado de 14 meses após a fase degenerativa do parasita em que não é possível identificar alterações significativas pelos métodos de imagem disponíveis atualmente. Isto é de importância fundamental em doentes que venham a apresentar sintomatologia clínica apenas em fase tardia de degeneração de um cisto isolado.
4. existem situações na prática clínica em que é inviável a varredura de todo o neuroeixo á procura de cisticercos extra-axiais.

Nessas circunstâncias, podemos esperar que a pesquisa de antígeno, associada ao exame clássico de LCR, possa permitir discriminação diagnóstica adicional àquela fornecida pelos exames de imagem.

Esta hipótese não pôde ser comprovada neste estudo devido aos critérios de seleção adotados: a caracterização de vesícula com escólex á RM foi critério de inclusão dos doentes com NC.

(b) há conflito entre os resultados da pesquisa de antígeno no LCR e os resultados clássicos de neuroimagem?

Os estudos de regressão linear mostraram que:

1. existe relação significativa entre o número total de cistos detectados á RM e a intensidade da reação de detecção de antígeno de *Taenia* no LCR. Este resultado indica que a informação sobre a presença de antígeno no sistema nervoso pelos

dois métodos (imagem e determinação de antígeno) é congruente e guarda relação de proporcionalidade.

2. existe relação significativa entre o número de cistos íntegros à RM e o teor de antígeno de *Taenia* detectado no LCR. Isso indica que o método utilizado é capaz de detectar também a presença de antígenos de baixo peso molecular, que costumam ser liberados por cistos íntegros.

3. a relação entre o número de cistos e o teor de antígeno independe da localização das lesões, superficial ou profunda. Isso indica que o método apresenta sensibilidade adequada mesmo quando a drenagem de proteínas do espaço extracelular ocorre preferencialmente para o espaço subaracnóideo periencefálico. Nessas circunstâncias, o fluxo natural do LCR para o sistema venoso, por contigüidade, não favorece a difusão adequada dessas proteínas até o local da coleta da amostra.

4. não existe relação significativa entre o número de cistos calcificados e o teor de antígeno de *Taenia* no LCR. Isso mostra que a relação entre o número de cistos e a intensidade da reação de determinação de antígenos se restringe às formas da doença em que há cistos íntegros ou com atividade inflamatória no sistema nervoso central. Embora possa ocorrer nas formas calcificadas, não guarda relação quantitativa com o número de lesões.

Estes resultados dão consistência à hipótese de congruência entre os resultados dos métodos de imagem e da determinação de antígeno. Trata-se, portanto, de método com fundamento nos dados de exames auxiliares de validade reconhecida até o momento.

Existe, entretanto, um dado intrigante ou aparentemente incongruente neste estudo de regressão: não há relação significativa entre o número de cistos em degeneração e o teor de antígenos. É possível fazer algumas considerações a respeito:

1. quando ocorre a reação inflamatória do hospedeiro relacionada à degeneração biológica do parasita, acontece uma liberação intensa de antígeno, incluindo aqueles de peso molecular mais elevado.
2. nesta ocasião, ocorre também uma reação antígeno-anticorpo, com a formação de imunocomplexos. Isso pode dificultar a detecção, tanto de antígenos, como de anticorpos específicos anti-*Taenia*.
3. um dos mecanismos de imunidade celular reconhecido no ataque contra antígenos parasitários da NC é uma reação citotóxica mediada por anticorpos. Por isso, pode haver, durante esta fase da reação inflamatória, fixação de proteínas antigênicas na região perilesional, dificultando sua difusão no sistema LCR.

Se estas considerações forem válidas, considerando as dimensões do parasita e a quantidade de antígeno envolvida na reação, deve haver um mecanismo de saturação, isto é, a partir de determinado número de cistos em degeneração deve voltar a haver relação entre o número de lesões e o teor de antígeno.

Esta hipótese se mostrou consistente: considerando doentes com dois ou mais cistos em degeneração, o estudo de regressão mostra haver relação entre o número de lesões e o teor de antígeno de *Taenia* no LCR, como ocorre em relação aos cistos íntegros e ao número total de lesões. Deve ser considerado

com realce o impacto causado pela liberação de antígenos de apenas um cisto em degeneração no conjunto dos dados analisados.

Os resultados que relacionam os dados de neuroimagem e a determinação de antígenos de *Taenia* apresentam um viés importante e que deve ser levado em consideração: a maior parte dos doentes apresenta mais de um cisto, geralmente em fase diferente de evolução biológica, isto é, o número de doentes com lesões de um só tipo é muito reduzido, tornando inviável qualquer estudo estatístico.

Entretanto, com o método de análise utilizado, os resultados obtidos são consistentes, diferem entre os diversos grupos de lesões e resistem a aspectos críticos, como no grupo de cistos calcificados, em que não há relação entre antígeno e número de lesões.

Isso ocorreu provavelmente por dois motivos: (a) o método é capaz de detectar antígenos liberados tanto por cistos íntegros quanto por cistos em fase transicional; (b) a mediana do número de cistos é baixa, o que pode minimizar a interferência entre diferentes tipos de lesão, eventualmente com efeitos opostos sobre a resultante final.

6.2.2 O método acrescenta informações que podem ter utilidade na prática clínica?

A determinação de antígenos de *Taenia* pelo método utilizado neste estudo permitiu acrescentar informações ao exame clássico de LCR, que podem ser relevantes na prática clínica:

1. em estudo anterior¹⁰⁴, em série menor de pacientes, verificamos que a presença de antígenos de *Taenia* representa um sensível marcador da atividade clínica da forma epiléptica da NC, informação que se reforça no presente estudo ($p = 0,012$). Além do interesse clínico, seria importante, do ponto de vista econômico, a realização da detecção de antígenos, que poderia evitar repetições desnecessárias de exames, principalmente em formas menos típicas da doença. Não há, na literatura especializada, publicações que comparem a determinação quantitativa de antígenos e as imagens de RM em pacientes com NC.
2. a determinação de antígeno permitiu ampliar a caracterização diagnóstica de NC em 6 dos doentes desta casuística (9,5% do total), nos quais não foram detectados anticorpos específicos. Desse grupo de doentes, quatro apresentavam cistos com sinais inflamatórios e cinco tinham lesões isoladas, nas quais a dificuldade diagnóstica, mesmo por imagem, pode ser difícil.

Estes dados mostram que, além das informações de carácter académico-científico, a detecção de antígenos de *Taenia*, em conjunto com o restante do exame de LCR, pode auxiliar de modo relevante na caracterização clínica da NC.

7. Conclusões:

Para população de 63 doentes preenchendo critérios de diagnóstico definido de NC segundo Del Brutto e cols, com as seguintes características:

- (a) predomínio de lesões múltiplas (mediana = 5.0);
- (b) localização quase exclusivamente parenquimatosa (98,7% das lesões);
- (c) predomínio de estágios evolutivos mistos (cistos íntegros, em degeneração ou calcificados), ocorrendo em 65,1% dos casos;
- (d) manifestações clínicas predominantemente do tipo epiléptico (95,2% dos casos);
- (e) predomínio de formas não tratadas com parasiticidas (76,2% dos casos);
- (f) ELISA reagente no LCR em 73% dos casos;

foi possível concluir:

- (1) Antígenos de *Taenia* no LCR foram detectados em 36 doentes (57,1% dos casos).
- (2) O teor de antígenos de *Taenia* no LCR mostra relação linear com os estimadores de atividade inflamatória no LCR: número de células, percentual de eosinófilos, teor de proteínas, teor de globulinas gama e títulos de anticorpos específicos.

- (3) O teor de antígenos de *Taenia* no LCR mostra relação linear com o número total de cisticercos no parênquima cerebral detectados através de RM, independentemente de sua localização superficial ou profunda.
- (4) O teor de antígenos de *Taenia* no LCR mostra relação linear com o número de cistos íntegros e com o número de cistos na forma transicional quando havia dois ou mais cistos em degeneração.
- (5) Não há relação estatística entre o teor de antígenos de *Taenia* no LCR e o número de cistos calcificados detectados à RM.
- (6) A detecção de antígeno de *Taenia* no LCR representa um sensível marcador da atividade clínica da forma epiléptica da NC.
- (7) A detecção de antígenos de *Taenia* no LCR contribui para elucidação diagnóstica em doentes com NC nos quais não há anticorpos específicos anti-*Taenia* detectáveis no LCR.

8. ANEXOS:

8.1 ANEXO 1: Parecer da Comissão de Ética

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16.06.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 345/04, intitulado: "Dosagem de Antígenos Anti-Taenia no LCR de pacientes com Neurocisticercose: Correlação entre Neuroimagem e Atividade Clínica da Doença" apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Luis dos Ramos Machado

Pesquisador(a) Executante: Dr. Ronaldo Abraham

CAPPesq, 16 de Junho de 2004.

Dr. Luis dos Ramos Machado
Orientador

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Prof. Dr. Ricardo Nitri
Coordenador

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

8.2 ANEXO 2: Declaração de Consentimento Informado

Nome do Paciente

Registro HC

DOSAGEM DE ANTÍGENOS DE CISTICERCOSE NO LCR: CORRELAÇÃO COM
NEUROIMAGEM E IMUNOPRODUÇÃO LOCAL

Dr. Ronaldo Abraham
Dr. Luís dos Ramos Machado
(Médicos responsáveis pelo projeto)

Declaro que hoje () fui solicitado a participar deste projeto de pesquisa.
Declaro ainda que:

. o médico me explicou que, se eu aceitar a participação neste projeto, serei submetido a exame físico, exame neurológico, colheita de sangue, colheita de líquido cefalorraquidiano, exame de ressonância magnética o mais brevemente possível.

. fui informado que a indicação dos exames citados acima faz parte da rotina atual de investigação em neurocisticercose de acordo com o GRUPO DE DOENÇAS INFECCIOSAS DO SISTEMA NERVOSO - NEUROCISTICERCOSE do Hospital das Clínicas da FMUSP, para caracterização de: forma clínica, atividade da doença, alterações de neuroimagem e reações inflamatórias no líquido cefalorraquidiano.

. fui informado que não sou obrigado a participar do projeto.

. fui ainda informado que, se me recusar a participar do projeto, o meu tratamento médico não será prejudicado.

Este formulário foi lido em voz alta para mim depois de preenchido, e minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

São Paulo, ____ de _____ de _____

8.3 ANEXO 3: Dados de neuroimagem

IDENTIFICAÇÃO:

INICIAIS, GÊNERO,
IDADE: _____

NÚMERO DE
INCLUSÃO: _____

AMOSTRA DE
LCR: _____

		LOCALIZAÇÃO							
ESTÁGIO	Nº DE LESÕES	Hemisf. D justacortical	Hemisf.D profundo	Hemisf. E justacortical	Hemisf.E profundo	VLD	VLE	IIIºV	Fossa posterior
	Cisto com escólex								
	Cisto sem escólex								
	Cisto com edema								
	Formas transicionais								
	Forma racemosa								
	Calcificação sem realce								
	Calcificação com realce								
	Gliose pós-operatória								

8.4 ANEXO 4: Apresentação clínica dos pacientes

1	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises motoras focais à esquerda Cefaléia
2	Crises de turvação visual
3	Crises tônico-clônicas generalizadas
4	Crises tônico-clônicas generalizadas
5	Crises motoras focais à direita Crises com generalização secundária
6	Episódios de monoparesia crural esquerda Crise motora focal à esquerda, com generalização secundária
7	Crise de bloqueio fonatório Crise tônico-clônica generalizada
8	Crise tônico-clônica generalizada Crises parciais complexas
9	Monoparesia crural direita Crises motoras focais à direita Cefaléia
10	Crise tônico-clônica generalizada Crises motoras focais à esquerda
11	Crise tônico-clônica generalizada
12	Crise tônico-clônica generalizada
13	Crises tônico-clônicas generalizadas Hemiplegia esquerda Hemianopsia homônima esquerda
14	Crises motoras focais à esquerda Paresia facial central esquerda
15	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises motoras focais à esquerda
16	Crises sensitivas focais à esquerda
17	Crises tônico-clônicas generalizadas Parestesias de extremidades inferiores
18	Monoparesia crural direita Crises parciais complexas Cefaléia
19	Crises motoras focais à esquerda Crises sensitivas focais à esquerda Crises de bloqueio fonatório Crises tônico-clônicas generalizadas
20	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises parciais complexas
21	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises motoras focais à direita
22	Crises tônico-clônicas generalizadas
23	Crises tônico-clônicas generalizadas

24	Crises motoras focais à direita Crises de bloqueio fonatório
25	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises motoras focais à esquerda
26	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises motoras focais à esquerda Crises parciais complexas
27	Crise motora focal à esquerda Crise tônico-clônica generalizada
28	Crises tônico-clônicas generalizadas Crises auditivas
29	Cefaléia Sintomas depressivos
30	Crises tônico-clônicas generalizadas Alterações do comportamento Neurite óptica bilateral
31	Crise motora focal à direita com generalização secundária Crises tônico-clônicas generalizadas Cefaléia
32	Crise motora focal à direita Crises de bloqueio fonatório
33	Crises motoras focais à direita Crises tônico-clônicas generalizadas Hipertensão intracraniana
34	Crise motora focal à esquerda Crise tônico-clônica generalizada
35	Crises tônico-clônicas generalizadas Hipertensão intracraniana
36	Crises motoras focais à esquerda Crises tônico-clônicas generalizadas
37	Neurite óptica
38	Crises motoras focais Crises tônico-clônicas generalizadas
39	Crises sensitivas focais Síndrome meníngea
40	Crises sensitivas focais Crises tônico-clônicas generalizadas
41	Crises tônico-clônicas generalizadas Síndrome vascular Síndrome psíquica
42	Crises tônico-clônicas generalizadas
43	Crises motoras com sintomas negativos (bloqueio fonatório) Crises focais com generalização secundária
44	Síndrome de hipertensão intracraniana
45	Crises motoras focais Crises tônico-clônicas generalizadas

46	Síndrome de hipertensão intracraniana Síndrome meníngea Encefalite mesencefálica Crises tônico-clônicas generalizadas Síndrome psíquica
47	Crise motora focal com generalização secundária
48	Cefaléia Crises motoras focais
49	Crise tônico-clônica generalizada Cefaléia
50	Crises motoras focais Crises tônico-clônicas generalizadas
51	Crises motoras focais Crises de bloqueio fonatório
52	Crises motoras focais Crises tônico-clônicas generalizadas
53	Crises motoras focais (com sintomas positivos e negativos) Crises tônico-clônicas generalizadas
54	Crises motoras focais com generalização secundária
55	Crise tônico-clônica generalizada
56	Crises tônico-clônicas generalizadas
57	Cefaléia Crises tônico-clônicas generalizadas
58	Crise tônico-clônica generalizada
59	Crises motoras focais com generalização secundária
60	Crises motoras focais com generalização secundária
61	Crises focais (visual ou motora) com generalização secundária
62	Crises parciais complexas com generalização secundária Crises motoras com sintomas negativos
63	Crises tônico-clônicas generalizadas

9. Referências:

1. Agapejev S. Epidemiologia e importância do estudo da neurocisticercose em nosso meio (CD Rom – Curso Pré-Congresso – XX Congresso Brasileiro de Neurologia – setembro/2002, Florianópolis, SC).
2. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 751-762.
3. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Sem Neurol* 2005; 25: 243-251.
4. Kulkantrakorn K. Neurocysticercosis: revisited. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2005; 22: 27-37.
5. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 653-661.
6. Hawk MW, Shahlaie K, Kim KD, Theis JH. Neurocysticercosis: a review. *Surg Neurol* 2005; 63: 123-132.
7. Román G, Sotelo J, Del Brutto O, et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 399-406.
8. Engels D, Urbani C, Belotto A, Meslin F, Savioli L. The control of human (neuro)cysticercosis: which way forward ? *Acta Tropica* 2003; 87: 177-182.
9. Takayanagui OM. Prevenção da neurocisticercose (CD ROM – Curso Pré-Congresso XX Congresso Brasileiro de Neurologia – setembro/2002, Florianópolis, SC).

10. Schantz PM, Cruz M, Sarti E, Pawlowzki Z. Potential eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bull of PAHO* 1993; 27: 397-403.
11. Sotelo J, Guerrero J, Rubio F. A new classification based on active and inactive forms. *Arch Intern Med* 1985; 145: 442-445.
12. Carpio A, Placencia M, Santillán F, Escobar A. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 43-47
13. White Jr AC. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 101-115.
14. Machado LR. Neurocisticercose – tratamento clínico (CD ROM – Curso Pré-Congresso XX Congresso Brasileiro de Neurologia – setembro/2002, Florianópolis, SC.
15. Vaz AJ. Neurocisticercose: aspectos biológicos, imunológicos e epidemiológicos. In Machado LR, Livramento JA, Spina-França A, Nóbrega JPS (eds). *Neuroinfecção* 96; São Paulo, Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1996: 181-192.
16. Pal DK, Carpio A, Sander JWAS. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 137-143.
17. Bueno EC, Machado LR, Livramento JA, Vaz AJ. Cellular immune response of patients with neurocysticercosis (inflammatory and non-inflammatory phases). *Acta Tropica* 2004; 91: 205-213.

18. Chavarria A, Fleury A, García E, Márquez C, Fragoso G, Sciutto E. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clin Immunol* 2005; 116: 271-278.
19. Fleury A, Dessein A, Preux PM, et al. Symptomatic human neurocysticercosis: age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *J Neurol* 2004; 251: 830-837.
20. Takayanagui OM, Leite JP. Neurocisticercose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 283-290.
21. Agapejev S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. *Rev Inst Med Trop* 1996; 38: 207-216.
22. Trevisol-Bittencourt PC, Silva NC, Figueiredo R. Neurocisticercose em pacientes internados por epilepsia no Hospital Regional de Chapecó, região oeste do Estado de Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 53-58.
23. Albuquerque ES, Galhardo I. Neurocisticercose no Estado do Rio Grande do Norte: relato de oito casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 464-470.
24. Gonçalves-Coêlho TD, Coelho MDG. Neurocysticercosis in Paraíba, northeast Brazil: an endemic area ? *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54: 565-570.
25. Gomes I, Veiga M, Correa D, et al. Cysticercosis in epileptic patients of Mulungu do Morro northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 621-624.

26. Valença MM, Valença LPAA. Etiologia das crises epilépticas na cidade do Recife, Brasil: estudo de 249 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 1064-1072.
27. Chagas MGL, D'Oliveira Jr A, Tavares-Neto J. Manifestações clínicas da neurocisticercose na região do semi-árido do nordeste brasileiro. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 398-402.
28. Freitas FIS, Meza-Lucas A, Lima CB, Costa W, Melo A. Estudo da cisticercose em pacientes portadores de epilepsia residentes em municípios do Cariri Paraibano. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 656-660.
29. Monteiro AVTSR, Silva Jr ANC, Leite DA, et al. Neurocisticercose em zona urbana do Estado do Piauí: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 325-328.
30. Van As AD, Joubert J. Neurocysticercosis in 578 black epileptic patients. *S Afr Med J* 1991; 80:327-328.
31. Yu S-H, Xu L-Q, Jiang Z-X, et al. Nationwide survey of human parasites in China. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1994; 25: 4-10.
32. Tsang VCW, Wilson M. *Taenia solium* cysticercosis: an under-recognized but serious public health problem. *Parasitol Today* 1995; 11: 124-126.
33. Zoli AP, Nguekam, Shey-Njila O, et al. Neurocysticercosis and epilepsy in Cameroon. *Royal Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 683-686.

34. Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology* 2004; 63: 1559-1564.
35. Shandera WX, White Jr AC, Chen JC, Dias P, Armstrong R. Neurocysticercosis in Houston, Texas: a report of 112 cases. *Medicine* 1994; 73: 37-52.
36. Townes JM, Hoffmann CJ, Kohn MA. Neurocysticercosis in Oregon, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 508-510.
37. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, et al. Neurocysticercosis in an orthodox jewish community in New York City. *N Engl J Med* 1992; 327: 692-695.
38. Roca C, Gascón J, Font B, Pujol T, Valls ME, Corachán M. Neurocysticercosis and population movements: analysis of 23 imported cases in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 382-384.
39. Esquivel A, Diaz-Otero F, Gimenez-Roldán S. Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid (Spain). *Neurologia* 2005; 20: 116-120.
40. Imirizaldu L, Miranda L, García-Gurtubay I, Gastón I, Urriza J, Quesada P. Neurocysticercosis: una enfermedad emergente. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 201-209.
41. Smith D, Ng V, Bonar M, et al. Neurocysticercosis: a rare cause of seizure. *Ir Med J* 2004; 97: 284-285.
42. Bern C, Garcia HH, Evans C, et al: Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 1203-1209.

43. Wittig EO. Neurocisticercose: formas clínicas e aspectos anátomo-patológicos. In: Machado LR, Livramento JA, Spina-França A, Nóbrega JPS (eds). Neuroinfecção 96; São Paulo, Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1996: 193-204.
44. Patel R, Jha S, Yadav RK. Pleomorphism of the clinical manifestations of neurocysticercosis. Royal Soc Trop Med Hyg 2006; 100: 134-141.
45. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Diaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. Neurology 1992; 42: 389-392.
46. Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia 1996; 37: 1121-1127.
47. Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics: II. Clinical presentations, pathophysiology, immunologic diagnosis, economics, and therapy. Epilepsia 1996; 37: 1128-1137.
48. Manreza MLG. Epilepsia e neurocisticercose. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I (eds). Epilepsia. São Paulo; Lemos 2000: 255-264.
49. DeGiorgio CM, Medina MT, Durón R, Zee C, Escueta SP. Neurocysticercosis. Epilep Curr 2004; 4: 107-111.
50. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. Neurology 2004; 62: 1934-1938.

51. Coelho CMF. Neurocisticercose: crises epilépticas, neuroimagem e líquido céfalorraqueano; estudo de 62 casos. FMUSP São Paulo, 2002. Tese (Doutorado).
52. Ferreira LS, Li LM, Zanardi VA, Guerreiro MM. Number and viability of parasite influence seizure frequency in children with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 909-911.
53. Kobayashi E, Guerreiro CAM, Cendes F. Late onset temporal lobe epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 255-258.
54. Wichert-Ana L, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive calcified neurocysticercosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1117-1119.
55. Gama CN, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. *Seizure* 2005; 14: 85-88.
56. Carpio A, Hauser WA. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology* 2002; 59: 1730-1734.
57. Carpio A, Santillán F, León P, Flores C, Hauser WA. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents ? *Arch Intern Med* 1995; 155: 1982-1988.
58. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 249-258.

59. Caballero PEJ, Villanueva MM, Alonso CM, Tejerina AA. Síndrome de Bruns: descripción de un caso de neurocisticercosis con estudio anatomopatológico. *Neurologia* 2005; 20: 86-89.
60. Cuetter AC, Garcia-Bobadilla J, Guerra LG, Martinez FM, Kaim B. Neurocysticercosis: focus on intraventricular disease. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 157-164.
61. Gordon E, Cartwright M, Avasarala J. Ventricular obstruction from neurocysticercosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1018.
62. Colli BO, Martelli N, Assirati Jr JA, et al. Cysticercosis of the central nervous system: I. Surgical treatment of cerebral cysticercosis; a 23 years experience in the Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto Medical School. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 166-186.
63. Colli BO, Assirati Jr JA, Guerreiro NE, Martelli N, Machado HR, Belluci A. Forma tumoral da neurocisticercose: exeresse de cisticercos de 70x77 mm e tratamento com praziquantel. *Arq Neuropsiquiatr* 1984; 42: 158-165.
64. Leal Filho MB, Castro JAFD, Vieira MACS, et al. Forma tumoral de neurocisticercose: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 844-846.
65. García HH, Evans CAW, Nash TE, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 747-756.

66. Levy AS, Lillehei KO, Rubinstein D, Stears JC. Subarachnoid neurocysticercosis with occlusion of the major intracranial arteries: case report. *Neurosurgery* 1995; 36: 183-188.
67. Del Brutto OH. Enfermedad cerebrovascular en los trópicos. *Rev Neurol* 2001; 33: 750-762.
68. Rocha MSG, Brucki SMD, Ferraz AC, Piccolo AC. Doença cerebrovascular e neurocisticercose. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 778-783.
69. Barinagarrementeria F, Cantú C. Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cysticercosis: an angiographic study. *Stroke* 1998; 29: 123-125.
70. In-Young K, Tae-Sun K, Je-Hyuk L, Min-Cheol L, Jung-Kil L, Shin J. Inflammatory aneurysm due to neurocysticercosis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 585-588.
71. Cosentino C, Velez M, Torres L, Garcia HH. Cysticercosis lesions in basal ganglia are common but clinically silent. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 57-60.
72. Sá DS, Teive HAG, Troiano AR, Werneck LC. Parkinsonism associated with neurocysticercosis: case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 69-72.
73. Keane JR. Tremor as the result of shunt obstruction: four patients with cysticercosis and secondary parkinsonism. *Neurosurgery* 1995; 37: 520-522.

74. Verma A, Berger JR, Bowen BC, Sanchez-Ramos J. Reversible parkinsonian syndrome complicating cysticercus midbrain encephalitis. *Mov Disord* 1995; 10: 215-219.
75. Ramirez-Bermudez J, Higuera J, Sosa AL, Lopez-Meza E, Lopez-Gomez M, Corona T. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1164-1166.
76. Colli BO, Carlotti Jr CG. Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da cisticercose do sistema nervoso central. In: Shibata MK (ed). *Temas Atuais de Neurocirurgia*. Lemos, São Paulo; 2003; 4-28.
77. Dantas FLR, Fagundes-Pereyra WJ, Souza CT, Vega MG, Souza AA. Cisticercose intramedular: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 301-305.
78. Guedes-Corrêa JF, Macedo RC, Vaitsman RP, Mattos JG, Agra JM. Intramedullary spinal cysticercosis simulating a conus medullaris tumor: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 149-152.
79. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White Jr AC, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001; 57: 177-183.
80. Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation of diagnostic criteria for solitary cerebral cysticercus granuloma in patients presenting with seizures. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 76-81.

81. Machado LR, Nóbrega JPS, Barros NG, Livramento JA, Bacheschi LA, Spina-França A. Computed tomography in neurocysticercosis: a 10-year long evaluation analysis of 100 patients with an appraisal of a new classification. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; 48: 414-418.
82. Sheth TN, Pilon L, Keystone J, Kucharczyk W. Persistent MR contrast enhancement of calcified neurocysticercosis lesions. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 79-82.
83. Nash TE, Patronas NJ. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. *Neurology*; 1999: 777-781.
84. Jayakumar PN, Taly AB, Mohan PK. Transient computerized tomographic (CT) abnormalities following partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 26-29.
85. Castillo M. Imaging of neurocysticercosis. *Semin Roentgenol* 2004; 39: 465-473.
86. Dumas JL, Visy JM, Belin C, Gaston A, Goldlust D, Sumas M. Parenchymal neurocysticercosis: follow-up and staging by MRI. *Neuroradiology* 1997; 39: 12-18.
87. Guedes MS. Uso da seqüência FLAIR na avaliação por ressonância magnética da neurocisticercose. FMUSP São Paulo, 2003. Tese (Doutorado).
88. Amaral LLF, Ferreira RM, Rocha AJ, Ferreira NP. Neurocysticercosis: evaluation with advanced magnetic resonance techniques and atypical form. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 127-144.

89. Raffin LS, Bacheschi LA, Machado LR, Nóbrega JPS, Coelho F, Leite CC. Diffusion-weighted MR imaging of cystic lesions of neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 839-842.
90. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Curr Op Infect Dis* 2003; 16: 411-419.
91. Camargo CA, Marshall WH. Radiological diagnosis of neurocysticercosis. *Parasitol Today* 1987; 3: 30-31.
92. Amaral L, Maschietto M, Maschietto R, et al. Unusual manifestations of neurocysticercosis in MR imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 533-541.
93. Braga F, Rocha AJ, Gomes HR, Hernandez Filho G, Silva CJ, Fonseca RB. Noninvasive MR cisternography with fluid-attenuated inversion recovery and 100% supplemental O₂ in the evaluation of neurocysticercosis. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 295-297.
94. Govindappa SS, Narayanan JP, Krishnamoorthy VM, Shastry CHS, Balasubramanian A, Krishna SS. Improved detection of intraventricular cysticercal cysts with the use of three-dimensional constructive interference in steady state MR sequences. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 679-684.
95. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR. Cysticercosis of central nervous system and CSF: immunodiagnosis of 1573 patients in 63 years (1929-1992). *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 16-20.

96. Lange O. Síndrome liquórica da cisticercose encéfalo meníngea. Rev Neurol Psiquiatr S Paulo 1940; 6: 35-48.
97. Tsang VCW, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). J Infect Dis 1989; 159: 50-59.
98. Odashima NS, Takayanagui OM, Figueiredo JFC. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of IgG, IgM, IgE and IgA against *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60: 400-405.
99. Machado LR, Livramento JA, Vaz AJ, et al. IgG intrathecal synthesis and specific antibody index in patients with neurocysticercosis. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60: 395-399.
100. Bueno EC. Diagnóstico imunológico da neurocisticercose (CD ROM – Curso Pré-Congresso - XX Congresso Brasileiro de Neurologia – setembro/2002, Florianópolis, SC).
101. Pardini AX, Vaz AJ, Machado LR, Livramento JA. *Cysticercus* antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with neurocysticercosis. J Clin Microbiol 2001; 39: 3368-3372.
102. Bueno EC, Vaz AJ, Machado LR, Livramento JA, Mielle SR. Specific *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* antigenic peptides for neurocysticercosis immunodiagnosis using serum samples. J Clin Microbiol 2000; 38: 146-151.

103. Fleury A, Hernández M, Fragoso G, Parkhouse RME, Harrison LJS, Sciutto E. Detection of secreted cysticercal antigen: a useful tool in the diagnosis of inflammatory neurocysticercosis. *Royal Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 542-546.
104. Abraham R, Pardini AX, Vaz AJ, Livramento JA, Machado LR. *Taenia* antigens detection in the cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis and its relationship with clinical activity of the disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 756-760.
105. Almeida CR, Ojopi EP, Nunes CM, et al. *Taenia solium* DNA is present in the cerebrospinal fluid from neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 307-310.
106. Agapejev S, Meira DA, Barraviera B, Machado JM, Pereira PCM, Mendes RP, Kamegesawa A. Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dexchlorpheniramine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 93: 377-383.
107. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
108. Abraham, R. Dosagem de antígenos de cisticercos e sua relação com a atividade clínica da doença. FMUSP São Paulo, 2003. Dissertação (Mestrado).

109. Sindic CJM. The proteins of the cerebrospinal fluid: clinical relevance of their analysis. In: Machado LR, Livramento JA, Nóbrega JPS, Gomes HR, Spina França A (eds). Neuroinfecção 98; São Paulo, Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1998: 187-191.

APÊNDICE:

Texto em Inglês, segundo instruções para publicação nos Arquivos de Neuropsiquiatria

Neurocysticercosis: relationship between *Taenia* antigen detection in the cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging.

ABSTRACT: *Objectives:* To determine relationship between *Taenia* antigen detection in the cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings in patients with definite diagnosis of neurocysticercosis. *Method:* Sixty-three patients with definite diagnosis of neurocysticercosis were submitted to a thorough CSF examination, including quantitative and cytomorphological study, biochemical tests, immunological reactions for cysticercosis and *Taenia* antigen detection, and to a magnetic resonance imaging of the brain; simultaneously to the CSF examination a blood sample was collected in order to perform total protein content, protein electrophoresis and immunological reactions for cysticercosis. *Results:* In a series of patients with absolute preponderance of parenchymal lesions in different evolutive stages, *Taenia* antigen detection was directly related to the number of lesions ($r = 0,36$), to the number of intact cysts ($r = 0,28$) and to the presence of deeply located cysts ($p = 0,03$); the presence of two or more degenerating cysts was also related to *Taenia* antigen detection ($p = 0,0002$), but not the presence of calcified lesions ($p = 1,0$). *Conclusion:* Results on *Taenia* antigen detection are congruent with MRI findings and suggest that it can be an useful adjunctive test in the follow-up of patients with neurocysticercosis.

KEY-WORDS: neurocysticercosis, *Taenia* antigen detection, magnetic resonance imaging.

Neurocisticercose: relação entre dosagem de antígenos de *Taenia* no líquido cefalorraquidiano e imagem através da ressonância magnética.

RESUMO: *Objetivos:* Determinar a relação entre a dosagem de antígenos de *Taenia* no líquido cefalorraquidiano e os achados de imagem através da ressonância magnética encefálica em pacientes com diagnóstico definido de neurocisticercose. *Métodos:* Sessenta e três pacientes com o diagnóstico definido de neurocisticercose foram submetidos a exame detalhado do líquido cefalorraquidiano, incluindo estudo celular quantitativo e morfológico, exame bioquímico, reações imunológicas para cisticercose e detecção de antígenos de *Taenia*, e a ressonância magnética encefálica; simultaneamente à coleta do líquido cefalorraquidiano, foi colhida amostra de sangue para realização de dosagem das proteínas, eletroforese das proteínas e reações imunológicas para cisticercose. *Resultados:* Em uma série de pacientes em que predominavam lesões parenquimatosas em diversas fases evolutivas, a dosagem de antígenos de *Taenia* esteve diretamente relacionada com o número total de lesões ($r = 0,36$), com o número de cistos íntegros ($r = 0,28$) e com a presença de cistos localizados na profundidade dos hemisférios cerebrais; a presença de dois ou mais cistos em degeneração também esteve relacionado com a dosagem de antígenos de *Taenia* ($p = 0,0002$), mas não com a presença de lesões calcificadas ($p = 1,0$). *Conclusões:* Os resultados da dosagem de antígenos de *Taenia* são congruentes com os achados de imagem por ressonância

magnética, e sugerem que possa ser um exame valioso no acompanhamento de pacientes com neurocisticercose.

PALAVRAS-CHAVE: neurocisticercose, dosagem de antígenos de *Taenia*, ressonância magnética encefálica.

Neurocysticercosis (NC) is the most common parasitic infection of the central nervous system^{1,2} and is caused by *Cysticercus cellulosae*, the larval stage of *Taenia solium*. Despite being a well-known disease and considered eradicable³⁻⁵, NC remains a serious public health problem in developing countries⁶ and an emerging challenge in the United States of America^{7,8} and some European countries^{9,10}. In our country NC is more frequently related in the Southern, South Eastern and Central Western regions^{11,12}, but Brazil as a whole is considered endemic for the disease¹.

NC can manifest with a wide range of neurological symptoms, specially epilepsy^{13,14}. It's a peculiar disease with frequent multiphasic manifestations, pointing to periodic disruption of host-parasite equilibrium. Clinical symptoms can occur in any phase of parasite evolution, even when the parasite calcifies and reaches the so-called inactive phase¹⁵. In earlier phases of evolution, we frequently observe no symptom as the cysts can induce immune evasion mechanisms¹⁶. Intact cysts release low-weighted molecular proteins with low immunogenic power through its membrane, creating immunological tolerance between parasite and host. High-weighted antigens are released when cysts

undergo degeneration, leading to perilesional inflammatory reaction, antibody-antigen interaction and immune complex precipitation.

NC diagnosis is supported by clinical and epidemiological data, specific serological reactions in the blood and neuroimaging findings¹⁷. Data obtained from cerebrospinal fluid (CSF) are valuable in NC diagnosis and often applied by brazilian neurologists in the last decades^{18,19}. Pleocytosis, presence of eosinophils, protein concentration increase and positive immunological reactions are the commonest CSF alterations. Detection of anti-*Taenia* antigens using ELISA technique²⁰ is a more recent methodology that can provide information about clinical activity of the disease^{21,22}. Immunological tests based on antibody detection are highly sensitive and specific, but its value is exclusively diagnostic. It may remain positive for a long time, even when clinical manifestations cease. *Taenia* antigens detection can be an useful tool in earlier phases of NC, before MRI can show characteristic features. Neuroimaging, specially magnetic resonance imaging (MRI), is strongly related to NC diagnosis, permitting recognition of parasite in its different stages²³⁻²⁵. Visualization of scolex is said to be pathognomic of NC, allowing, like no other infectious disease, its definite diagnosis; perilesional changes indicate parasite degenerative process.

The purpose of this study is to relate anti-*Taenia* detection in the CSF to MRI findings.

METHOD

Between July 2002 and November 2005, sixty-three patients with definitive diagnosis of neurocysticercosis according to consensus diagnostic criteria¹⁶,

were attended at the Outpatient Clinic of Infectious Diseases of the Neurological Clinics of the Hospital of the School of Medicine of University of São Paulo, and at the Outpatient Neurological Clinic of the Hospital of Taubaté, University of Taubaté. The study was developed according to ethical rules in research involving human beings practiced at the Hospital of the School of Medicine of University of São Paulo, and submitted to analysis and approval of the Ethical Commission for Research Analysis of that Hospital, under the research protocol number 345/04, according to resolution number 196/96 from Health National Council. Patients were included in this study after signing a consent declaration.

Concerning age, fifteen patients (23,8%) were between 21 and 30 years old; 22 patients (34,9%) were between 31 and 40 years old, while 19 patients (30,2%) were between 41 and 50 years. Six patients (9,5%) were older than 51, and only one was younger than 20 years old. The medium age was 37,9 years old, with no significant difference between genders. Thirty-nine patients (61,9%) were male. Fifty-one (80,9%) were white patients, while twelve (19,1%) were negro. Fifteen patients (23,8%) have received antiparasitic therapy, five of them with repeated courses; 58 patients were treated with anti-inflammatory medication (dexamethasone or dexchlorpheniramine).

The most common clinical manifestation found in these patients was epileptic seizure and was present in 60 patients, but a wide variety of other symptoms occurred (Table 1). Partial seizures were more frequent than generalized, and both types occurred in the same patient in one third of the cases. Among partial seizures those with motor symptoms were the most

common. Four of the patients with epilepsy presented mixed clinical forms of NC, with another kind of clinical manifestation associated. Some patients exhibiting raised intracranial pressure were excluded because of the potential hazard of CSF collection, but four of them could be included after treatment with compensation of that syndrome.

All the patients included in the study were submitted to a lumbar puncture in the sitting position in order to collect a CSF sample; global leukocyte count with cytomorphological profile, biochemical tests (total protein content, adenosine-deaminase activity, protein electrophoresis), IgG class antibodies research for syphilis, toxoplasmosis and cysticercosis (complement fixation test, indirect immunofluorescence, passive hemagglutination and enzyme-linked immunosorbent assay), and *Taenia* antigen research were performed. Antigens were detected in CSF samples by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using polyclonal sera of rabbit sensitized with anti-*Taenia solium* cysticerci and anti-*Taenia crassiceps* cysticerci vesicular fluid, as described by Pardini et al²⁰. A blood sample was simultaneously collected from all patients, in order to perform IgG class antibodies research for cysticercosis (complement fixation test, indirect immunofluorescence, passive hemagglutination and enzyme-linked immunosorbent assay) and protein content and its fractions dosage; the albumin quotient (Q/alb) was assessed to better evaluate blood-CSF barrier²⁶.

A magnetic resonance imaging of the brain was performed in every patient. Images were selected from axial plan T2-weighted FLAIR sequence, axial plan T1-weighted sequence after paramagnetic contrast injection

(gadolinium) and coronal plan T2-weighted sequence. Cysticerci were evaluated in relation to its total number, location (hemispheric, superficial or deep, intraventricular, posterior fossa) and evolutive phases (vesicular with or without scolex, transitional, calcification with or without enhancement).

The statistical analysis was based in the regression test with determination of Pearson's coefficient and the chi-square test; significance level was estimated in 5%.

RESULTS

Taenia antigen detection was positive in 36 patients (57,1%). CSF most important findings are shown at Table 2. The ELISA test for cysticercosis in the CSF was positive in 46 patients (73%), and in the serum in 40 patients (63,5%). The Q/alb was above upper reference limits in 48 patients (76,2%). A total number of 836 lesions were analyzed, 98,7% of them placed within the cerebral parenchyma, with a slight difference between the two sides (396 at the right hemisphere, 421 at the left). The lesions were more frequently placed near the convexity (89,6%). In fifteen patients (23,8%) a single lesion was detected. Intact cysts were the most common evolutive phase found, representing 58,4% of the lesions; 22,1% of them were degenerating cysts, and 19,5% were calcified cysts. Magnetic resonance findings were compared with *Taenia* antigen detection by the regression test with determination of Pearson's coefficient (Table 3) and by the chi-square test (Table 4). We observed a significant relationship

between antigen detection and the total number of lesions and the number of intact cysts detected by MRI. When comparing two or more degenerating cysts with only one we observed a significant higher antigen detection in the first group. We also found a significant higher antigen detection when cysts were deeply located in the cerebral hemispheres, but not in the presence of calcified cysts.

DISCUSSION

In this study we observed a high prevalence of NC epileptic form (95,2%), contrasting with literature series. This value is quite different from current clinical trials that point to a prevalence between 50 and 70 per cent of patients with this symptom²⁷. These numbers certainly represent a selection bias caused by the diagnostic criteria adopted. Our series included patients with definite diagnosis of neurocysticercosis proposed by Del Brutto et al¹⁷, in which neuroimaging findings are favoured; recognition of a single cystic lesion with a mural nodule is considered absolute criteria for definite diagnosis. The only one immunological test included as major criteria is EITB (enzyme-linked immunoelectrotransfer blot), a serum test with known limitations as regarding specificity and sensibility. Other NC forms without characteristic neuroimaging patterns, and probably with different symptomatology, were considered just probable ou possible NC cases and hardly included. The preponderance of intraparenchymal lesions could also explain the low antigen detection rate of 57,1%; cysticerci placed at the

ventricular system, basal cisterns and spinal canal could lead to a significant higher antigen detection rate. Unfortunately, immunological reactions at the CSF were not favoured in this diagnostic criteria; ELISA test is the only one included, and considered a minor criteria.

Taenia antigen detection is still an experimental method, not available for diagnostic procedure in human beings. Neuroimaging may show few specific features, specially in isolated transitional forms, and in some cases another disease can be misdiagnosed, like bacterial abscesses, cystic tumours or arachnoid cysts. According to some authors²³, cysts can disappear from neuroimaging in the first 14 months after degeneration. Under these circumstances, *Taenia* antigen detection plus classical CSF examination can disclose further diagnostic discrimination.

In this study we observed significant relationship between total number of lesions detected by MRI and the intensity of *Taenia* antigen detection, showing that the methods are congruent with proportional relationship and do not depend on cyst location. The significant relationship between the number of intact cysts and *Taenia* antigen detection points to the ability of the method to detect low-weighted molecular antigens. There is no significant relationship between the number of calcified cysts and *Taenia* antigen detection. When considering patients with two or more degenerating cysts, the regression test shows a positive relationship with *Taenia* antigen detection, but not a linear relationship. It could be explained by an antigen-antibody reaction with immunocomplex deposition that could turn difficult antigen and antibody recognition; another

plausible explanation would be the fixation of antigen proteins at the perilesional site with consequent difficult diffusion by CSF system. The great majority of the patients included in this study showed more than one lesion, frequently in different evolutive phases, bringing statistical difficulties.

Taenia antigen detection by the method described in this study may be an important aid to classical CSF examination, bringing relevant information. In a former report²¹ we've concluded that *Taenia* antigen detection represented a fine marker of disease activity in the epileptic form of NC. In this study, with a greater number of patients, that statement is reinforced. Besides clinical interest, *Taenia* antigen detection represents a low-cost procedure, avoiding more expansive investigation, thus bringing economic benefits. Reviewing literature we found no previous report relating *Taenia* antigen detection and MRI in patients with NC. *Taenia* antigen detection permitted a better diagnostic characterization in six patients (9,5%) with negative antibody detection.

Results demonstrate that *Taenia* antigen detection is congruent with neuroimaging findings. Some CSF characteristics, like number of cells, gamma globulin concentration and ELISA assay were also concordant with *Taenia* antigen detection, indicating that inflammatory reaction in NC comprises cellular and humoral factors.

Table 1: Clinical manifestations (frequency of events)

Clinical manifestation	N	%
Epilepsy	60	95,2
Headache	8	12,7
Increased intracranial pressure	4	6,3
Psychic manifestations	4	6,3
Motor deficit	3	4,8
Vascular involvement	2	3,2
Optic neuritis	2	3,2
Meningeal syndrome	2	3,2
Midbrain encephalitis	1	1,6
Legend: <i>n</i> , number of cases		

Table 2: Cerebrospinal fluid findings (frequency of events)

CSF findings	N	%
Pleocytosis	15	23,8
Presence of neutrophils	34	53,9
Presence of eosinophils	20	31,7
Protein increase	32	50,7
Gamma globulin increase	19	30,1
Positive complement fixation reaction	10	15,9
Positive indirect immunofluorescent test	43	68,3
Positive hemagglutination test	43	68,3
Positive enzyme-linked immunosorbent assay	46	73,0
Positive antigen detection	36	57,1
Legend: <i>n</i> , number of cases		

Legend: Table 3: MRI variables related to antigen detection: regression test

Variable	r / r ²	S/NS
Total number of lesions x antigen	0,36 / 0,13	S
Intact cysts x antigen	0,28 / 0,08	S
Degenerating cysts x antigen	0,17 / 0,03	NS
Calcified cysts x antigen	0,22 / 0,05	NS
Deeply located cysts x antigen	0,36 / 0,13	S
Superficially located cysts x antigen	0,30 / 0,09	S

Legend: r/r², Pearson's coefficient; S, statistically significant value; NS, statistically not significant value.

Table 4: MRI variables related to antigen detection: probability study (chi-square test)

	High Ag	Normal Ag	p	S/NS
More than four lesions	27	7		
Four lesions or less	9	20	0,0001	S
Two or more degenerating cysts	22	4		
One degenerating cyst or less	14	23	0,0002	S
Deeply located cyst present	23	10		
Deeply located cyst absent	13	17	0,0347	S
With calcified cyst	12	13		
Without calcified cyst	24	18	1,0	NS

Legend: Ag, antigen; p, associated probability; S, statistically significant value; NS, statistically not significant value.

REFERENCES

1. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 751-762.
2. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Sem Neurol* 2005; 25: 243-251.
3. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 653-661.
4. Román G, Sotelo J, Del Brutto OH, et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 399-406.
5. Schantz PM, Cruz M, Sarti E, Pawlowzki Z. Potential eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bull of PAHO* 1993; 27: 397-403.
6. Bern C, Garcia HH, Evans C, et al: Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 1203-1209.
7. Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology* 2004; 63: 1559-1564.
8. Townes JM, Hoffmann CJ, Kohn MA. Neurocysticercosis in Oregon, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 508-510.
9. Esquivel A, Diaz-Otero F, Gimenez-Roldán S. Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid (Spain). *Neurologia* 2005; 20: 116-120.
10. Imirizaldu L, Miranda L, Garcia-Gurtubay I, Gastón I, Urriza J, Quesada P. Neurocysticercosis: una enfermedad emergente. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 201-209.

11. Takayanagui OM, Leite JP. Neurocisticercose. Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34: 283-290.
12. Agapejev S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. Rev Inst Med Trop 1996; 38: 283-290.
13. Wittig EO. Neurocisticercose: formas clínicas e aspectos anátomo-patológicos. In: Machado LR, Livramento JA, Spina-França A, Nóbrega JPS (eds). Neuroinfecção 96; São Paulo, Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1996: 193-204.
14. White Jr AC. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. Clin Infect Dis 1997; 24: 101-115.
15. Sotelo J, Guerrero J, Rubio F. A new classification based on active and inactive forms. Arch Intern Med 1985; 145: 442-445.
16. Bueno EC, Machado LR, Livramento JA, Vaz AJ. Cellular immune response of patients with neurocysticercoses (inflammatory and non-inflammatory phases). Acta Tropica 2004; 91: 205-213.
17. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White Jr AC, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 2001; 57: 177-183.
18. Lange O. Síndrome liquórica da cisticercose encéfalo meníngea. Rev Neurol Psiquiatr S Paulo 1940; 6: 35-48.
19. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR. Cysticercosis of central nervous system and CSF: immunodiagnosis of 1573 patients in 63 years (1929-1992). Arq Neuropsiquiatr 1993; 51: 16-20.

20. Pardini AX, Vaz AJ, Machado LR, Livramento JA. Cysticercus antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with neurocysticercosis. J Clin Microbiol 2001; 39: 3368-3372.
21. Abraham R, Pardini AX, Vaz AJ, Livramento JA, Machado LR. *Taenia* antigens detection in the cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis and its relationship with clinical activity of the disease. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: 756-760.
22. Fleury A, Hernández M, Fragoso G, Parkhouse RME, Harrison LJS, Sciutto E. Detection of secreted cysticercal antigen: a useful tool in the diagnosis of inflammatory neurocysticercosis. Royal Soc Trop Med Hyg 2003; 97: 542-546.
23. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. Curr Op Infect Dis 2003; 16: 411-419.
24. Dumas JL, Visy JM, Belin C, Gaston A, Goldlust D, Dumas M. Parenchymal neurocysticercosis: follow-up and staging by MRI. Neuroradiology 1997; 39: 12-18.
25. Amaral LLF, Ferreira RM, Rocha AJ, Ferreira NP. Neurocysticercosis: evaluation with advanced magnetic resonance techniques and atypical forms. Top Magn Reson Imaging 2005; 16: 127-144.
26. Sindic CJM. The proteins of the cerebrospinal fluid: clinical relevance of their analysis. In: Machado LR, Livramento JA, Nóbrega JPS, Gomes HR, Spina França A (eds). Neuroinfecção 98; São Paulo, Clínica Neurológica HC/FMUSP; 1998: 187-191.

27. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA.
Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology*
1992; 42: 389-392.