



DIRETRIZES da **OMS**
para o **MANEJO** da
NEUROCISTICERCOSE
por ***TAENIA SOLIUM***

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA
SALUD
Américas



DIRETRIZES da **OMS**
para o **MANEJO** da
NEUROCISTICERCOSE
por *TAENIA SOLIUM*

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
SECRETARIA REGIONAL PARA AS
AMÉRICAS

Versão oficial em português da obra original em Inglês
WHO guidelines on management of *Taenia solium* neurocysticercosis
© World Health Organization, 2021
ISBN 978-92-4-003223-1 (electronic version)

Diretrizes da OMS para o manejo da neurocisticercose por 'Taenia solium'

© Organização Pan-Americana da Saúde, 2022

ISBN: 978-92-75-72525-2 (impresso)

ISBN: 978-92-75-72524-5 (pdf)

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual 3.0 OIG (CC BY-NC-SA 3.0 IGO) de Creative Commons; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

Adaptação: No caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: "Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS".

Tradução: No caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: "Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução".

Referência bibliográfica sugerida. Diretrizes da OMS para o manejo da neurocisticercose por 'Taenia solium'. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275725245>.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para adquirir publicações da OPAS, escrever a sales@paho.org. Para solicitar uso comercial e indagar sobre direitos e licenças, acesse <http://www.paho.org/permissions>.

Materiais de terceiros. Para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

Termo geral de isenção de responsabilidade. As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, nem tampouco à demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

CDE/VT/2022

SUMÁRIO

Agradecimentos	v
Siglas e abreviações	vii
Resumo executivo	ix
INTRODUÇÃO	1
MÉTODOS	5
Pontos principais	5
Colaboradores	5
Desenvolvimento das diretrizes	6
RECOMENDAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA POR <i>T. SOLIUM</i>	15
RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA POR <i>T. SOLIUM</i>	16
Tratamento da neurocisticercose com agentes anti-helmínticos e anti-inflamatórios	16
Tratamento da neurocisticercose e epilepsia com fármacos antiepilépticos	18
Tratamento da neurocisticercose em pacientes imunocomprometidos	19
PRIORIDADES DE PESQUISA	20
Diagnóstico da neurocisticercose parenquimatosa	20
Tratamento da neurocisticercose parenquimatosa.....	20
AS DIRETRIZES	22
Pontos principais	22
Divulgação.....	22
Implementação	22
Atualização	22
Referências	23
ANEXO 1. COLABORADORES	27
ANEXO 2. DECLARAÇÃO DE INTERESSES.....	29
ANEXO 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA	31
ANEXO 4. PERFIS DE EVIDÊNCIA	33
Perfil de evidência: Questão 1	33
Perfil de evidência: Questões 2 e 3	43
Perfil de evidência: Questões 4 e 5	59
Perfil de evidência: Questão 6	71
Perfil de evidência: Questão 7	80
Perfil de evidência: Questões 8 e 9	84

AGRADECIMENTOS

Os departamentos de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas e Saúde Mental e Uso de Substâncias da Organização Mundial da Saúde (OMS) agradecem as contribuições de muitos indivíduos e organizações para o desenvolvimento destas diretrizes.

Os membros do Grupo Diretor da OMS para o desenvolvimento das diretrizes foram Bernadette Abela-Ridder (Saúde Pública Veterinária, Controle de Vetores e Meio Ambiente); Daniel Dagne (Prevenção, Tratamento e Atenção); Tarun Dua (Saúde Cerebral); Amadou Garba Djirmay (Prevenção, Tratamento e Atenção); Nicoline Schiess (Saúde Cerebral); Anthony Solomon (Doenças Tropicais Negligenciadas); Elkhan Gasimov (Malária, Doenças Tropicais Negligenciadas e outras Doenças de Transmissão Vetorial, Escritório Regional da OMS para a Europa) e Ruben Santiago Nicholls (Doenças Infecciosas Negligenciadas, Escritório Regional da OMS para as Américas).

Os membros do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) foram Peter Chiodini (Hospital for Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Public Health England Malaria Reference Laboratory e National Parasitology Reference Laboratory); Christina Coyle, que atuou como Presidente do GDD (Albert Einstein College of Medicine, Nova York, Estados Unidos da América); Oscar Del Brutto (Kennedy Hospital-Clinic, Guayaquil, Equador); Sarah Gabriel (Universidade de Ghent, Bélgica); Hector Garcia (Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru); Mamoun Homeida (Universidade de Ciências Médicas e Tecnologia, Cartum, Sudão); Virak Khieu (Ministério da Saúde do Camboja); Theodore Nash (Laboratório de Doenças Parasitárias, Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América); Bernard Ngowi (Instituto Nacional de Pesquisa Médica, Dar es Salaam, República Unida da Tanzânia); Vedantam Rajshekhar (Christian Medical College, Vellore, Índia); Gagandeep Singh (Dayanand Medical College, Ludhiana, Índia, e Institute of Neurology, Londres, Reino Unido); Clinton White (Universidade do Texas, Galveston, Texas, Estados Unidos da América); e Xiao Nong Zhou (Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, Xangai, China). Hélène Carabin, da Universidade de Montreal, atuou como metodologista do GDD.

Nossos agradecimentos especiais aos membros da equipe de revisão sistemática: Annette Abraham (Centro de Saúde Global, Universidade Técnica de Munique, Alemanha) e Javier Bustos (Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru), com supervisão de Hector Garcia (Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru) e Andrea Sylvia Winkler (Centro de Saúde Global, Universidade Técnica de Munique, Alemanha; Centro de Saúde Global, Universidade de Oslo, Noruega).

A OMS também gostaria de agradecer aos seguintes conselheiros regionais da OMS por suas contribuições: Elkhan Gasimov (Malária, Doenças Tropicais Negligenciadas e outras Doenças de Transmissão Vetorial, Escritório Regional para a Europa); Ruben Santiago Nicholls (Doenças Infecciosas Negligenciadas, Escritório Regional para as Américas); Dr. Alexandre Tiendrebeogo (Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis, Escritório Regional para a África); Dra. Supriya Warusavithana (Doenças Tropicais Negligenciadas, Escritório Regional para o Mediterrâneo Oriental); Dr. Mohamed Jamsheed (Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas e de Transmissão Vetorial, Escritório Regional para o Sudeste Asiático) e Dra. Aya Yajima (Malária e Doenças Tropicais Negligenciadas, Escritório Regional para o Pacífico Ocidental).

Nosso muito obrigado aos membros do grupo de revisão externa: Paul T. Cantey (Divisão de Doenças Parasitárias e Malária, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, Geórgia, Estados Unidos da América); Pierre Dorny (Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica); Agnes Fleury (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Cidade do México, México); Marco Tulio Medina (Universidade Nacional Autônoma de Honduras); Sylvia Ramiandrasoa (Ministério da Saúde Pública, Antananarivo, Madagascar); Veronika Schmidt (Centro de Saúde Global,

Universidade Técnica de Munique, Alemanha) e Osvaldo Takayanagui (Universidade de São Paulo, Brasil).

A OMS agradece os comentários das muitas partes interessadas durante o desenvolvimento das diretrizes, incluindo a Rede de Cisticercose e Teníase da África Subsaariana (CYSTINET-Africa) (1) – base de recursos para o processo de desenvolvimento e implementação das diretrizes.

A elaboração desta diretriz foi financiada pela Fundação Bill & Melinda Gates, Seattle, Washington, Estados Unidos da América. As opiniões da agência de fomento não influenciaram o conteúdo desta diretriz.

SIGLAS E ABREVIACÕES

ALB	albendazol
DXM	dexametasona
ECR	ensaio controlado randomizado
FAE	fármaco antiepiléptico
GDD	Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes
GRADE	Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (do inglês <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IC	intervalo de confiança
LUC	lesão única captante
mhGAP	Programa de Ação para Reduzir as Lacunas em Saúde Mental
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICO	População, intervenção, comparação, desfecho (do inglês <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PRBM	países de renda baixa e média
PRED	prednisolona
PRISMA	Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises
PZQ	praziquantel
RM	ressonância magnética
RR	risco relativo
TC	tomografia computadorizada



RESUMO EXECUTIVO

ANTECEDENTES

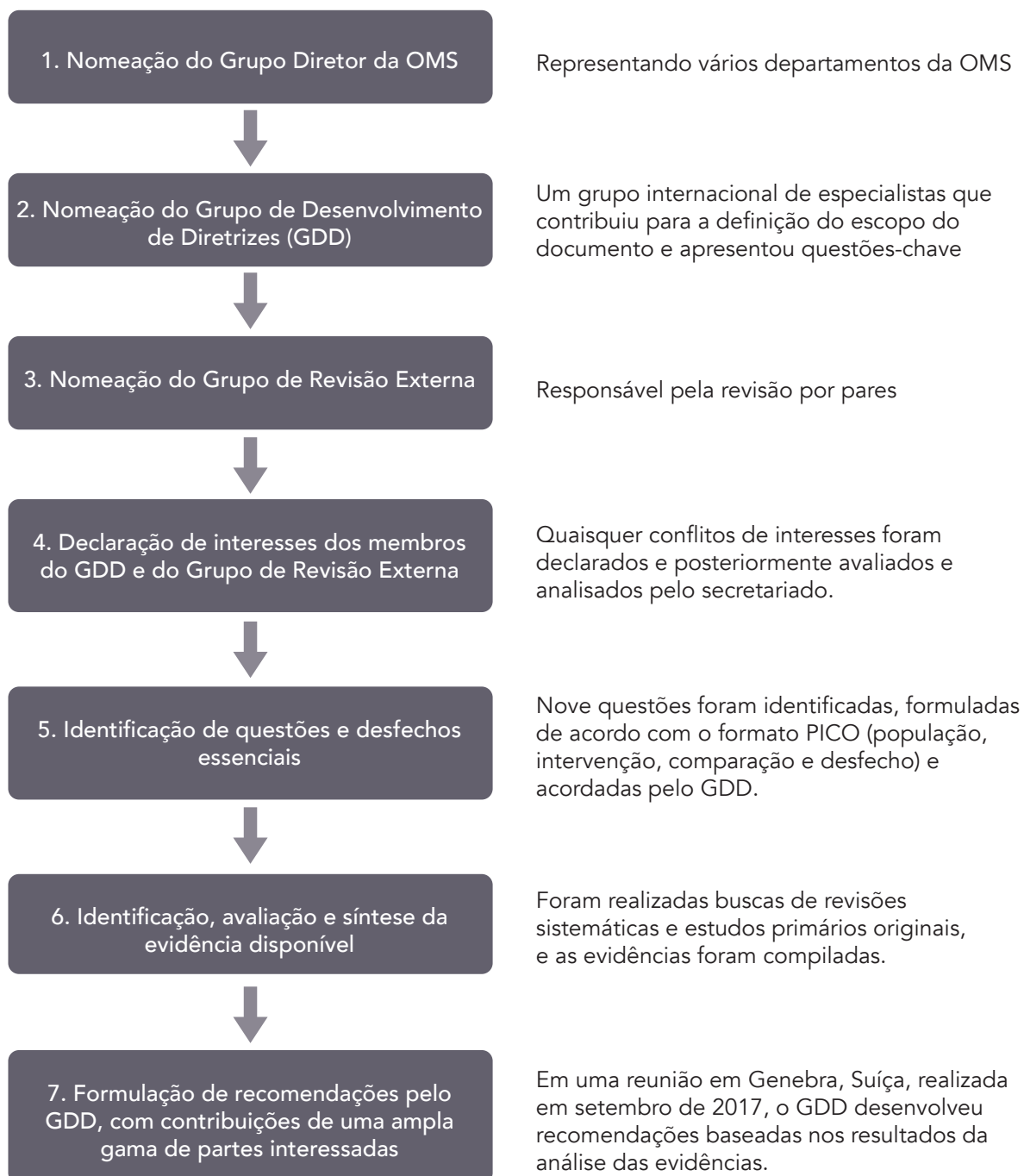
A *Taenia solium* é um parasito zoonótico de distribuição global, mas com transmissão elevada e hiperendêmica em partes da América Latina, Sul e Sudeste Asiático e África subsaariana (2). Dependendo de seu ciclo de vida, causa duas apresentações clínicas distintas em humanos: a teníase e a (neuro)cisticercose. Embora a teníase não curse com manifestações graves, as pessoas afetadas excretam ovos de *T. solium*, que podem infectar tanto suínos quanto humanos. As larvas resultantes formam cistos nos músculos, pele, olhos ou sistema nervoso central (cisticercose). “Neurocisticercose” refere-se ao desenvolvimento de cistos de *T. solium* no sistema nervoso central humano, que causa epilepsia focal, crises convulsivas, hidrocefalia, cefaleia crônica, déficits neurológicos focais e sintomas associados ao aumento da pressão intracraniana. A neurocisticercose é uma das principais causas evitáveis de epilepsia em todo o mundo; estima-se que contribua para até 30% dos casos de epilepsia em áreas onde a doença é endêmica (3, 4). O número total de pessoas com neurocisticercose sintomática ou assintomática é estimado em 2,56 a 8,30 milhões, de acordo com os dados disponíveis sobre a prevalência da epilepsia (5–7). Porém, esses números podem ser subestimados devido ao acesso limitado dos grupos de maior risco aos testes diagnósticos. Considerando esta ampla variação, é crucial uma melhor compreensão da doença e seu controle, assim como o reconhecimento da falta de informações precisas e da importância de mais dados sobre a epidemiologia da neurocisticercose.

Os critérios internacionalmente reconhecidos para diagnóstico de neurocisticercose exigem o uso de técnicas de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) e/ou a ressonância magnética (RM), idealmente com apoio de exames sorológicos. Estas tecnologias não estão disponíveis em todos os meios, sendo especialmente raras em áreas rurais de países de baixa renda, o que dificulta a identificação e o tratamento de pacientes. Além disso, persistem polêmicas acerca do papel, tipo e duração dos tratamentos com anti-helmínticos, anti-inflamatórios e fármacos antiepiléticos (FAE) para diferentes formas de neurocisticercose.

Estas diretrizes foram desenvolvidas para auxiliar os prestadores de serviços de saúde no manejo apropriado e baseado em evidências da neurocisticercose parenquimatosa. As diretrizes não abordam outras formas de neurocisticercose e não incluem o manejo de doença extraparenquimatosa (incluindo cisticercos nos ventrículos cerebrais ou no espaço subaracnóideo). Seu objetivo é melhorar a tomada de decisões para assegurar uma atenção apropriada ao paciente e evitar diagnósticos errôneos e tratamento inadequado de pacientes com neurocisticercose. As diretrizes foram desenvolvidas em colaboração entre os departamentos de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas e Saúde Mental e Uso de Substâncias da OMS.

METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES

Estas diretrizes foram desenvolvidas de acordo com os procedimentos padrão da OMS, nas seguintes etapas:



Na etapa 6, a qualidade das evidências foi avaliada quanto ao delineamento do estudo e ao risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, conforme preconiza a metodologia GRADE (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises, do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A qualidade das evidências foi então caracterizada como alta, moderada, baixa ou muito baixa. O relatório final da revisão de evidências foi apresentado de acordo com a recomendação PRISMA (Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises). Na etapa 7, o GDD seguiu o procedimento padrão da OMS para gerar recomendações com base na revisão de evidências.

Uma proposta de planejamento para diretrizes de diagnóstico e tratamento da neurocisticercose por *T. solium* foi apresentada em 2016. Uma reunião do GDD foi realizada na sede da OMS em Genebra em 25-26 de setembro de 2017, durante a qual a equipe de revisão sistemática apresentou as evidências coletadas na forma de perfis de evidência e tabelas GRADE (ver Anexo 4) e foram formuladas recomendações. O GDD utilizou a avaliação de efeito e outras evidências de danos, benefícios, valores, preferências, uso de recursos e viabilidade para categorizar a força das recomendações. A força de uma recomendação foi classificada em uma das duas seguintes categorias:

“forte”, indicando que o GDD estava confiante de que a qualidade da evidência de efeito e o grau de certeza acerca dos valores, preferências, benefícios e viabilidade faziam da recomendação uma orientação a ser seguida na maioria das circunstâncias e cenários; ou

“condicional” (fraca), indicando menos certeza sobre a qualidade da evidência e os valores, preferências, benefícios e viabilidade desta recomendação e, portanto, que ela pode não se aplicar a determinadas circunstâncias ou ambientes.

Para que uma recomendação fosse forte, o GDD precisava estar confiante de que os efeitos desejáveis da intervenção superariam quaisquer efeitos indesejáveis. Quando o GDD estava incerto a respeito do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis, os integrantes emitiram uma recomendação condicional.

Na reunião de 2017, o GDD recomendou uma análise adicional das evidências e atualização das revisões sistemáticas para algumas das questões PICO. Portanto, foram realizadas revisões sistemáticas até 2019, o que atrasou a finalização das diretrizes.

RECOMENDAÇÕES

As recomendações finais do GDD foram as seguintes.

Nº	Recomendação	Força	Grau de qualidade das evidências
----	--------------	-------	----------------------------------

Uso de tomografia computadorizada e ressonância magnética para diagnóstico da neurocisticercose

PICO 1	<p>A RM é a modalidade de escolha para diagnóstico de neurocisticercose, particularmente quando se suspeita de cisto parenquimatoso viável, granuloma parenquimatoso ou neurocisticercose do cerebelo, tronco cerebral ou espaços ventriculares, subaracnóideo e raquimedulares.</p> <p>A TC é a modalidade de escolha para detectar pequenas lesões calcificadas.</p> <p>A TC deve ser usada como alternativa quando a RM não estiver disponível ou estiver contraindicada.</p>	Forte	Não aplicável
--------	--	-------	---------------

Tratamento da neurocisticercose com terapia anti-helmíntica e anti-inflamatória

PICO 2 e 3	A terapia anti-helmíntica ^a , em combinação com corticoides, deve ser aplicada em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos parenquimatosos viáveis por melhorar os desfechos em termos de resolução de cistos e controle das crises convulsivas.	Forte	Moderado
PICO 4 e 5	A terapia anti-helmíntica com ALB ^b , em combinação com corticoides, deve ser administrada a indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma lesão solitária com realce de contraste (ou seja, uma "lesão única captante", LUC) por melhorar os desfechos em termos de resolução de cistos e controle das crises convulsivas.	Condicional	Moderado a muito baixo

Tratamento da epilepsia relacionada à neurocisticercose com fármacos antiepilépticos (FAE)

PICO 6	A descontinuação dos FAE deve ser considerada 6 meses após a última crise convulsiva em indivíduos com LUC e epilepsia com baixo risco de recorrência de convulsões (definidos como pacientes com granuloma resolvido, sem calcificação residual e que estão livres de convulsões).	Condicional	Baixo
	A terapia com FAE deve continuar em pessoas com LUC persistente aos exames de neuroimagem e naquelas com LUC resolvida, mas com calcificação residual.	Condicional	Moderado
	Observações: Há poucas evidências sobre a duração ideal da terapia com FAE em caso de LUC; no entanto, parece ser de algumas semanas após a resolução completa da LUC.		

Nº	Recomendação	Força	Grau de qualidade das evidências
PICO 7	A terapia com FAE deve ser continuada por pelo menos 2 anos em pessoas com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia. Estes pacientes devem ser monitorados de perto se o tratamento for descontinuado.	Condicional	Muito baixo

Tratamento da neurocisticercose em pacientes com HIV/AIDS

PICO 8 e 9	Os pacientes com neurocisticercose e coinfeção pelo HIV devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o tratamento de pacientes com neurocisticercose sem HIV/AIDS.	Condicional	Muito baixo
------------	---	-------------	-------------

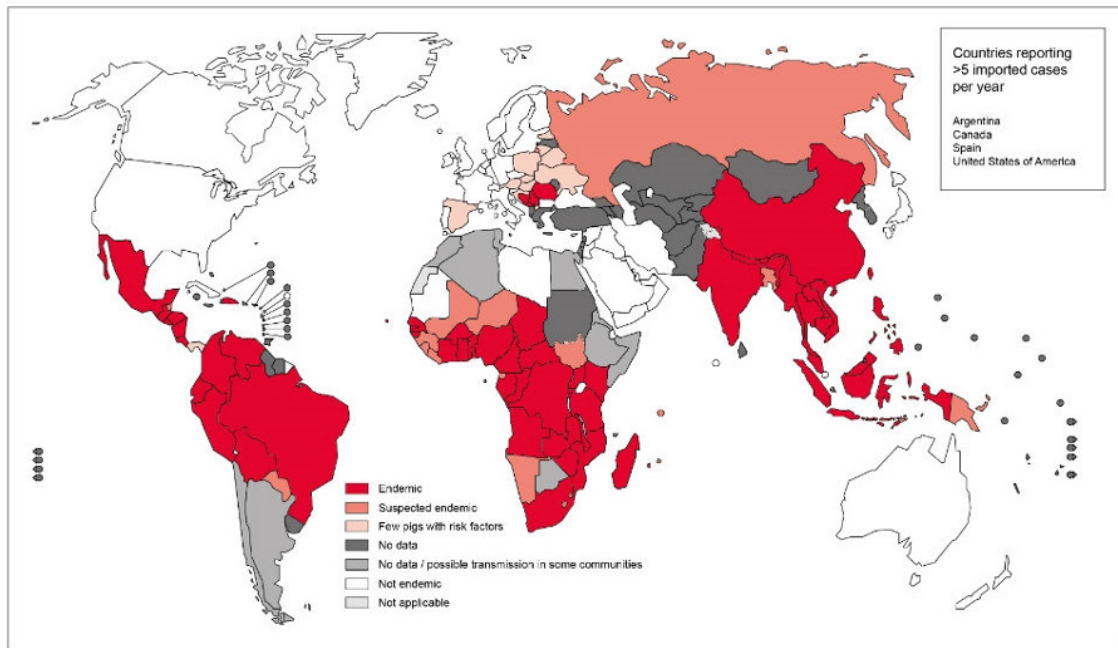
^a De acordo com as recomendações das *Diretrizes de quimioterapia preventiva para o controle da teníase por Taenia solium* (8), a escolha do medicamento (albendazol, ALB, ou praziquantel, PZQ) em cada país depende de fatores como disponibilidade, aceitabilidade, acessibilidade econômica e viabilidade de implementação.

^b Não foram encontrados estudos com PZQ.

PRIORIDADES DE PESQUISA

A extensa busca por evidências sobre o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose parenquimatosa produziu informações úteis para servir como base, mas também destacou lacunas significativas. O GDD identificou as seguintes prioridades e questões para pesquisas posteriores:

- pesquisa programática para aumentar o acesso de populações de alto risco a instalações de neuroimagem para diagnóstico de doenças neurológicas, incluindo a neurocisticercose;
- ensaios controlados randomizados (ECR) sobre a seleção e duração ideais da administração dos FAE;
- definição de associações, dosagens e duração ideais da terapia com medicamentos anti-helmínticos e anti-inflamatórios;
- determinação da terapia ideal com FAE e de como descontinuar a terapia em pacientes com neurocisticercose calcificada;
- determinação da terapia ideal e/ou considerações especiais para pacientes com neurocisticercose e coinfeção pelo HIV; e
- em áreas onde o acesso aos exames de imagem é limitado e caro, explorar o uso da sorologia como primeiro passo no diagnóstico.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
 World Health Organization



Figura 1. Endemicidade da *Taenia solium*, 2015 (Fonte: referência 9)

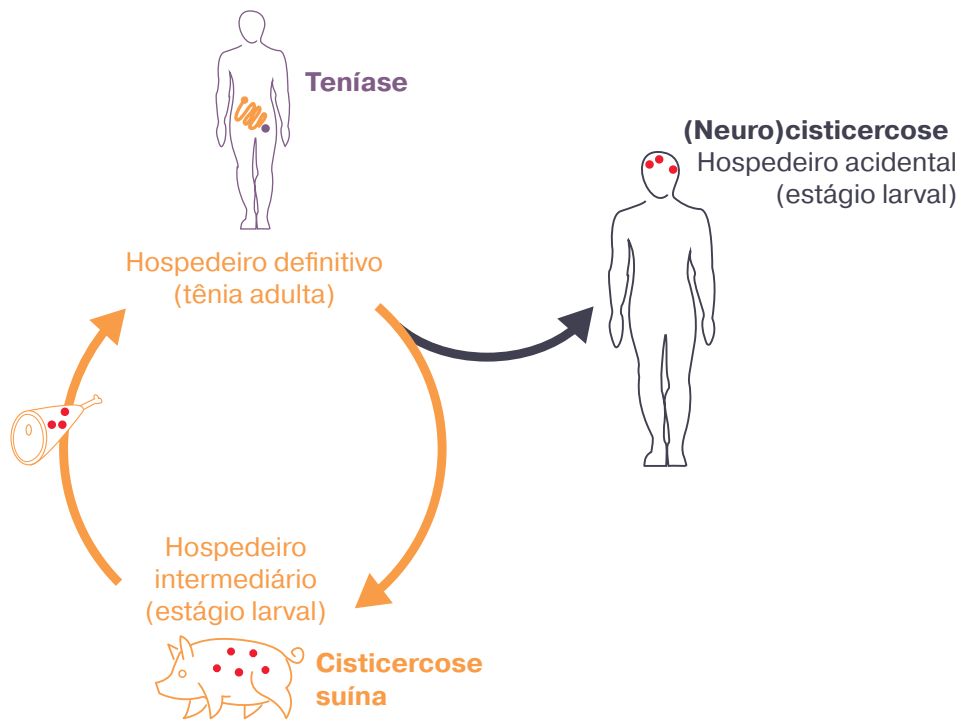


Figura 2. Ciclo de transmissão da *Taenia solium*

INTRODUÇÃO

ANTECEDENTES

Taenia solium é um parasito zoonótico que causa teníase e cisticercose em humanos. Com base nos dados disponíveis (5-7), estima-se que de 2,56 a 8,30 milhões de pessoas tenham neurocisticercose sintomática ou assintomática. Essa incongruência entre os estudos demonstra até que ponto a neurocisticercose continua sendo uma doença tropical pouco estudada, incompreendida e negligenciada (3).

A maior carga da doença provocada por *T. solium* deve-se à neurocisticercose; estima-se que ela contribua para até 30% dos casos de epilepsia em áreas onde a doença é endêmica. A neurocisticercose também é uma causa importante de hidrocefalia em áreas endêmicas.

O diagnóstico de neurocisticercose requer exames de neuroimagem, que não estão amplamente disponíveis em regiões altamente endêmicas. Outros desafios para o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose são a falta de estabelecimentos de diagnóstico e atenção (por exemplo, testes rápidos com tecnologia point-of-care) em áreas endêmicas. Portanto, é provável que a prevalência de infecção, doença e morbimortalidade seja grosseiramente subestimada.

T. solium é um parasito zoonótico de distribuição global, mas com maior transmissão e hiperendemicidade nas áreas rurais da América Latina, Sul e Sudeste Asiático e África subsaariana (2) (Figura 1). Em humanos, ela tem duas apresentações distintas, dependendo de seu ciclo de vida: teníase e cisticercose. Teníase refere-se à infecção intestinal com tênias adultas, e ocorre quando as pessoas comem carne de porco infectada que está crua ou mal cozida. Embora a teníase não cause doença grave, as pessoas infectadas excretam ovos de *T. solium*, que podem infectar tanto suínos como pessoas. As larvas resultantes formam cistos nos músculos, pele, olhos ou sistema nervoso central, causando a cisticercose (Figura 2); os cistos que ocorrem no sistema nervoso central são denominados neurocisticercos, e a doença, neurocisticercose. Em humanos, a neurocisticercose pode resultar em doenças graves, dependendo do número, localização e carga de cistos e da reação inflamatória resultante no hospedeiro.

A maioria dos casos de neurocisticercose é assintomática (2); entretanto, as características mais comuns são as crises convulsivas. Acredita-se que a neurocisticercose seja a principal causa evitável de epilepsia em todo o mundo. Também pode causar dores de cabeça crônicas e hidrocefalia (10). A apresentação clínica da neurocisticercose é pleomórfica. Os cistos alojados em diferentes compartimentos do cérebro dão origem a síndromes clínicas distintas que exigem tratamento específico. Os cistos parenquimatosos são mais comumente associados a convulsões e epilepsia e são mais suscetíveis ao tratamento, especialmente se estiverem viáveis ou em processo de degeneração. A neurocisticercose extraparenquimatosa está associada a hidrocefalia, meningite, déficits neurológicos focais e morte se não for devidamente tratada. O manejo da neurocisticercose extraparenquimatosa é geralmente mais complexo do que o da doença parenquimatosa, exigindo muitas vezes neurocirurgia além de tratamento conservador.

A epilepsia afeta cerca de 23,4 milhões de pessoas em todo o mundo (11) e pode provocar perda de consciência, perda aguda do controle do intestino ou da bexiga, lesões ou morte súbita. Em muitos países, também está associada à estigmatização social e à discriminação. Entre 60% e 70% das pessoas com epilepsia respondem ao tratamento (12); porém, aproximadamente 80% das pessoas com epilepsia vivem em países de renda baixa e média (PRBM), e a maioria não recebe tratamento apropriado (13). Em áreas endêmicas para cisticercose, os exames de neuroimagem revelam lesões de neurocisticercose em até 30% das pessoas com epilepsia (14, 15).

Os dados sobre a carga de morbidade provocada pela *T. solium* são limitados. As estimativas de diferentes grupos de pesquisa acerca do número de casos de epilepsia associados à neurocisticercose no mundo variam de 370.710 (intervalo de incerteza de 95%, 282.937-478.123) em 2010 (4) a 1,93 milhão (intervalo de incerteza de 95%, 1,60-2,31 milhões) (3) ou até 8,30 milhões (5-7). São necessários mais dados, abordagens mais uniformes, definições mais consistentes ou uma combinação destes. As estimativas são baseadas em estudos serológicos; porém, estudos detalhados de base populacional em áreas endêmicas que incluíram exames de neuroimagem sugerem que estimativas baseadas na sorologia subestimam significativamente a carga da doença, especialmente de lesões calcificadas.

A neurocisticercose é principalmente uma doença da pobreza, que afeta predominantemente populações rurais com saneamento precário. O ônus da neurocisticercose para os sistemas de saúde, as economias, as sociedades e os indivíduos devido à epilepsia afeta a remuneração e resulta em custos de saúde e estigmatização social de quem sofre e de quem cuida. A doença também afeta economicamente os suinocultores, pois eles podem perder renda se não puderem vender animais e carne infectados. Em 2010, a cisticercose por *T. solium* foi adicionada à lista da OMS de doenças tropicais negligenciadas (16). A cisticercose por *T. solium* continua sendo uma doença negligenciada devido à falta de conscientização geral, falta de informação sobre a carga da doença, escassez de ferramentas validadas em campo para diagnóstico e tratamento, acesso limitado aos exames de neuroimagem e aos cuidados neurológicos e hesitação em investir em doenças tropicais negligenciadas zoonóticas (17).

O controle e eliminação da *T. solium* são dificultados por muitos fatores, incluindo a falta de dados epidemiológicos confiáveis sobre infecções em pessoas e suínos. Nenhum programa nacional de vigilância ou controle está atualmente em vigor, exceto na China, apesar da endemicidade da *T. solium* e da epilepsia em PRBM (Figura 1), embora muitos países tenham programas para impedir a entrada de carne infectada nos mercados e recomendações de saúde pública para evitar carne mal cozida (18). Ferramentas apropriadas de vigilância e tecnologia de diagnóstico point-of-care (para uso no local de atendimento) permitiriam a identificação de casos e intervenções direcionadas em comunidades de alto risco. As oncosferas invasivas (que eclodem de ovos infecciosos) induzem um alto nível de imunidade, e foram desenvolvidas vacinas a partir de antígenos específicos da oncosfera que conferem um alto nível de proteção. Estas não foram desenvolvidas mais amplamente ou incluídas em esquemas de controle porque o método de vacinação de suínos é ineficiente, incômodo e trabalhoso (18, 19).

A maior carga da doença provocada pela *T. solium* se deve à neurocisticercose. Novos casos podem ser prevenidos com intervenções comunitárias de saúde e educação (20) e uma abordagem de Saúde Única, com base em:

- vacinação e tratamento anti-helmíntico de suínos para prevenir a infecção com cisticercos de *T. solium*;
- melhores práticas de suinocultura para evitar a exposição de suínos a fezes humanas;
- melhor saneamento para evitar o contato entre suínos (ou humanos) e ovos de *T. solium* em fezes humanas e no meio ambiente;
- inspeção da carne e cozimento suficiente da carne de porco para reduzir o risco de infecção humana;
- tratamento da teníase humana; e
- educação sanitária para promover a higiene das mãos, inocuidade dos alimentos, saneamento e bom manejo de suínos.

O diagnóstico de neurocisticercose requer técnicas de neuroimagem como TC e/ou RM, que não estão prontamente disponíveis em muitos locais onde a doença é prevalente. Os serviços neurocirúrgicos necessários para os casos mais graves são ainda mais limitados. As evidências atuais sugerem que o tratamento eficaz e a administração de corticoides durante e após o tratamento reduzem as convulsões. O grau de edema em torno dos cistos em degeneração

é preditor de desfechos adversos, e os corticoides reduzem as convulsões e a calcificação subsequente das lesões. Porém, ainda há incerteza acerca da dose ideal e da duração necessária da terapia para o efeito máximo. São também necessárias mais informações sobre os FAE ideais para pacientes com neurocisticercose, e quanto tempo aguardar antes de descontinuí-los.

ESCOPO E PÚBLICO-ALVO

Metas e objetivos

Estas diretrizes fornecem orientações sobre o manejo da neurocisticercose parenquimatosa, visando facilitar a implementação das resoluções da Assembleia Mundial da Saúde sobre epilepsia (WHA68.20) e doenças tropicais negligenciadas (WHA66.12) pelos planejadores e gestores de programas de saúde em países afetados.

As diretrizes foram desenvolvidas para prestadores de atenção à saúde que trabalham em estabelecimentos de nível primário ou secundário ou em nível distrital, incluindo serviços ambulatoriais e de internação na atenção básica. Os prestadores de serviços de saúde incluem médicos, profissionais de enfermagem e outros. Estas diretrizes não tratam do manejo da neurocisticercose extraparenquimatosa, uma apresentação mais grave que requer manejo especializado em serviço de referência.

Os formuladores de políticas, planejadores de saúde e gestores de programas em governos e agências internacionais também poderiam usar essas diretrizes para apoiar a implementação da resolução da Assembleia Mundial da Saúde sobre epilepsia, do roteiro de doenças tropicais negligenciadas e do conceito de cobertura universal de saúde (Quadro 1). Em última instância, estas diretrizes para o manejo da neurocisticercose contribuirão para o fortalecimento dos sistemas de saúde nos PRBM. Elas também serão úteis para subsidiar as agendas de ensino e pesquisa de acadêmicos e pesquisadores.

Quadro 1. Ferramentas e diretrizes disponíveis relevantes para o controle da cisticercose por *T. solium*

WHO/FAO/OIE guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniasis/cysticercosis. Paris: Organização Mundial da Saúde Animal; 2005 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43291/9290446560_eng.pdf).

Winkler AS, Schaffert M, Schmutzhard E. The pattern of epilepsy in a rural African hospital – an approach adapted to local circumstances. *Trop Doctor*. 2009;39(1):44–7.

Assembling a framework for intensified control of taeniasis and neurocysticercosis caused by *T. solium*. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153237/1/9789241508452_eng.pdf).

Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152896/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2015.05_eng.pdf).

Update of the Mental Health Gap Action Programme guideline for mental, neurological and substance use disorders. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204132/1/9789241549417_eng.pdf).

Donadeu M, Fahrion AS, Olliaro PL, Abela-Ridder B. Target product profiles for the diagnosis of *Taenia solium* taeniasis, neurocysticercosis and porcine cysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005875.

White AC Jr, Coyle CM, Rakshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A et al. 2017 Clinical Practice Guidelines (IDSA, ASTMH) for the diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):e49–75.

Carpio A, Fleury A, Kelvin EA, Romo ML, Abraham R, Tellez-Zenteno J. New guidelines for the diagnosis and treatment of neurocysticercosis: a difficult proposal for patients in endemic countries. *Exp Rev Neurotherapeutics*. 2018;18(10):743–7.

Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338565>).

MÉTODOS

PONTOS PRINCIPAIS

- O grupo que contribuiu para as diretrizes foi multidisciplinar, equilibrado em termos de gênero e representativo de todas as regiões da OMS.
- Foram identificadas questões para embasar recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose.
- Foram realizadas revisões sistemáticas para cada uma das nove questões PICO.
- O sistema GRADE foi utilizado para avaliar a qualidade das evidências.
- Os perfis de evidência compilados para cada uma das nove questões são apresentados no Anexo 4.
- As recomendações foram geradas por consenso durante a reunião presencial realizada em setembro de 2017.

COLABORADORES

Indivíduos e grupos envolvidos no desenvolvimento das diretrizes

O Grupo Diretor da OMS foi composto por pessoal dos departamentos de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas, Saúde Mental e Uso de Substâncias, do Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais e do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, bem como dos escritórios regionais da OMS. O Grupo Diretor prestou apoio administrativo para o desenvolvimento das diretrizes, incluindo na elaboração de questões, identificação da equipe de revisão sistemática, supervisão da coleta, avaliação e síntese de evidências, seleção dos membros do GDD, organização da reunião do GDD, elaboração das diretrizes de acordo com as decisões do GDD e supervisão da revisão por pares, publicação e divulgação das diretrizes. Antes que a proposta de diretriz fosse elaborada, integrantes da Liga Internacional contra a Epilepsia foram incluídos nas discussões para representar as pessoas afetadas pela epilepsia associada à neurocisticercose. Além disso, foi realizada uma consulta pública com especialistas que vivem em países endêmicos (21), que vivem, tratam e/ou defendem pacientes com neurocisticercose e epilepsia associada à neurocisticercose nos países endêmicos (Brasil, Camboja, China, Equador, Honduras, Índia, Madagascar, México, Peru, Sudão e República Unida da Tanzânia).

Uma equipe de revisão sistemática, incluindo uma metodologista especializada em diretrizes, foi encarregada de realizar revisões sistemáticas e metanálises (quando possível) de publicações que abordassem as questões PICO. Eles coletaram, avaliaram criticamente, revisaram e sintetizaram as evidências relevantes para cada questão e apresentaram seus resultados como um perfil de evidência para interpretação e revisão pelo GDD. O trabalho diário foi realizado por dois doutorandos, supervisionados de perto por dois especialistas em neurocisticercose com experiência na América Latina e na África subsaariana. Reuniões regulares via Skype foram realizadas com o grupo central e a metodologista, e os perfis de evidência foram discutidos e analisados por todos os membros da equipe.

Foi criado um GDD multidisciplinar, com representação equilibrada de todas as regiões da OMS. Incluía especialistas técnicos em áreas como parasitologia clínica, epileptologia, neurologia,

neurocirurgia, parasitologia, zoonoses, saúde pública, gestão de programas e prestação de cuidados de saúde. Mais da metade dos integrantes das equipes de GDD e revisão sistemática vivem em países onde a neurocisticercose é endêmica (Brasil, Camboja, China, Equador, Honduras, Índia, Madagascar, México, Peru, Sudão e República Unida da Tanzânia) e trabalham diretamente com pacientes como clínicos, gestores de programas de doenças tropicais negligenciadas e especialistas em saúde pública. Como a maioria dos países da Região do Mediterrâneo Oriental não tem alta incidência de doenças provocadas por *T. solium*, o interesse, a experiência e a representação desta Região foram menores. O GDD examinou as evidências fornecidas pela equipe de revisão sistemática de acordo com o método GRADE e formulou recomendações que levaram em consideração benefícios, danos, valores, preferências, viabilidade, equidade, aceitabilidade e necessidade de recursos, entre outros fatores, conforme apropriado. O GDD analisou e aprovou o documento final das diretrizes, redigido pelo Grupo Diretor da OMS.

Um grupo de revisão externa, composto de partes interessadas de diversas regiões e disciplinas, também apoiou o desenvolvimento das diretrizes, revisando o documento, fornecendo feedback sobre a clareza, estabelecendo questões específicas e implicações para a implementação.

O Anexo 1 apresenta uma lista completa de todos os colaboradores, suas filiações institucionais e suas Regiões da OMS.

Gestão de conflitos de interesses

Todos os membros do GDD preencheram declarações de interesses de acordo com a política da OMS (resumida no Anexo 2). Três especialistas declararam interesses que exigiam maior consideração e discussão com o Escritório de Conformidade, Gerenciamento de Riscos e Ética. A revisão demonstrou que nenhum dos interesses apresentava um conflito com relação à participação no GDD. As declarações estão resumidas no Anexo 2.

DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES

A OMS, em colaboração com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, a Organização Mundial de Saúde Animal e o Instituto Internacional de Pesquisa Pecuária, convocou uma consulta informal em Genebra em 17-18 de julho de 2014 para construir um marco referencial para o controle intensificado da teníase e cisticercose por *T. solium* e o manejo de casos de neurocisticercose em países endêmicos com recursos limitados (21). A consulta também deu início ao desenvolvimento de estratégias de controle em países selecionados e identificou lacunas no conhecimento ou na disponibilidade de ferramentas.

A OMS se envolve com agentes não estatais que desempenham um papel significativo na saúde global para avançar e promover a saúde pública e para encorajá-los a usar suas atividades no sentido de proteger e promover a saúde pública. Foram realizadas consultas para estas diretrizes com vários grupos, tais como a Liga Internacional contra a Epilepsia, que atendeu aos critérios do Quadro de colaboração com agentes não estatais (22), e também com outras organizações, como a CYSTINET-Africa (1).

Questões

Em consulta e discussão com o GDD, o Grupo Diretor da OMS propôs as questões descritas abaixo, de acordo com a estrutura PICO, como base para as recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose. As questões são derivadas da revisão e síntese de evidências relevantes para destacar lacunas e identificar necessidades futuras de pesquisa. As questões se aplicam a aspectos de diagnóstico e tratamento que incluem: o uso de neuroimagem para diagnóstico e manejo de casos; o papel dos anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE em pacientes

com LUC e pacientes com cistos cerebrais únicos ou múltiplos; e o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e *T. solium*.

Ao abordar estas questões, as diretrizes orientarão os prestadores de saúde quanto ao manejo apropriado da neurocisticercose e, em última instância, melhorarão o acesso e a qualidade do atendimento das populações em risco.

Diagnóstico

A neuroimagem com tomografia computadorizada ou ressonância magnética é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de neurocisticercose. Porém, diferenças no tipo e localização dos cistos dentro do cérebro e no modelo do tomógrafo podem afetar a utilidade dessas técnicas. A tomografia computadorizada é sensível para o diagnóstico de neurocisticercose intraparenquimatosa, mas menos sensível para identificar as formas ventricular ou cisternal da doença. A RM é mais sensível que a tomografia computadorizada, pois permite o reconhecimento dos parasitos e a visualização do escólex, da degeneração parasitária, de pequenos cistos, de cistos subaracnóides na fossa posterior, nas cisternas espinhal e interpeduncular e cistos localizados no interior dos ventrículos, tronco encefálico, cerebelo e olhos. No entanto, a maioria dos especialistas concorda que a tomografia computadorizada é mais sensível para a detecção de calcificações (2, 23). A combinação de métodos clínicos e radiológicos pode resultar em uma sensibilidade e especificidade de até 99,5% e 98,9%, respectivamente, para diagnóstico de LUC (24).

Em PRBM, o uso de testes sorológicos para neurocisticercose é difícil, devido à falta de testes, sensibilidade insuficiente em pacientes com cisticercose solitária ou calcificada e a exigência de neuroimagem antes de iniciar o tratamento. Embora o ensaio imunoenzimático por eletrotransferência com glicoproteínas ligadas à lectina de lentilha (LLBG-EITB) possa ser usado como teste confirmatório para neurocisticercose em conjunto com a neuroimagem e possa contribuir para determinar se a neuroimagem é necessária em áreas com pouco acesso a esta tecnologia, um resultado negativo neste teste não exclui a neurocisticercose, pois sua sensibilidade é insuficiente para diagnosticar casos com poucos cisticercos viáveis, LUC ou cisticercos calcificados. Os ensaios imunoenzimáticos à base de anticorpos monoclonais (ELISA) para detecção de antígenos são úteis para acompanhar o tratamento e apoiar os testes de diagnóstico em alguns casos; porém, sua sensibilidade é limitada demais para detectar neurocisticercose parenquimatosa. O tratamento com anti-helmínticos não pode ser iniciado sem exames recentes de neuroimagem para excluir hidrocefalia, cistos em locais críticos e aumento da pressão intracraniana, que são contraindicações à terapia anti-helmíntica. Como novos testes sorológicos estão se tornando disponíveis, o GDD recomendou que o uso de sorologia fosse excluído das diretrizes e que uma nova revisão a respeito fosse realizada para a próxima atualização das diretrizes.

A questão 1 aborda as evidências atuais sobre a melhor ferramenta de diagnóstico de neuroimagem (TC e/ou RM) para pessoas com neurocisticercose.

1

Para pessoas com neurocisticercose, o uso da RM como técnica de imagem de primeira linha confere mais exatidão ao diagnóstico do que o uso de TC?

População	Pessoas com neurocisticercose
Índice	TC
Comparador ou referência	RM como exame de diagnóstico de primeira linha
Desfecho	Exatidão do diagnóstico (frequência de detecção de casos, frequência de detecção de controles negativos)

Tratamento

Cistos parenquimatosos viáveis provocam pouca ou nenhuma inflamação cerebral até que o cisto comece a degenerar (25, 26). Uma proporção significativa dos pacientes com neurocisticercose desenvolve sintomas como crises convulsivas devido à resposta inflamatória provocada pelo processo de degeneração dos cistos no cérebro (27). A terapia com anti-inflamatórios, como os corticoides, é frequentemente usada para controlar a inflamação (28).

O consenso atual dos especialistas é que o uso de anti-helmínticos, associado a corticoides e FAE, é benéfico na maioria dos pacientes com cistos parenquimatosos viáveis. O benefício da terapia anti-helmíntica em vez de intervenção cirúrgica ou conduta expectante não está claro para a neurocisticercose ventricular, orbital ou raquimedular. Sintomas neurológicos como crises convulsivas, dores de cabeça, tonturas e vômitos são frequentemente relatados nos primeiros dias da terapia anti-helmíntica, presumivelmente devido ao edema perilesional provocado pelo tratamento; portanto, deve-se proceder à administração concomitante de corticoides. As evidências demonstram que o tratamento anti-helmíntico reduz o número de novas crises convulsivas, generalização e recidiva, e resulta na resolução completa dos cistos (29-31).

A maioria dos especialistas concorda sobre a eficácia da adição de corticoides à terapia com anti-helmínticos e FAE para tratamento da neurocisticercose viável. Um ensaio que avaliou o uso de corticoides em dose alta e longa duração para o tratamento de neurocisticercose parenquimatosa viável, inclusive doença multicística, constatou uma redução das convulsões durante e após o tratamento (32). Outras evidências são em grande parte restritas a estudos de pacientes com LUC. Estudos mais longos e com mais pacientes devem ser realizados para fornecer evidências para o controle das crises convulsivas.

As questões 2 e 3 abordam a eficácia dos medicamentos anti-helmínticos ALB e PZQ (questão 2) e dos anti-inflamatórios (corticoides, questão 3) em termos de atividade cisticida e redução da frequência de convulsões em indivíduos com neurocisticercose parenquimatosa viável. As doses habituais são de 15 mg/kg por dia para ALB e 50 mg/kg por dia para PZQ, divididas em duas a três doses diárias; e a duração de tratamento proposta varia de 1 a 2 semanas para lesões parenquimatosas e ≥ 1 mês para lesões subaracnóideas (33). Recomenda-se a utilização concomitante de corticoides, exceto em casos muito raros.

2

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB, PZQ) e tratamento sintomático (anti-inflamatórios e/ou FAE)
Comparador	Tratamento sintomático apenas (anti-inflamatórios e/ou FAE)
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

3

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com anti-helmínticos ou somente com FAE?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis
Intervenção	Terapia anti-inflamatória e somente anti-helmínticos ou somente FAE
Comparador	Somente tratamento anti-helmíntico ou somente FAE
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

Os sintomas clínicos da neurocisticercose dependem da localização e do número de cistos, do estágio evolutivo das lesões e da resposta imune do hospedeiro. Um único parasito em processo de degeneração é denominado granuloma solitário ou LUC, e pode se tornar calcificado. Crianças menores de 3 anos geralmente têm apenas um ou dois cistos (34).

Radiograficamente, a LUC tem aspecto de lesão solitária, nodular ou cística, com edema circundante e realce de contraste. Uma LUC frequentemente se resolve dentro de 1 ano após a apresentação, mesmo sem tratamento com drogas cisticidas, deixando uma cicatriz calcificada em aproximadamente 20% dos casos. Não se sabe quantos pacientes com LUC sofrem crises convulsivas; porém, um estudo de acompanhamento a longo prazo demonstrou aumento da frequência de convulsões em pacientes com gliose perilesional observada na RM (35).

A questão 4 aborda os medicamentos anti-helmínticos (ALB ou PZQ), e a questão 5 os anti-inflamatórios (corticoides), em termos de eficácia cisticida e redução da frequência de convulsões em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC.

4

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB, PZQ) e tratamento sintomático apenas (anti-inflamatório e/ou FAE)
Comparador	Tratamento sintomático apenas (anti-inflamatórios e/ou FAE)
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

5

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com FAE?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC
Intervenção	Terapia anti-inflamatória e tratamento com FAE
Comparador	Tratamento com FAE apenas
Desfecho	Resolução mais rápida dos sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

Com o tempo, mesmo na ausência de tratamento, os cistos de *T. solium* degeneram, resolvendo-se ou deixando uma pequena lesão calcificada no parênquima (36). As calcificações cerebrais são comumente encontradas em pacientes de áreas onde a cisticercose é endêmica. Na população em geral, a proporção de indivíduos assintomáticos com neurocisticercose calcificada varia de 5% a 25% (2, 37-39). Em estudos realizados em hospitais, a neurocisticercose é uma causa primária de epilepsia estrutural em áreas endêmicas, pois os cistos podem persistir no cérebro do hospedeiro por toda a vida e estão associados a crises convulsivas e epilepsia focal. Os fatores causais da calcificação, a fisiopatogenia das crises convulsivas em pacientes com lesões calcificadas e a incidência de recaída de crises em pacientes com neurocisticercose calcificada são mal compreendidos (40).

Os FAE são utilizados no tratamento da epilepsia devida à neurocisticercose. A monoterapia com carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína é a escolha mais comum para o controle das convulsões (41) em ambientes de poucos recursos, embora o levetiracetam esteja sendo cada vez mais utilizado onde está disponível. Alguns pacientes podem necessitar da associação de mais de um FAE (42). Pacientes com epilepsia e neurocisticercose calcificada normalmente fazem uso de FAE por vários anos e, em geral, respondem bem (40). Alguns dados embasam a descontinuação dos FAE em pacientes selecionados (43-47) após pelo menos 2 anos sem convulsões; no entanto, alguns pacientes sofrem recaídas das crises após a descontinuação dos FAE ou mesmo desenvolvem epilepsia refratária associada à atrofia do hipocampo (48). Outras recomendações sobre a interrupção dos FAE são fornecidas no guia de intervenção do Programa de Ação para Reduzir as Lacunas em Saúde Mental (mhGAP) da OMS (49).

A questão 6 é se a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos em indivíduos com uma LUC e epilepsia do que regimes mais curtos. Enquanto a questão 6 se refere aos vários estágios de uma LUC (granuloma, calcificação, lesão resolvida), a questão 7 abrange as calcificações, independentemente de serem resíduos de uma LUC ou de múltiplos cistos cerebrais.

6

Em indivíduos com uma LUC de neurocisticercose e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?

População	Indivíduos com uma LUC e epilepsia
Intervenção	Administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos)
Comparador	Regimes mais curtos de FAE (no máximo 2 anos)
Desfecho	Menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

7

Em indivíduos com uma ou mais lesões císticas calcificadas e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?

População	Indivíduos com uma ou mais lesões de neurocisticercose calcificadas e epilepsia
Intervenção	Administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos)
Comparador	Regimes abreviados de FAE (no máximo 2 anos)
Desfecho	Menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões

Pacientes com neurocisticercose podem ter coinfeção pelo HIV. As interações fisiopatológicas entre HIV/AIDS e malária, tuberculose e algumas doenças helmínticas são bem conhecidas, podendo ocorrer também com a neurocisticercose (50, 51). Porém, pouco se sabe sobre a importância da infecção dupla por HIV e *T. solium*.

A conversão da neurocisticercose assintomática em sintomática em indivíduos com HIV/AIDS foi observada após o início da terapia antirretroviral altamente ativa (52). Nesses casos, indivíduos com HIV/AIDS e neurocisticercose assintomática desenvolveram uma síndrome inflamatória de reconstituição imunitária quando iniciaram a terapia antirretroviral altamente ativa, e a neurocisticercose se tornou sintomática. Também podem ocorrer interações entre a terapia antirretroviral e os FAE usados para neurocisticercose, embora os estudos sobre esta possibilidade sejam limitados, não permitindo nenhuma conclusão firme a respeito (53).

As questões 8 e 9 tinham como objetivo determinar o benefício e o dano dos medicamentos anti-helmínticos e FAE em indivíduos com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis (questão 8) e se a intensificação do tratamento da neurocisticercose (ou seja, doses mais altas ou maior duração dos medicamentos anti-helmínticos, anti-inflamatórios ou FAE) melhora os desfechos clínicos nessa subpopulação (questão 9).

8

Em indivíduos vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis, quais anti-helmínticos e FAE são mais benéficos ou mais prejudiciais do que um placebo ou uma terapia de controle?

População	Indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais viáveis
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB ou PZQ) e FAE (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina ou ácido valproico)
Comparador	FAEs (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina ou ácido valproico)
Desfecho	Recidiva de crises convulsivas, eventos adversos

9

Em indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, são necessárias doses mais altas e tratamento mais prolongado com anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE para melhorar os desfechos clínicos em comparação ao tratamento padrão da neurocisticercose?

População	Indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis
Intervenção	Doses mais altas e/ou tratamento mais prolongado com anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE
Comparador	Dose padrão e duração do tratamento (anti-helmínticos, agentes anti-inflamatórios, FAE)
Desfecho	Melhores desfechos clínicos: resolução mais rápida dos sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões

Busca e coleta de evidências

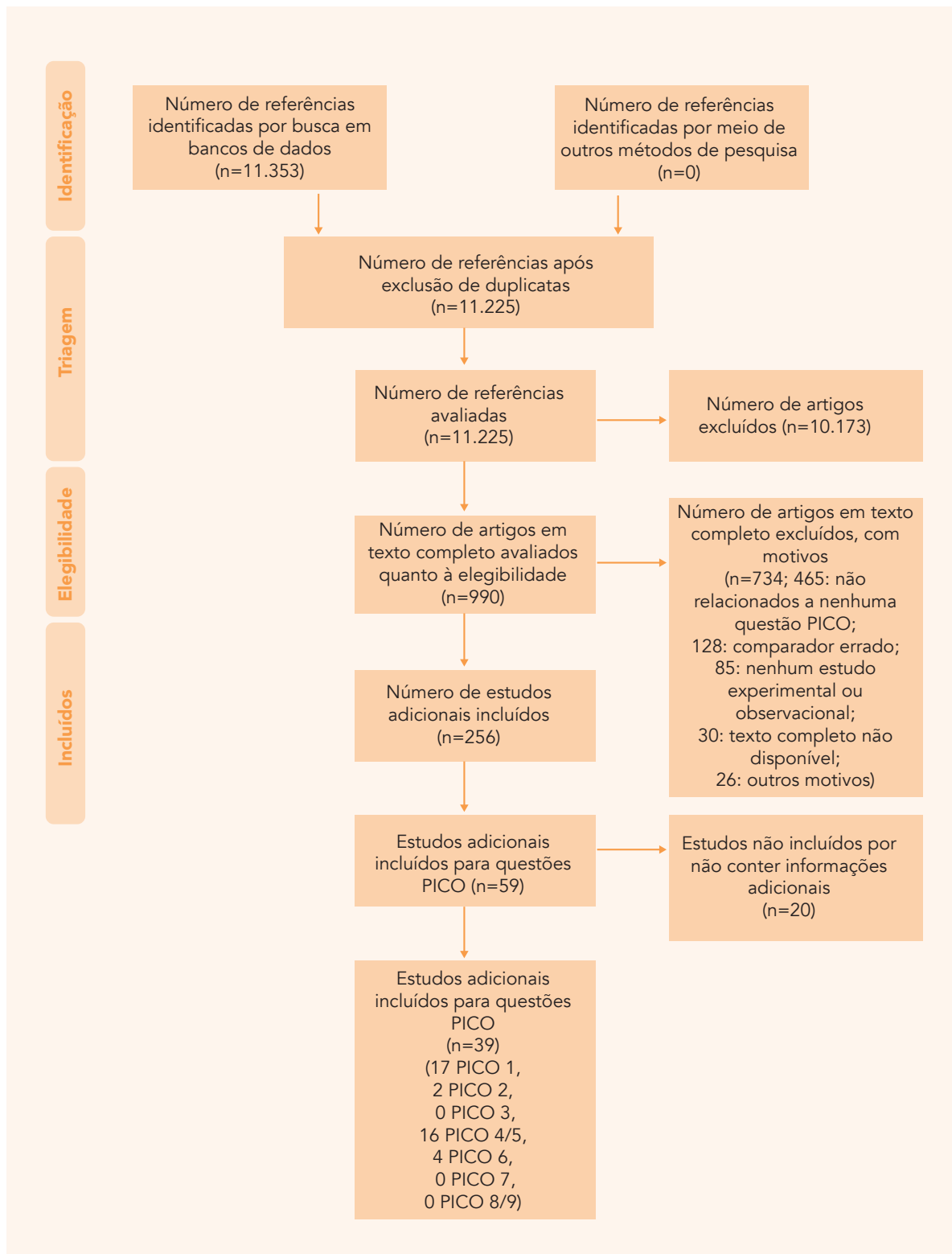
Revisões sistemáticas e metanálises, quando necessário, foram realizadas para cada questão de acordo com um protocolo predefinido desenvolvido com base nos métodos Cochrane e orientações de uma metodologista externa. A estratégia de busca está resumida no Anexo 3.

Dois investigadores coletaram, avaliaram, analisaram e relataram as evidências. Como a literatura disponível era limitada, uma única estratégia de busca foi usada para todas as questões, e artigos relevantes foram atribuídos a cada questão após uma leitura do texto completo. A estratégia de busca tinha como objetivo identificar toda a literatura disponível sobre neurocisticercose. Os pesquisadores buscaram nos bancos de dados PubMed, EMBASE, Global Index Medicus, Global Health (CABI) e Web of Science. A literatura foi triada em etapas para (i) incluir todos os estudos experimentais e observacionais de diagnóstico e tratamento da neurocisticercose (com base no título e resumo, e depois no texto completo) e (ii) atribuir a literatura selecionada às questões relevantes (com base no texto completo).

Quando foram encontrados poucos estudos para determinada questão com aplicação de critérios rigorosos de inclusão e exclusão, estudos adicionais relevantes que não preenchiam os critérios de inclusão para a questão também foram utilizados. Os resultados da busca por questão estão resumidos na Figura 3.

Os dados foram extraídos e avaliados de forma independente quanto a possíveis vieses de acordo com o *Manual da OMS para o desenvolvimento de diretrizes* (54) e o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (55), e resumidos em revisões narrativas. Sínteses quantitativas (ou seja, metanálises) foram realizadas quando possível e apropriado. Valores, preferências, viabilidade e repercussões em termos de recursos foram discutidos na reunião presencial de desenvolvimento das diretrizes, realizada em setembro de 2017.

Figura 3. Estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO



Avaliação de qualidade e classificação das evidências

O sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências e usá-las para subsidiar decisões foi aplicado pelo GDD na elaboração das recomendações finais. O GRADE fornece uma estrutura para avaliar sistematicamente a qualidade das evidências (55), avaliando o delineamento do estudo, a inconsistência entre os estudos, a evidência indireta, a imprecisão e o viés de publicação (Tabela 1). A avaliação de estudos observacionais também inclui qualquer gradiente dose-resposta, a direção do viés plausível e a magnitude do efeito. Todas as evidências coletadas foram avaliadas em tabelas GRADE quando possível, e as tabelas GRADE foram incluídas nos perfis de evidência. A qualidade das evidências foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (55).

Tabela 1. Avaliação da qualidade da evidência conforme o Manual da OMS para desenvolvimento de diretrizes (54)

Nível de qualidade	Definição
Alto	Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao efeito estimado.
Moderado	Temos confiança moderada na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito provavelmente estará próximo ao efeito estimado, mas existe a possibilidade de uma diferença importante.
Baixo	Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: pode haver uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito.
Muito baixo	Nossa confiança na estimativa do efeito é muito limitada: é provável que haja uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito.

Evidência para recomendações

Para muitas das questões, as evidências eram muito limitadas ou nem sequer existiam, levando a uma classificação de baixa ou muito baixa qualidade. O Anexo 4 contém os perfis de evidência de cada uma das nove questões.

Durante a reunião presencial realizada em setembro de 2017, o GDD analisou as evidências e discutiu recomendações preliminares a partir dos pontos de vista de danos e benefícios; qualidade; valores, preferências e viabilidade das intervenções recomendadas em diferentes meios; e repercussões para a utilização de recursos. Em caso de desacordo, a presidente e a metodologista verificaram se o desacordo estava relacionado mais à interpretação dos dados ou à formulação da recomendação. As recomendações preliminares foram revisadas até se chegar a um consenso. Como houve concordância unânime quanto a cada recomendação, a votação (na qual a aprovação exigiria uma maioria de dois terços dos membros do GDD) não se fez necessária. Nenhuma objeção foi registrada por nenhum membro do GDD.

A força de cada recomendação foi categorizada de forma binária:

“forte”, indicando que o GDD estava confiante de que a qualidade da evidência de efeito e o grau de certeza acerca dos valores, preferências, benefícios e viabilidade faziam da recomendação uma orientação a ser seguida na maioria das circunstâncias e cenários; ou

“condicional” (fraca), indicando menos certeza sobre a qualidade da evidência e os valores, preferências, benefícios e viabilidade desta recomendação e, portanto, que ela pode não se aplicar a determinadas circunstâncias ou ambientes.

RECOMENDAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA POR *T. SOLIUM*

A recomendação abaixo reflete a discussão e as conclusões do GDD. Para as informações que embasaram a recomendação, consulte o respectivo perfil de evidência no Anexo 4.

USO DE TC E RM PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROCISTICERCOSE

RECOMENDAÇÃO PICO 1

A RM é a modalidade de escolha para diagnóstico de neurocisticercose, particularmente quando se suspeita de cisto parenquimatoso viável, granuloma parenquimatoso ou neurocisticercose do cerebelo, tronco cerebral ou espaços ventriculares, subaracnóideo e raquimedulares.

A TC é a modalidade de escolha para detectar pequenas lesões calcificadas.

OBSERVAÇÕES: A TC deve ser usada como alternativa quando a RM não estiver disponível ou estiver contraindicada. O benefício do teste deve superar o risco de malefício, incluindo o risco de exposição à radiação inerente à TC, de reações alérgicas ou de insuficiência renal por exposição ao meio de contraste.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO: Forte

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Não aplicável

JUSTIFICATIVA: A recomendação foi considerada forte, pois os benefícios superam os malefícios, considerando o potencial manejo inadequado do paciente e a morbimortalidade se uma neurocisticercose subaracnóidea ou intraventricular não for diagnosticada.

OBSERVAÇÕES: O uso de contraste melhora a exatidão diagnóstica tanto da ressonância magnética quanto da tomografia computadorizada, mas não é necessário para detectar calcificações.

O benefício do teste deve superar o risco de malefício, incluindo o risco de exposição à radiação inerente à TC, de reações alérgicas ou de insuficiência renal por exposição ao meio de contraste.

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA POR *T. SOLIUM*

A recomendação abaixo reflete a discussão e as conclusões do GDD. Para as informações que embasaram a recomendação, consulte os respectivos perfis de evidência no Anexo 4.

TRATAMENTO DA NEUROCISTICERCOSE COM AGENTES ANTI-HELMÍNTICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS

Indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis (questões 2 e 3)

RECOMENDAÇÃO (PICO 2 e 3)^a

A terapia anti-helmíntica, em combinação com corticoides, deve ser realizada em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos parenquimatosos viáveis para melhorar a resolução dos cistos e o controle das crises convulsivas.

Apesar da carência de evidências, a experiência clínica dos especialistas indica que anti-helmínticos não devem ser usados em pacientes com cistos parenquimatosos numerosos que estão provocando inflamação e resultando em hipertensão intracraniana por edema difuso ou hidrocefalia. Se a inflamação for pronunciada nestes casos, os pacientes devem ser tratados apenas com corticoides.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO: Forte

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Moderado (resolução de cisto); moderado (controle das crises convulsivas)

JUSTIFICATIVA: A qualidade das evidências foi moderada para o efeito da terapia anti-helmíntica na resolução de cistos e na melhoria do controle de crises convulsivas. O GDD decidiu que a recomendação deveria ser forte porque o benefício em potencial – resolução de cistos e, possivelmente, um melhor controle das convulsões – provavelmente compensa qualquer malefício em potencial associado com o uso da terapia anti-helmíntica.

^a A busca não identificou nenhum ensaio controlado randomizado (ECR) que comparasse o tratamento anti-inflamatório (como monoterapia) com anti-helmínticos e/ou FAE para neurocisticercose com lesões parenquimatosas viáveis (PICO 3).

OBSERVAÇÕES: A ALB em combinação com corticoides demonstrou ser superior aos corticoides como monoterapia ou nenhum tratamento. A terapia dupla com PZQ e ALB mais corticoides mostrou-se mais eficaz do que a monoterapia com ALB em indivíduos com mais de dois cistos cerebrais parenquimatosos (56).

Não houve estudos relevantes nos quais o efeito do ALB foi comparado com o do PZQ em associação com corticoides no tratamento da neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis.

As evidências sobre o uso de ALB em gestantes não foram avaliadas. Gestantes devem procurar orientação especializada antes de receber tratamento com ALB. Não há evidências de que a terapia anti-helmíntica em crianças deva ser diferente da dos adultos; no entanto, não é possível tirar conclusões sólidas para esta população a partir dos ECR examinados, pois incluíram muito poucas ou nenhuma criança. Carpio et al. (57) incluíram 15 crianças (oito receberam ALB e sete receberam placebo), enquanto Garcia et al. (56) não incluíram nenhuma.

O uso mais prolongado de corticoides (ou seja, 28 dias) está associado a melhores desfechos clínicos do que tratamentos mais curtos (por exemplo, 10 dias) (32).

Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC (questões 4 e 5)

RECOMENDAÇÃO PICO 4 e 5

Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC devem receber ALB e corticoides para melhorar a resolução do cisto e, possivelmente, melhorar o controle das crises convulsivas.

Força da recomendação: Condicional

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Baixa (para PICO 4, resolução de cisto) a muito baixa (para controle das crises convulsivas); moderada (para PICO 5)

JUSTIFICATIVA: A qualidade da evidência foi considerada baixa para o efeito da terapia anti-helmíntica com corticoides na resolução dos cistos e muito baixa para o efeito de melhorar o controle das crises convulsivas.

O GDD decidiu que a recomendação deveria ser condicional devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos; entretanto, todos os estudos constataram que a associação de ALB e corticoides era benéfica.

OBSERVAÇÕES: A qualidade da evidência foi classificada como baixa para o efeito da terapia anti-helmíntica na resolução de cistos e muito baixa para o efeito da terapia anti-helmíntica no controle de convulsões em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC.

A evidência para o tratamento com corticoides como monoterapia em indivíduos com neurocisticercose sintomática com uma LUC foi classificada como moderada, pois foi rebaixada devido a evidência indireta.

Havia muitos estudos disponíveis sobre o uso da terapia anti-helmíntica em associação com corticoides em indivíduos com LUC, mas a síntese dos dados para metanálise revelou limitações significativas.

TRATAMENTO DA NEUROCYSTICERCOSE E EPILEPSIA COM FÁRMACOS ANTIÉPILEPTICOS

Em indivíduos com uma LUC e epilepsia

RECOMENDAÇÃO PICO 6

A descontinuação dos FAE deve ser considerada 6 meses após a última crise convulsiva em indivíduos com LUC e epilepsia com baixo risco de recorrência de convulsões (definidos como pacientes com granuloma resolvido, sem calcificação residual e que estão livres de convulsões).

A terapia com FAE deve continuar em pessoas com LUC persistente aos exames de neuroimagem e naquelas com LUC resolvida, mas com calcificação residual.

OBSERVAÇÕES: Há poucas evidências sobre a duração ideal da terapia com FAE em caso de LUC; no entanto, parece ser de algumas semanas após a resolução completa da LUC.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO: Condicional

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Moderado a baixo^a

JUSTIFICATIVA: A recomendação é condicional porque as evidências disponíveis eram limitadas. Entretanto, a morbidade e o custo associados à continuidade do tratamento com FAE em pacientes sem fatores de risco de recorrência de convulsões (ou seja, pacientes com granuloma resolvido, sem calcificação residual e que estão livres de convulsões há pelo menos 3 meses) em ambientes com recursos limitados supera o benefício da continuidade da terapia antiepiléptica.

^a A qualidade da evidência foi classificada como baixa para recorrência de convulsões dentro de 6 meses após a interrupção dos FAE em comparação com 12-24 meses, bem como para 6-12 meses em comparação com 24 meses de interrupção do tratamento com FAE, e como moderada para a recorrência de convulsões aos 6 meses em comparação com 24 meses de tratamento com FAE em indivíduos com neurocisticercose e LUC cujos cistos tinham calcificado.

OBSERVAÇÕES: Muitos fatores influenciam a recorrência das convulsões em pacientes com epilepsia. Para outras considerações sobre o manejo da epilepsia, consulte as diretrizes da OMS a respeito (58).

Não havia estudos disponíveis sobre LUC e terapia abreviada com FAE em países além da Índia; entretanto, dados anedóticos da América Latina corroboram os achados publicados.

Em indivíduos com uma lesão calcificada e epilepsia

RECOMENDAÇÃO PICO 7

A terapia com FAE deve ser continuada por pelo menos 2 anos em pessoas com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia. Estes pacientes devem ser monitorados de perto se o tratamento for descontinuado.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO: Condicional

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Muito baixo

JUSTIFICATIVA: A recomendação é condicional porque o painel considerou que o efeito era suficientemente grande, dadas as poucas evidências disponíveis.

OBSERVAÇÕES: Muitos fatores influenciam a recorrência das convulsões em pacientes com epilepsia. Para outras considerações sobre o manejo da epilepsia, consulte as diretrizes da OMS a respeito (58).

TRATAMENTO DA NEUROCISTICERCOSE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

RECOMENDAÇÃO PICO 8 e 9

Os pacientes com neurocisticercose e coinfeção pelo HIV devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o tratamento de pacientes com neurocisticercose sem HIV/AIDS.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO: Condicional

GRAU DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA: Muito baixo

JUSTIFICATIVA: A recomendação é condicional devido à falta de evidências sobre o tratamento de pacientes com neurocisticercose e coinfeção pelo HIV.

OBSERVAÇÕES: Apenas relatos de casos estavam disponíveis sobre a associação potencial entre a síndrome inflamatória de reconstituição imune e a neurocisticercose em pacientes com neurocisticercose que iniciam terapia antirretroviral contra o HIV/AIDS. Portanto, deve-se ter cautela ao iniciar a terapia em pacientes coinfectados com neurocisticercose e HIV. O tratamento de pacientes com neurocisticercose e HIV/AIDS deve estar de acordo com as diretrizes da OMS sobre o tratamento do HIV/AIDS (59).

O tratamento da neurocisticercose com FAE deve ser fornecido de acordo com a *Atualização de 2015 da diretriz mhGAP da OMS* (60).

PRIORIDADES DE PESQUISA

A extensa busca por evidências sobre o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose produziu informações de base úteis, mas também destacou lacunas significativas. O GDD identificou áreas prioritárias de pesquisa para aumentar a certeza sobre as intervenções mais eficazes para o diagnóstico e tratamento da neurocisticercose. Também incentivamos a criação de redes de pesquisa com foco em PRBM.

DIAGNÓSTICO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA

O GDD convida a comunidade de pesquisa a realizar mais pesquisas para responder às seguintes questões.

- Como se pode aumentar o acesso às instalações de neuroimagem (TC, RM) para populações em risco de neurocisticercose e outras doenças neurológicas?
- Como a sorologia pode ser usada para defender um melhor acesso à neuroimagem e ao tratamento baseado na neuroimagem?
- Como a sorologia pode ser usada para identificar populações que podem se beneficiar de intervenções para controlar ou interromper a transmissão da teníase?
- Seria possível desenvolver um teste sorológico rápido com tecnologia *point-of-care* (por exemplo, teste de anticorpos e/ou antígenos) para detectar (neuro)cisticercose em ambientes com poucos recursos, para diagnóstico direto ou triagem?
- O valor diagnóstico da sorologia (especificamente, a resposta de anticorpos) em pacientes com neurocisticercose e coinfeção por HIV/AIDS é semelhante ao observado em pacientes com neurocisticercose apenas?

TRATAMENTO DA NEUROCISTICERCOSE PARENQUIMATOSA

O GDD convida a comunidade de pesquisa a realizar mais pesquisas para responder às seguintes questões.

- O que constitui a terapia anti-helmíntica ideal (PZQ, ALB) em termos de dose e duração do tratamento?
- Quais são os efeitos da terapia antiparasitária e anti-inflamatória sobre o desenvolvimento de calcificações? Quais são a dose e a duração ideais da terapia anti-inflamatória (corticoides) para indivíduos com neurocisticercose sintomática?
- A terapia anti-helmíntica em associação com corticoides contribui para a resolução das convulsões (ou seja, reduzir sua gravidade e frequência e/ou reduzir a duração da terapia com FAE)?
- Quais são os efeitos da terapia antiparasitária no desenvolvimento de calcificações e epilepsia crônica (> 2 anos), já que as calcificações são um fator de risco para as convulsões?

- Quais são os FAE ideais, as doses ideais e a duração ideal da terapia com FAE para neurocisticercose?
- Seria possível obter evidências robustas adicionais que permitissem a recomendação do uso de terapia anti-helmíntica e anti-inflamatória em indivíduos com neurocisticercose sintomática e LUC?
- Quais são o tratamento ideal e/ou as considerações especiais para pacientes coinfectados com neurocisticercose e HIV/AIDS que correm risco da síndrome inflamatória de reconstituição imune?
- Qual é o papel da sorologia em áreas com pouco acesso à neuroimagem para melhorar o manejo (acompanhar o tratamento) de pacientes com neurocisticercose?

AS DIRETRIZES

PONTOS PRINCIPAIS

- As diretrizes estarão disponíveis no site da OMS.
- A capacitação será realizada virtualmente (online) e em oficinas regionais.
- Incentivamos os países a adaptar as diretrizes em nível nacional e para uso em campo.
- Também encorajamos a inclusão das diretrizes em projetos de pesquisa.
- As diretrizes serão revisadas dentro de 3 a 5 anos.

DIVULGAÇÃO

Estas recomendações fornecerão orientações sobre o diagnóstico e o manejo da neurocisticercose por *T. solium*. Elas serão disponibilizadas para download no site da OMS e amplamente divulgadas através dos escritórios regionais e nacionais da OMS, centros colaboradores, organizações profissionais e agências parceiras. A capacitação será realizada em plataformas baseadas na web e em oficinas regionais.

IMPLEMENTAÇÃO

As publicações e manuais de treinamento e manejo clínico da OMS serão revisados para refletir as recomendações atualizadas. Incentivamos os países a adaptar seus documentos nacionais de orientação de modo a harmonizá-los com as recomendações.

As diretrizes podem ser adaptadas para uso em campo através do desenvolvimento de materiais de treinamento, em consulta com partes interessadas regionais, nacionais e locais. As adaptações devem incluir tradução aos idiomas apropriados e devem assegurar que as intervenções sejam aceitáveis nos contextos socioculturais e sistemas de saúde locais, bem como que respeitem o gênero, a equidade e os direitos humanos. As diretrizes também serão úteis para acadêmicos e pesquisadores, subsidiando as atividades de ensino, pesquisa e planejamento.

ATUALIZAÇÃO

Espera-se que as diretrizes sejam revisadas dentro de 3 a 5 anos. Novas evidências serão monitoradas regularmente pelos departamentos de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas e Saúde Mental e Uso de Substâncias. Caso haja alterações significativas na prática e/ou no conjunto de evidências que afetem qualquer uma das recomendações, a revisão poderá ser realizada mais cedo.

REFERÊNCIAS

1. CYSTINET-Africa. 2021 (<https://www.cystinet-africa.net/>, consultado em 23 de março de 2021).
2. Sánchez AL, Lindbäck J, Schantz PM, Sone M, Sakai H, Medina MT et al. A population-based, case-control study of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93(3):247–58.
3. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
4. Torgerson PR, Devleeschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Willingham AL, Kasuga F et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: A data synthesis. *PLoS Med*. 2015;12(12):e1001920.
5. Winkler AS, Willingham AL 3rd, Sikasunge CS, Schmutzhard E. Epilepsy and neurocysticercosis in sub-Saharan Africa. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;12(Suppl 3):3–12.
6. Sibat HF, editor. Novel aspects on cysticercosis and neurocysticercosis. London: Intech Open; 2013.
7. Winkler AS, Richter H. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Washington (DC): Organização Pan-Americana da Saúde; 2015.
8. Guideline for preventive chemotherapy for the control of *Taenia solium* taeniasis. Washington (DC): Escritório Regional da Organização Mundial da Saúde para as Américas/ Organização Pan-Americana da Saúde; 2021 [no prelo].
9. Donadeu M, Lightowers MW, Fahrion AS, Kessels J, Abela-Ridder B. *Taenia solium*: WHO endemicity map update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(49–50):595–9.
10. Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1152.
11. Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877–97.
12. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59–70.
13. Epilepsy fact sheet. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2019 (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, consultado em 6 de outubro de 2020).
14. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch Intern Med*. 1990;150(2):325–7.
15. Medina MT, Durón RM, Martínez L, Osorio JR, Estrada AL, Zúniga C et al. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia*. 2005;46(1):124–31.
16. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2010.

17. Winkler AS, Klohe K, Schmidt V, Haavardsson I, Abraham A, Prodjinotho UF et al. Neglected tropical diseases – the present and the future. *Tidsskr Nor Laegefor*. 2018;138(3):10.4045.
18. Poudel I, Sah K, Subedi S, Kumar Singh D, Kushwaha P, Colston A et al. Implementation of a practical and effective pilot intervention against transmission of *Taenia solium* by pigs in the Banke district of Nepal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(2):e0006838.
19. Gauci C, Jayashi C, Lightowers MW. Vaccine development against the *Taenia solium* parasite: the role of recombinant protein expression in *Escherichia coli*. *Bioengineered*. 2013;4(5):343–7.
20. Medina MT, Aguilar-Estrada RL, Alvarez A, Durón RM, Martínez L, Dubón S et al. Reduction in rate of epilepsy from neurocysticercosis by community interventions: the Salamá, Honduras study. *Epilepsia*. 2011;52(6):1177–85.
21. Public consultation of experts to join the Guideline Development Group (GDG) for diagnosis and treatment guidelines for *Taenia solium* neurocysticercosis. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015.
22. WHO's engagement with non-State actors. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/about/collaboration/non-state-actors>, consultado em 23 de março de 2021).
23. Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*. 2003;87(1):71–8.
24. Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation of diagnostic criteria for solitary cerebral cysticercus granuloma in patients presenting with seizures. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(2):76–81.
25. Singhi P. Neurocysticercosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(2):67–81. 26.
26. Singh SK, Prasad KN. Immunopathogenesis of neurocysticercosis: role of cytokines. *Immunome Res*. 2015;11(2):1.
27. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis*. 1988;10(6):1075–87.
28. Jung H, Hurtado M, Medina MT, Sanchez M, Sotelo J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J Neurol*. 1990;237(5):279–80.
29. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, Martinez SM, Moulton LH, Del Brutto OH et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 2004;350(3):249–58.
30. Vazquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 1992;327(10):696–701.
31. Medina MT, Genton P, Montoya MC, Córdova S, Dravet C, Sotelo J. Effect of anticysticercal treatment on the prognosis of epilepsy in neurocysticercosis: a pilot trial. *Epilepsia*. 1993;34(6):1024–7.
32. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Pretell EJ, Saavedra H et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55(9):1452–9.
33. White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):e49–75.

34. Del Brutto OH. Neurocysticercosis in infants and toddlers: report of seven cases and review of published patients. *Pediatr Neurol.* 2013;48(6):432–5.
35. de Souza A, Nalini A, Kovoor JM, Yeshraj G, Siddalingaiah HS, Thennarasu K. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging. *Epilepsia.* 2011;52(10):1918–27.
36. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodriguez-Carbajal J, Taveras JM, editors. *Cysticercosis of the central nervous system.* Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1983:27–54.
37. Fleury A, Gomez T, Alvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarria A et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):139–45.
38. Moyano LM, O’Neal SE, Ayvar V, Gonzalez G, Gamboa R, Vilchez P et al. High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(12):e0005130.
39. Del Brutto OH, Issa NP, Salgado P, Del Brutto VJ, Zambrano M, Lama J et al. The association between neurocysticercosis and hippocampal atrophy is related to age. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(1):243–8.
40. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology.* 2004;62(11):1934–8.
41. Blocher J, Schmutzhard E, Wilkins PP, Gupton PN, Schaffert M, Auer H et al. A cross-sectional study of people with epilepsy and neurocysticercosis in Tanzania: clinical characteristics and diagnostic approaches. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(6):e1185.
42. Rajshekhkar V, Jeyaseelan L. Seizure outcome in patients with a solitary cerebral cysticercus granuloma. *Neurology.* 2004;62(12):2236–40.
43. Sharma M, Singh T, Mathew A. Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009027.
44. Thussu A, Arora A, Prabhakar S, Lal V, Sawhney IM. Acute symptomatic seizures due to single CT lesions: how long to treat with antiepileptic drugs? *Neurol India.* 2002;50(2):141–4.
45. Gupta M, Agarwal P, Khwaja GA, Chowdhury D, Sharma B, Bansal J et al. Randomized prospective study of outcome of short term antiepileptic treatment in small single enhancing CT lesion in brain. *Neurol India.* 2002;50(2):145–7.
46. Singhi PD, Dinakaran J, Khandelwal N, Singhi SC. One vs. two years of anti-epileptic therapy in children with single small enhancing CT lesions. *J Trop Pediatr.* 2003;49(5):274–8.
47. Verma A, Misra S. Outcome of short-term antiepileptic treatment in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(3):174–7.
48. Jama-Antônio JMC, Yasuda CL, Cendes F. Neurocysticercosis and hippocampal atrophy: MRI findings and the evolution of viable or calcified cysts in patients with neurocysticercosis. *Front Neurol.* 2019;10:449.
49. MI-mhGAP Manual de Intervenções para transtornos mentais, neurológicos e por uso de álcool e outras drogas na rede de atenção básica à saúde. Versão 2.0. Washington (DC): Organização Pan-Americana da Saúde; 2018 (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49096/9789275719572-por.pdf>, consultado em 23 de março de 2021).

50. Kroidl I, Saathoff E, Maganga L, Makunde WH, Hoerauf A, Geldmacher C et al. Effect of *Wuchereria bancrofti* infection on HIV incidence in southwest Tanzania: a prospective cohort study. *Lancet*. 2016;388(10054):1912–20.
51. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015.
52. Serpa JA, Moran A, Goodman JC, Giordano TP, White AC Jr. Neurocysticercosis in the HIV era: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(1):113–7.
53. Bhigjee AI, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology*. 2006;67(12 Suppl 4):S19–22.
54. WHO handbook for guideline development, 2ª ed. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2014.
55. Higgins J, Thomas J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Oxford: Cochrane Training; 2021 (<https://training.cochrane.org/handbook/current>, consultado em 23 de março de 2021).
56. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Zimic M, Escalante D et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):687–95.
57. Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, Leslie D, Leon P, Andrews H et al. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1050–5.
58. Epilepsy and seizures. Evidence-based recommendations for management of epilepsy and seizures in non-specialized health settings. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2021.
59. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Policy brief. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHOCDs-HIV-19.15>, consultado em 22 de julho de 2021).
60. EPI 4: Antiepileptic medications for adults and children with HIV [new 2015]. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 (<https://www.who.int/docs/default-source/mental-health/mhgap/epilepsy-and-seizures/epilepsy-q14.pdf>, consultado em junho de 2021).

ANEXO 1

COLABORADORES

Grupo Diretor da OMS

Bernadette Abela-Ridder (Saúde Pública Veterinária, Controle de Vetores e Meio Ambiente); Tarun Dua (Saúde Cerebral); Nicoline Schiess (Saúde Cerebral); Daniel Dagne (Prevenção, Tratamento e Atenção); Amadou Garba Djirmay (Prevenção, Tratamento e Atenção); Anthony Solomon (Doenças Tropicais Negligenciadas); Elkhan Gasimov (Malária, Doenças Tropicais Negligenciadas e outras Doenças de Transmissão Vetorial, Escritório Regional da OMS para a Europa) e Ruben Santiago Nicholls (Doenças Infecciosas Negligenciadas, Escritório Regional da OMS para as Américas).

Equipe de revisão sistemática

Annette Abraham (Departamento de Neurologia, Centro de Saúde Global, Universidade Técnica de Munique, Alemanha)

Javier Bustos (Unidade de Cisticercose, Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru)

Hélène Carabin, metodologista (Faculdade de Medicina Veterinária, Departamento de Patologia e Microbiologia, Escola de Saúde Pública da Universidade de Montreal, Departamento de Medicina Social e Preventiva, Montreal, Canadá)

Andrea Sylvia Winkler, chefe (Professora de Saúde Global, neurologista especialista, Chefe do Grupo de Neurologia Global de Munique, Diretora do Centro de Saúde Global do Departamento de Neurologia, Universidade Técnica de Munique, Alemanha; Diretora Adjunta, Centro de Saúde Global, Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade de Oslo, Noruega)

Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes

Peter Chiodini (parasitologista, Hospital for Tropical Diseases; Professor Honorário, London School of Hygiene & Tropical Medicine; Diretor, Public Health England Malaria Reference Laboratory e National Parasitology Reference Laboratory. Londres, Reino Unido)

Christina Coyle, presidente (Professora, Departamento de Medicina (Doenças Infecciosas), Albert Einstein College of Medicine, Nova York, Estados Unidos da América)

Oscar Del Brutto (diretor, Projeto Atahualpa, Atahualpa, Equador; Professor de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidad Espíritu Santo, Equador; neurologista, Departamento de Ciências Neurológicas, Hospital-Clínica Kennedy, Guayaquil, Equador)

Sarah Gabriel (Chefe, Laboratório de Zoonoses de Transmissão Alimentar, Departamento de Saúde Pública Veterinária e Inocuidade dos Alimentos, Universidade de Ghent, Bélgica)

Hector Garcia (chefe de revisões sistemáticas de Microbiologia, Universidad Peruana Cayetano Heredia; chefe da Unidade de Cisticercose, Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru)

Mamoun Mohamed Ali Homeida (presidente, Universidade de Ciências Médicas e Tecnologia, Khartoum, Sudão)

Virak Khieu (Programa Nacional de Controle de Helmintos, Centro Nacional de Parasitologia, Entomologia e Controle da Malária, Ministério da Saúde, Camboja)

Theodore Nash (pesquisador sênior, Institutos Nacionais de Saúde, Institutos Nacionais de Alergia e Doenças Infecciosas, Laboratório de Doenças Parasitárias, Beltsville, Maryland, Estados Unidos da América)

Bernard Ngowi (epidemiologista e especialista em saúde pública, Instituto Nacional de Pesquisa Médica, Dar es Salaam, República Unida da Tanzânia)

Vedantam Rajshekhar (Professor de Neurocirurgia, Christian Medical College, Vellore, Índia)

Gagandeep Singh (Professor de Neurologia, Dayanand Medical College, Ludhiana, Índia; Professor Associado Honorário, Departamento de Epilepsia Clínica e Experimental, Institute of Neurology, Londres, Reino Unido)

Clinton White (Professor, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Doenças Infecciosas, Universidade do Texas, Galveston, Estados Unidos da América)

Xiao Nong Zhou (diretora, Instituto Nacional de Doenças Parasitárias, Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, Xangai, China)

Grupo de revisão externa

Paul T. Cantey (médico epidemiologista, Divisão de Doenças Parasitárias e Malária, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, Geórgia, Estados Unidos da América)

Pierre Dorny (Departamento de Ciências Biomédicas, Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica)

Agnes Fleury (médica neurologista e pesquisadora, Unidade Periférica do Instituto de Investigações Biomédicas, Instituto Nacional de Neurologia e Neurocirurgia, Cidade do México, México)

Marco Tulio Medina (Diretor, Centro Colaborador da OMS; Diretor Regional para a América Latina, Federação Mundial de Neurologia; Presidente, Federação Pan-Americana de Sociedades Neurológicas; Universidade Nacional Autônoma de Honduras)

Sylvia Ramiandrasoa (Combate à Cisticercose, Serviço de Controle de Epidemias e Doenças Negligenciadas, Ministério da Saúde Pública, Antananarivo, Madagascar)

Veronika Schmidt (pesquisadora pós-doutoranda, Departamento de Neurologia, Centro de Saúde Global, Universidade Técnica de Munique, Alemanha)

Oswaldo Takayanagui (Professor Titular de Neurologia, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil)

ANEXO 2

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nome	Filiação institucional atual	Declaração de interesses	Conflito de interesses e gestão
Professor Peter Chiodini	Hospital for Tropical Diseases, Londres; London School of Hygiene & Tropical Medicine	Nenhum declarado	
Professora Christina Coyle	Albert Einstein College of Medicine, Nova York, Estados Unidos da América	Nenhum declarado	
Professor Oscar Del Brutto	Universidad Espiritu Santo, Equador; Hospital-Clínica Kennedy, Guayaquil, Equador	Sim	O conflito não foi considerado suficientemente grave para afetar a atuação no GDD.
Professora Sarah Gabriel	Universidade de Ghent, Bélgica	Nenhum declarado	
Professor Hector Garcia	Universidad Peruana Cayetano Heredia; Instituto Nacional de Ciências Neurológicas, Lima, Peru	Nenhum declarado	
Professor Mamoun Mohamed Ali Homeida	Universidade de Ciências Médicas e Tecnologia, Khartoum, Sudão	Nenhum declarado	
Dr. Virak Khieu	Centro Nacional de Parasitologia, Entomologia e Controle da Malária, Ministério da Saúde, Camboja	Nenhum declarado	
Dr. Theodore Nash	Institutos Nacionais de Saúde, Beltsville, Maryland, Estados Unidos da América	Nenhum declarado	
Dr. Bernard Ngowi	Instituto Nacional de Pesquisa Médica, Dar es Salaam, República Unida da Tanzânia	Nenhum declarado	
Dr. Vedantam Rajshekhar	Christian Medical College, Vellore, Índia	Nenhum declarado	

Professor Gagandeep Singh	Dayanand Medical College, Ludhiana, Índia; Institute of Neurology, Londres, Reino Unido	Nenhum declarado	
Professor Clinton White	Departamento de Medicina Interna, Divisão de Doenças Infecciosas, Universidade do Texas, Galveston, Estados Unidos da América	Sim	O conflito não foi considerado suficientemente grave para afetar a atuação no GDD.
Professora Andrea Sylvia Winkler	Universidade Técnica de Munique Alemanha; Universidade de Oslo, Noruega	Sim	O conflito não foi considerado suficientemente grave para afetar a atuação no GDD.
Professor Xiao Nong Zhou	Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, Xangai, China	Nenhum declarado	

ANEXO 3

ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

As revisões sistemáticas foram realizadas por Annette Abraham e Javier Bustos, com o apoio de Hélène Carabin e supervisão de Hector Garcia e Andrea Sylvia Winkler, ao longo de três anos (2016-2019). Todos os membros da equipe de revisão sistemática têm conhecimento no tema de (neuro)cisticercose/teníase por *T. solium* e estudaram este parasito em vários projetos de grande escala em países endêmicos.

Cinco bancos de dados foram pesquisados: PubMed, EMBASE, Global Index Medicus, Global Health (CABI) e Web of Science (Tabela A3.1). Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada.

Quando havia poucos estudos disponíveis com aplicação de critérios rigorosos de inclusão e exclusão, estudos adicionais altamente relevantes para uma determinada questão, mesmo que não preenchessem os critérios de inclusão, foram incluídos a partir da busca completa.

Tabela A3.1. Termos de busca e resultados por banco de dados

Banco de dados e termos de busca	Nº de resultados
PubMed (http://www.pubmed.gov) ("Neurocysticercosis" [Mesh] OR Neurocysticercos* [TW]) OR ((brain[TW] OR cerebral [TW] OR "Central Nervous System"[TW] OR "Central Nervous"[TW] OR CNS[TW] OR neuro[TW] OR intramedullary[TW] OR extramedullary[TW] OR medullary[TW] OR ventricular[TW] OR subarachnoid*[TW] OR spinal[TW] OR intraparenchymal[TW] OR extraparenchymal[TW] OR parenchymal[TW] OR intraventricular[TW] OR subarachnoid[TW] OR calcified[TW] OR viable[TW] OR "single enhancing"[TW] OR active[TW] OR inactive[TW] OR headache*[TW] OR "intracranial hypertension" [TW] OR "neurological symptoms" [TW] OR epilepsy [TW] OR "seizures" [MH] OR seizure* [TW] OR "intracranial pressure"[TW]) AND (CYSTICERC* [TW] OR "CYSTICERCOSIS" [MH] OR "brain cysts" [TW] OR "brain cyst" [TW])) NOT ("Animals" [MH] NOT (HUMANS [MH] AND Animals [MH]))	4121
EMBASE (http://www.embase.com) "neurocysticercosis"/exp OR Neurocysticercos*:ti,ab,de OR ((brain:ti,ab,de OR cerebral:ti,ab,de OR "Central Nervous":ti,ab,de OR CNS:ti,ab,de OR neuro:ti,ab,de OR intramedullary:ti,ab,de OR extramedullary:ti,ab,de OR medullary:ti,ab,de OR ventricular:ti,ab,de OR subarachnoid*:ti,ab,de OR spinal:ti,ab,de OR intraparenchymal:ti,ab,de OR extraparenchymal:ti,ab,de OR parenchymal:ti,ab,de OR intraventricular:ti,ab,de OR subarachnoid:ti,ab,de OR calcified:ti,ab,de OR viable:ti,ab,de OR "single enhancing ":ti,ab,de OR active:ti,ab,de OR inactive:ti,ab,de OR headache*:ti,ab,de OR "intracranial hypertension ":ti,ab,de OR "neurological symptoms":ti,ab,de OR epilepsy:ti,ab,de OR "seizure"/exp OR seizure*:ti,ab,de OR "intracranial pressure ":ti,de,ab) AND (CYSTICERC*:ti,ab,de OR "cysticercosis"/exp OR "brain cysts":ti,ab,de OR "brain cyst":ti,ab,de)) AND embase/lim	7239

<p>Global Index Medicus http://www.globalhealthlibrary.net/ limitado às bases de dados regionais LILACS, AIM, WPRIM; IMSEAR, IMEMR</p> <p>(mh:(Neurocysticercosis)) OR Neurocysticercos* OR neurocisticercos* OR ((brain OR 1394 cerebral OR (Central Nervous) OR CNS OR neuro OR intramedullary OR extramedullary OR medullary OR ventricular OR subarachnoid* OR spinal OR intraparenchymal OR extraparenchymal OR parenchymal OR intraventricular OR subarachnoid OR calcified OR viable OR (single enhancing) OR active OR inactive OR headache* OR (intracranial hypertension) OR (neurological symptoms) OR epilepsy OR seizure* OR (intracranial pressure)) AND (CYSTICERC* OR "brain cysts" OR (brain cyst)))</p>	1394
<p>Global Health (CABI) https://www.cabdirect.org/</p> <p>Neurocysticercosis OR (((brain OR cerebral OR "Central Nervous System" OR "Central Nervous" OR CNS OR neuro OR intramedullary OR extramedullary OR medullary OR ventricular OR subarachnoid* OR spinal OR intraparenchymal OR extraparenchymal OR parenchymal OR intraventricular OR subarachnoid OR calcified OR viable OR "single enhancing" OR active OR inactive OR headache* OR "intracranial hypertension" OR "neurological symptoms" OR epilepsy OR seizure* OR "intracranial pressure") AND (CYSTICERC* OR "brain cysts" OR "brain cyst")))</p>	2322
<p>Web of Science (Emerging Sources Citation Index (ESCI) - 2015 até o presente) http://apps.webofknowledge.com/</p> <p>neurocysticercosis OR (((brain OR cerebral OR "Central Nervous System" OR "Central Nervous" OR CNS OR neuro OR intramedullary OR extramedullary OR medullary OR ventricular OR subarachnoid* OR spinal OR intraparenchymal OR extraparenchymal OR parenchymal OR intraventricular OR subarachnoid OR calcified OR viable OR "single enhancing" OR active OR inactive OR headache* OR "intracranial hypertension" OR "neurological symptoms" OR epilepsy OR seizure* OR "intracranial pressure") AND (CYSTICERC* OR "brain cysts" OR "brain cyst")))</p>	28

ANEXO 4

PERFIS DE EVIDÊNCIA

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÃO 1

1	Para pessoas com neurocisticercose, o uso da ressonância magnética (RM) como técnica de imagem de primeira linha confere mais exatidão ao diagnóstico do que a tomografia computadorizada (TC)?
População	Pessoas com neurocisticercose
Índice	TC
Comparador ou referência	RM
Desfecho	Exatidão do diagnóstico (frequência de detecção de casos, frequência de detecção de controles negativos)

Antecedentes

Define-se a neurocisticercose como a infecção do sistema nervoso central pelo estágio larval (metacestodos) da tênia zoonótica *T. solium*. A neurocisticercose continua sendo um grande desafio para a saúde pública devido à epilepsia secundária e outros sintomas neurológicos associados (1-3). As larvas de *T. solium* geralmente se estabelecem no parênquima cerebral como cistos viáveis, embora às vezes também se estabeleçam em outros lugares no cérebro ou na coluna vertebral, como os espaços extraparenquimatosos, subaracnóides ou ventriculares (4). Durante seu ciclo de vida natural ou após tratamento anti-helmíntico, estes cistos degeneram, ou desaparecendo ou deixando uma pequena lesão calcificada no parênquima.

A neurocisticercose é diagnosticada principalmente por neuroimagem, seja por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética. A sensibilidade da detecção de cistos por TC é suficiente para a neurocisticercose intraparenquimatosa, mas é menor para as formas ventriculares ou cisternas da doença. A RM é mais sensível que a TC para detecção de casos, pois permite melhor reconhecimento de parasitos viáveis, da degeneração parasitária, de pequenos cistos, de cistos racemosos dentro das fossas posteriores, nas cisternas espinhal e interpeduncular e cistos localizados no interior dos ventrículos, tronco encefálico, cerebelo e olhos. Porém, a maioria dos especialistas concorda que a TC é mais sensível para a detecção de calcificações (5).

O objetivo da revisão sistemática era avaliar as evidências atuais para selecionar a melhor modalidade diagnóstica de neuroimagem (TC e/ou RM) para pessoas com neurocisticercose.

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e em Desenvolvimento das diretrizes: busca e coleta de evidências (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
Tipos de estudos:	Experimental, observacional e série de casos (mais de três casos). Nesta revisão, a menor série de casos compreendia oito pacientes.
Tipos de participantes:	Indivíduos com neurocisticercose em TC e RM
Tipos de ferramentas de diagnóstico:	RM e TC
Tipos de medidas de desfecho:	Frequência de detecção de casos e de controles negativos. A frequência de detecção dos casos é calculada em relação ao número total de casos detectados por qualquer um dos métodos de imagem, como a melhor estimativa possível da sensibilidade do exame.
Critérios de exclusão:	Relatos de casos

Resumo dos achados

Foram identificados 17 estudos nos quais o desempenho da RM e/ou da TC para o diagnóstico de neurocisticercose foi avaliado sistematicamente (Tabela A4.1.1). A maioria dos estudos envolveu poucos pacientes e usou delineamento descritivo, retrospectivo ou de série de casos. Em 15 dos 17 estudos, a comparação dos achados com a TC e com a RM não foi mascarada ou realizada por avaliadores independentes. Além disso, o uso de contraste foi raramente utilizado, relatado ou analisado de forma sistemática. Outra limitação em potencial é a evolução das técnicas de neuroimagem. A disponibilidade cada vez maior de tomógrafos e sistemas de RM mais sofisticados e precisos nos últimos anos pode invalidar o agrupamento dos resultados desses estudos.

A RM e a TC foram comparadas para as apresentações mais comuns de neurocisticercose: parenquimatosa (cistos viáveis, granulomas e calcificações, resumidos nas Tabelas A4.1.2, A4.1.3 e A4.1.4, respectivamente), subaracnóidea, ventricular (Tabela A4.1.5) e raquimedular.

Tabela A4.1.1. Resumo dos estudos incluídos e principais achados relevantes para a questão 1

Ref.	Delineamento do estudo	Idade (faixa etária)	Nº de pacientes	Diagnóstico da neurocisticercose	TC	RM	Cega-mento da leitura	Achados comparáveis ^a (quando disponíveis)
6	Coorte prospectiva	1–16 anos	115	Neuroimagem e sintomas	115	75	NI	Cistos p. viáveis: TC=20; RM=20
7	Série de casos retrospectiva	2–80 anos	21 ^b	Neuroimagem e patologia	21	21	Sim	Cisto ventricular: TC=0; RM=1
8	Série de casos retrospectiva	14–71 anos	30	Neuroimagem, sintomas e exame de LCR e soro	30	30	NI	Cistos ventriculares: TC=3; RM=30

9	Série de casos retrospectiva	6 meses –16 anos	54	Neuroimagem	54	8	NI	Cistos p. viáveis: TC=6; RM=6 Calcificações p.: TC=2; RM=0
10	Transversal de base comunitária	≥ 60 anos	248	Neuroimagem	248	248	NI	Cistos p. viáveis: TC=2; RM=2 Calcificações p.: TC=28; RM=18
11	Coorte prospectiva	8–38 anos	77	Neuroimagem	77	9	NI	Cistos p. viáveis: TC=0; RM=2
12	Ensaio clínico	22–65 anos	36	Neuroimagem e imunoensaio	36	36	NI	Cistos ventriculares: TC=6; RM=8
13	Série de casos prospectiva	15–45 anos	11	Neuroimagem e patologia	11	11	Sim	Cistos ventriculares: TC=0; RM=11
14	Série de casos retrospectiva	6–65 anos	56	Neuroimagem	40	56	NI	Cistos ventriculares: TC=0; RM=11 Calcificações p.: TC=13; RM=5
15	Série de casos retrospectiva	4–66 anos	35	Neuroimagem	35	6	NI	Granulomas p.: TC=0; RM=3
16	Série de casos prospectiva	2–50 anos	672	Neuroimagem e imunoensaio em LCR e soro	67	67	NI	Granulomas p.: TC=67 ^c ; RM=12
17	Série de casos retrospectiva	NI	16	Neuroimagem (resolução de lesão espontânea ou após ALB) e patologia	16	16	NI	Granulomas p.: TC=15; RM=16
18	Série de casos prospectiva	NI	35	Neuroimagem	35	35	NI	Calcificações p.: TC=52; RM=52
19	Coorte prospectiva	6–72 anos	86	Critérios de Del Brutto (incluindo neuroimagem)	86	86	NI	Granulomas p.: TC=56; RM=91 ^d
20	Série de casos retrospectiva	17–63 anos	8	Neuroimagem, sintomas e imunoensaio em LCR e soro	8	8	NI	Cistos p. viáveis: TC=2; RM=3 Calcificações p.: TC=5; RM=1

21	Série de casos retrospectiva	7–69 anos	26	Neuroimagem e patologia e/ou imunoensaio no LCR	10	26	NI	Cistos ventriculares: TC=0; RM=6 Calcificações p.: TC=7; RM=3
22	Série de casos prospectiva	12–47 anos	50	Neuroimagem, sintomas e imunoensaio	50	50	NI	Calcificações p.: TC=12; RM=6

ALB: albendazol; LCR: líquido cefalorraquidiano; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; NI: não informado; P.: parenquimatoso(a)

^a Número de TCs e RMs realizadas nos mesmos participantes para comparação

^b Apenas três lesões foram neurocisticercose ventricular.

^c Granulomas indefinidos (não confirmados como neurocisticercose)

^d Após injeção de contraste, a TC detectou 86 granulomas e a RM detectou 101 granulomas.

Cistos parenquimatosos viáveis

Em uma série de casos de oito pacientes, Suss et al. (20) constataram que a TC identificou três cistos viáveis em dois pacientes, enquanto a RM detectou esses três cistos e duas lesões adicionais (um cisto adicional em um paciente com um cisto identificado pela TC e um cisto em um paciente sem cisto identificado na TC). Em um estudo retrospectivo de casos de seis pacientes, Del Brutto et al. (9) constataram que a RM e a CT tiveram desempenho semelhante na identificação de cistos intraparenquimatosos viáveis. Em um estudo de coorte prospectivo, Aguilar Rebolledo et al. (6) identificaram cistos viáveis com RM e TC em 20 de 75 crianças submetidas a ambos os exames, com concordância de 100% (K=1). Em um estudo retrospectivo de pacientes com epilepsia, Garg et al. (11) constataram que a RM identificou lesões císticas solitárias em dois dos nove pacientes cuja TC estava normal. Em um estudo prospectivo de base comunitária, Del Brutto et al. (10) constataram igual desempenho da RM e da TC (ou seja, dois casos de neurocisticercose foram identificados com ambos os métodos a partir de um pool de 248 tomografias e ressonâncias).

Tabela A4.1.2. Frequências de detecção de casos e controles negativos por RM e TC em pacientes com neurocisticercose vesicular parenquimatosa

Referência	Frequência de detecção (casos)		Frequência de detecção (negativos)	
	RM	TC	RM	TC
20	100% (3/3)	66,7% (2/3)	100% (5/5)	100% (5/5)
6	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (55/55)	100% (55/55)
9	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (2/2)	100% (2/2)
11	100% (2/2)	0% (0/2)	100% (7/7)	100% (7/7)
10	100% (2/2)	100% (2/2)	100% (246/246)	100% (246/246)

Os pacientes com neurocisticercose vesicular foram definidos como aqueles com RM e/ou TC positiva para lesões vesiculares parenquimatosas. Os pacientes sem cistos vesiculares foram definidos como aqueles com RM e TC negativas para lesões vesiculares parenquimatosas.

Granulomas parenquimatosos

Em um estudo transversal de 67 pacientes que apresentavam lesões em anel ou disco com realce de contraste à TC e epilepsia (16), a neurocisticercose foi diagnosticada por RM em apenas 12 pacientes. O diagnóstico foi baseado na presença de um cisto com nódulo mural no exame de neuroimagem e um imunoenensaio enzimático específico para cisticercose reagente (positivo para anticorpos cisticerciais no líquido cefalorraquidiano). Morgado et al. (15) apresentaram uma série de casos retrospectiva na qual foram encontradas lesões nodulares captantes na RM de dois pacientes cuja TC havia mostrado apenas edema. Rajshekhar et al. (17) relataram uma série de 16 casos com granuloma solitário na TC ou RM. A TC com contraste permitiu a identificação de cistos em 15 de 16 pacientes; entretanto, todas as lesões eram visíveis na TC quando seções mais finas eram examinadas. A RM sem contraste foi positiva em 15 dos 16 pacientes, e os granulomas restantes foram visíveis após o uso de contraste. Aguilar Rebolledo et al. (6) constataram 88% de concordância ($K=0,77$) em uma coorte de crianças, favorecendo a RM; porém, o artigo não apresentava nenhuma estatística, exceto o índice K. Em um estudo de 86 pacientes com cisticercose solitário e convulsões diagnosticados por RM magnética e TC contrastada, Souza et al. (19) constataram que a RM era mais sensível que a TC simples na detecção de lesões císticas ($P = 0,003$), mas não havia diferença estatisticamente significativa entre a TC com contraste e a RM. As lesões foram identificadas em apenas 56 pacientes pela TC sem contraste, ao passo que todos os casos foram identificados pela TC com contraste e pela RM.

Tabela A4.1.3. Frequências de detecção de casos e controles negativos por RM e TC em pacientes com neurocisticercose parenquimatosa granulomatosa

Referência	Frequência de detecção (casos)		Frequência de detecção (negativos)	
	RM	TC	RM	TC
16	100% (12/12)	ND ^a	100% (55/55)	ND ^a
15	100% (3/3)	0% (0/3)	–	–
17	93,8% (15/16) ^b	93,8% (15/16) ^c	–	–
19 ^d	95,09% (97/102)	54,9% (56/102)	–	–

Os pacientes com neurocisticercose granulomatosa foram definidos como aqueles com RM e/ou TC positiva para granuloma solitário no parênquima cerebral. Os pacientes sem neurocisticercose granulomatosa foram definidos como aqueles com RM e TC negativas para granuloma solitário no parênquima cerebral.

ND: dados não disponíveis.

^a Todos os 67 pacientes foram identificados por TC; não foram fornecidos mais detalhes.

^b RM sem contraste. Após o uso de contraste, todas as 16 lesões foram visíveis.

^c Após a TC com contraste e com uso de seções mais finas, todas as lesões se tornaram visíveis.

^d O denominador é o número de cistos diagnosticados por RM com contraste; sensibilidade da RM=100% (102/102), e sensibilidade da TC com contraste=84,3% (86/102).

Lesões parenquimatosas calcificadas

Em uma série de casos, Suss et al. (20) constataram que a TC demonstrou calcificação em cinco de oito pacientes, enquanto a RM mostrou calcificação em apenas um. Em um estudo descritivo prospectivo em crianças, Aguilar Rebolledo et al. (6) demonstraram que a TC foi melhor do que a RM para a visualização de lesões calcificadas, com 20% de concordância ($K=0,22$). Este estudo não foi incluído na Tabela A4.1.4 porque os números não puderam ser extrapolados a partir dos dados publicados. Em um estudo comparativo de 50 pacientes realizado por Zee et al. (25), a tomografia computadorizada demonstrou calcificação em 12 pacientes e a RM, em apenas seis.

Em uma série de casos retrospectiva envolvendo 56 pacientes com neurocisticercose confirmada radiologicamente, histopatologicamente ou necroscopicamente, Martinez et al. (14) constataram que as calcificações foram mais bem observadas na TC (13 casos positivos, 23%) do que na RM (8 casos positivos, 14%). Teitelbaum et al. (21), em uma série de 26 pacientes, constataram que a TC revelou calcificação em sete pacientes e a RM, em apenas três. Del Brutto et al. (9) constataram, em uma série de 54 pacientes, dos quais oito haviam sido submetidos tanto à RM quanto à TC, que foram identificadas calcificações na TC em dois pacientes cuja RM foi negativa. Em uma série de casos prospectiva, Roy et al. (18) constataram que a RM com sequência multi-ecos SWAN em fase apresenta boa correlação com a TC para detectar calcificações, e que a RM também poderia ser usada para caracterizar lesões de neurocisticercose calcificadas. Ambas as técnicas detectaram 52 lesões calcificadas em 35 pacientes. Em uma série de casos, Del Brutto et al. (10) constataram que, em 258 pacientes idosos que foram submetidos tanto à TC quanto à RM, a neurocisticercose calcificada foi diagnosticada em 28 com a TC e em 18 com a RM. As sequências mais úteis foram T2 e gradiente eco. Sequências ponderadas em susceptibilidade magnética não foram desenvolvidas nem utilizadas na maioria destes estudos.

Tabela A4.1.4. Frequências de detecção de casos e controles negativos por RM e TC em pacientes com neurocisticercose calcificada

Referência	Frequência de detecção (casos)		Frequência de detecção (negativos)	
	RM	TC	RM	TC
20	20% (1/5)	100% (5/5)	100% (3/3)	100% (3/3)
22	50% (6/12)	100% (12/12)	–	–
21	42,9% (3/7)	100% (7/7)	100% (3/3)	100% (3/3)
9	0% (0/2)	100% (2/2)	100% (6/6)	100% (6/6)
14	61,5% (5/13)	100% (13/13)	100% (43/43)	100% (43/43)
18 ^a	100% (52/52)	100% (52/52)	–	–
10	64,3% (18/28)	100% (28/28)	100% (220/220)	100% (220/220)

Os pacientes com neurocisticercose calcificada foram definidos como aqueles com RM ou TC positiva para calcificações parenquimatosas. Os pacientes sem neurocisticercose calcificada foram definidos como aqueles com RM e TC negativas para calcificações parenquimatosas.

^a Estes autores relataram o número de lesões e usaram o protocolo de RM multi-ecos SWAN (angiorressonância ponderada em susceptibilidade).

Neurocisticercose subaracnóidea

Não foram encontrados estudos que comparassem o achado quantitativo de neurocisticercose subaracnóidea por ressonância magnética e tomografia computadorizada. A maioria dos relatos de caso são descritivos, e favorecem a RM em detrimento da CT (6).

Neurocisticercose ventricular

Barloon et al. (7) apresentaram uma série de casos de 21 pacientes com lesões acometendo o quarto ventrículo. Em três pacientes submetidos tanto à RM quanto à TC, o diagnóstico de cisticercose foi confirmado por cirurgia e histopatologia; apenas um caso foi identificado como neurocisticercose na RM. Teitelbaum et al. (21), em uma série de casos, constataram que a RM identificou um cisto intraventricular em seis de sete casos de ventriculomegalia, enquanto a

TC não evidenciou lesões. Em um estudo retrospectivo, Martinez et al. (14) constataram que 11 casos de neurocisticercose intraventricular diagnosticados por RM não haviam sido detectados por TC. Govindappa et al. (13) descreveram uma série de 11 pacientes que apresentaram apenas hidrocefalia obstrutiva na TC. Nestes mesmos pacientes, a RM foi capaz de identificar neurocisticercose ventricular. Em um estudo retrospectivo, Citow et al. (8) constataram que a RM teve desempenho significativamente melhor do que a TC para neurocisticercose ventricular; de 30 casos diagnosticados pela RM, apenas três foram identificados por TC. Os autores concluíram que a TC não é ideal para o diagnóstico de neurocisticercose intraventricular, porque os cistos frequentemente têm densidade semelhante à do LCR e o formato não é patognomônico (8). Gongora-Rivera et al. (12) realizaram um ensaio clínico de pacientes com neurocisticercose subaracnóidea e ventricular. Dos 14 casos de neurocisticercose ventricular diagnosticados por RM, apenas dois foram identificados por TC. Os falsos positivos foram excluídos devido a diagnósticos alternativos na RM (aracnoidite crônica que causou isolamento do quarto ventrículo e uma neoplasia).

Tabela A4.1.5. Frequências de detecção de casos e controles negativos por RM e TC em pacientes com neurocisticercose ventricular

Referência	Frequência de detecção (casos)		Frequência de detecção (negativos)	
	RM	TC	RM	TC
7	33,3% (1/3)	0% (0/3)	–	–
21	85,7% (6/7)	0% (0/7)	–	–
14	100% (11/11)	0% (0/11)	–	–
13	100% (11/11)	0% (0/11)	–	–
8	100% (30/30)	10% (3/30)	–	–
12 ^a	100% (12/12)	100% (12/12)	100% (2/2)	0% (0/2)

Os pacientes com neurocisticercose ventricular foram definidos como aqueles com RM ou TC positiva para calcificações parenquimatosas.

Os pacientes sem neurocisticercose ventricular foram definidos como aqueles com RM negativa para cistos ventriculares ou confirmação histopatológica de diagnósticos alternativos.

^a Os casos foram diagnosticados por TC como altamente sugestivos de neurocisticercose.

Neurocisticercose raquimedular

Não foram encontrados estudos sobre neurocisticercose raquimedular diagnosticada por RM em comparação com TC. A maioria dos especialistas recomenda a RM para avaliação desta apresentação da neurocisticercose (6).

Tabela A4.1.6. Resumo dos achados sobre as frequências de detecção de casos e controles negativos por RM e TC para diferentes formas de neurocisticercose

Forma de neurocisticercose	RM	TC
Cistos parenquimatosos viáveis	+++	++
Granuloma parenquimatoso	+++	+
Lesões parenquimatosas calcificadas	+	+++
Ventricular	+++	+
Subaracnóidea	+++	+
Raquimedular	+++	+

O uso de contraste melhorou a detecção de casos tanto por TC quanto por RM.

+++ = boa, ++ = regular, + = ruim. Acordado pelo painel de especialistas, já que nenhum dos estudos incluiu esta comparação.

Avaliação da qualidade

Os critérios GRADE não podem ser aplicados a esta questão.

As avaliações de qualidade são apresentadas nas figuras A4.1.1 e A4.1.2. A avaliação com a ferramenta QUADAS-2 mostrou risco elevado de viés na seleção de pacientes, fluxo e tempo (quatro estudos) nos estudos. Não houve preocupação significativa com relação à aplicabilidade. Em geral, os estudos do teste índice (TC) não apresentaram riscos de viés mais elevados nem suscitaram preocupação quanto à aplicabilidade.

Figura A4.1.1. Risco de viés e preocupação quanto à aplicabilidade em estudos com TC como teste índice e RM como teste comparador ou referência. O padrão de referência pode ser tanto a TC como a RM (padrão ouro)

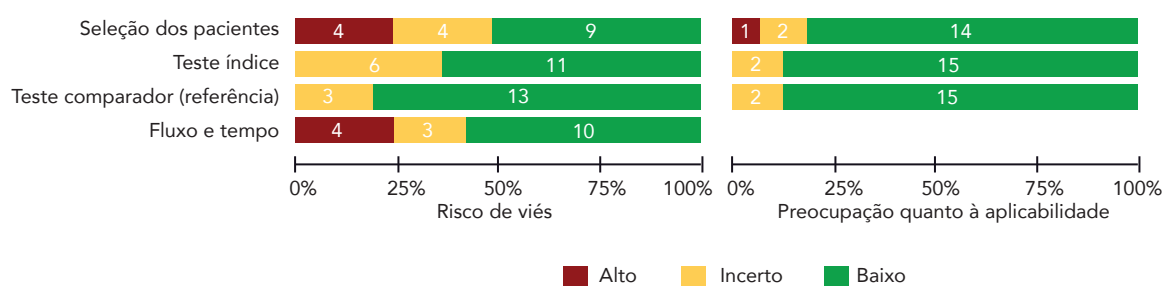
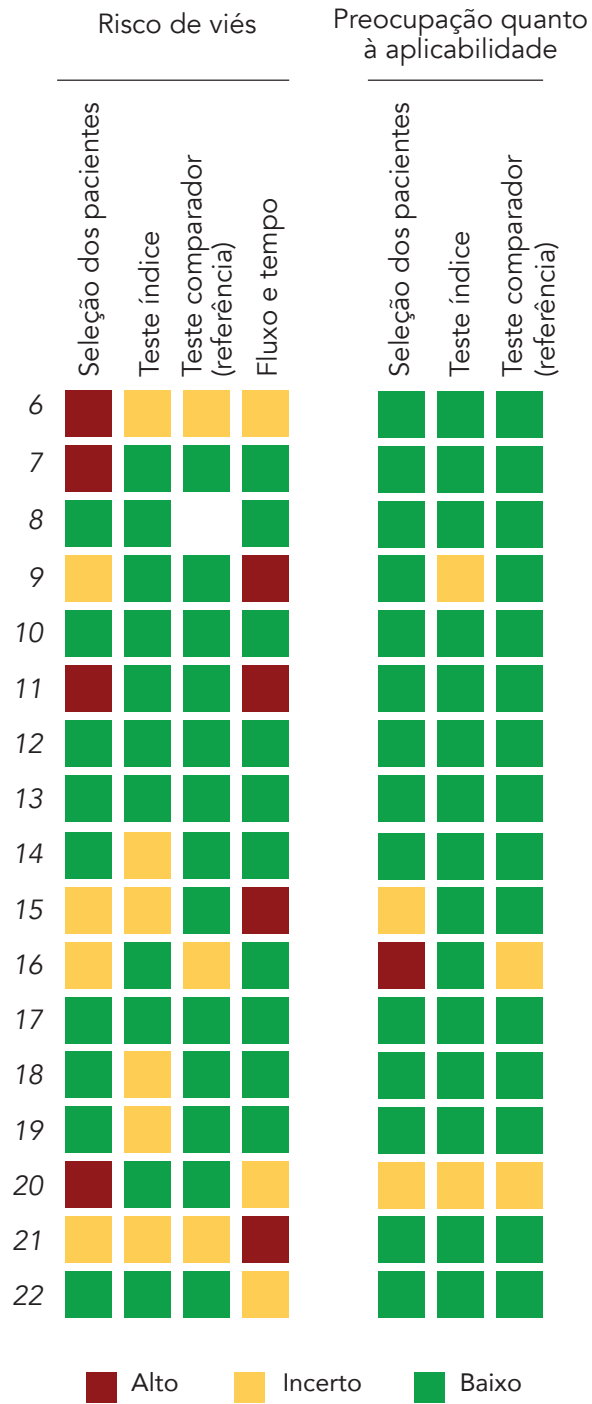


Figura A4.1.2. Risco de viés e preocupação quanto à aplicabilidade em estudos com TC como teste índice e RM como teste referência ou comparador.



Evidência para recomendações

1

Para pessoas com neurocisticercose, o uso da RM como técnica de imagem de primeira linha confere mais exatidão do que o uso de TC?

Fator	Explicação
Síntese narrativa do conjunto de evidências	<p>Seis estudos mostraram que a frequência de detecção de casos pela RM é boa e pela TC é regular para neurocisticercose parenquimatosa viável.</p> <p>Cinco estudos mostraram que a frequência de detecção de casos pela RM é boa e pela TC é ruim para granulomas parenquimatosos.</p> <p>Oito estudos mostraram que a frequência de detecção de casos pela RM é ruim e pela TC é boa para neurocisticercose parenquimatosa calcificada.</p> <p>Seis estudos mostraram que a frequência de detecção de casos pela RM é boa e pela TC é ruim para neurocisticercose ventricular.</p>
Resumo da qualidade das evidências	Foi realizada uma avaliação de qualidade. Os critérios GRADE não se aplicam.
Valores e preferências, incluindo qualquer variação e questões de direitos humanos	<p>A evidência clínica para o uso de RM ou TC para diagnóstico da neurocisticercose é forte.</p> <p>A RM é mais sensível do que a TC para detectar a maioria dos tipos de neurocisticercose e pode ser usada para detectar outras afecções neurológicas.</p> <p>A RM é menos sensível que a TC para detectar pequenas lesões calcificadas.</p>
Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade	<p>A RM é mais cara e menos acessível que a TC.</p> <p>A RM e a TC exigem médicos treinados em interpretação.</p> <p>A RM e a TC exigem manutenção, que é cara e muitas vezes indisponível, e ambas exigem uma fonte de energia elétrica estável.</p>

RECOMENDAÇÕES FINAIS

A RM é a modalidade de escolha para diagnóstico de neurocisticercose, particularmente quando se suspeita de cisto parenquimatoso viável, granuloma parenquimatoso ou neurocisticercose do cerebelo, tronco cerebral ou espaços ventriculares, subaracnóideo e raquimedulares. Os benefícios superam o risco de malefício, considerando o potencial manejo inadequado do paciente e a morbimortalidade se uma neurocisticercose subaracnóidea ou intraventricular não for diagnosticada apropriadamente por neuroimagem.

A TC é a modalidade de escolha para detectar pequenas lesões calcificadas.

OBSERVAÇÕES: A TC deve ser usada como alternativa quando a RM não estiver disponível ou estiver contraindicada.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS E REGIONAIS

O benefício do teste deve superar o risco de malefício, incluindo o risco de exposição à radiação inerente à TC e o risco de reações alérgicas ou de insuficiência renal por uso de meio de contraste.

Acesso à neuroimagem em PRBM.

LACUNA(S) DE PESQUISA

Quão acessíveis são as instalações de neuroimagem para o diagnóstico de neurocisticercose em PRBM?

Como aumentar o acesso a instalações de neuroimagem para diagnóstico de neurocisticercose e outras doenças neurológicas?

FORÇA DA(S) RECOMENDAÇÃO(ÕES)

Forte, devido ao potencial manejo inadequado do paciente e morbimortalidade se uma neurocisticercose subaracnóidea ou intraventricular não for diagnosticada e porque a epilepsia provocada pela neurocisticercose é tratável se identificada.

OBSERVAÇÕES ADICIONAIS:

O uso de agentes de contraste melhora a exatidão diagnóstica tanto da ressonância magnética quanto da tomografia computadorizada, mas não é necessário para detectar calcificações. Além disso, o contraste acrescenta despesas e acarreta riscos de toxicidade adicional.

O tipo de TC e RM, assim como a habilidade do radiologista, podem influenciar o desempenho. Muitos dos estudos revisados datam dos anos 80 e 90, e o desempenho das máquinas evoluiu desde então.

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÕES 2 E 3

2

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB, PZQ) e tratamento sintomático (anti-inflamatórios e FAE)
Comparador	Tratamento sintomático apenas (anti-inflamatórios e/ou FAE)
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

3

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com anti-helmínticos ou somente com FAE?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis
Intervenção	Terapia anti-inflamatória e somente tratamento anti-helmíntico ou somente FAE
Comparador	Somente tratamento anti-helmíntico ou somente FAE
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

Antecedentes

A *T. solium* tem um ciclo de vida complexo, com dois hospedeiros. Os humanos são o único hospedeiro definitivo e abrigam a tênia adulta, enquanto os porcos atuam como hospedeiro intermediário e abrigam as larvas (conhecidas como cisticercos). Os seres humanos também podem ser infectados pela ingestão acidental de ovos de *T. solium* mediante infecção fecal-oral. Os embriões contidos nos ovos atravessam a mucosa intestinal, são transportados pelo sistema circulatório e são distribuídos por todo o corpo. Uma vez que alcançam um pequeno vaso terminal, os embriões aumentam de tamanho e se tornam cistos para formar as vesículas larvares ou cisticercos, atingindo seu tamanho definitivo dentro de 2 a 3 meses. Os sintomas geralmente resultam de parasitos localizados no sistema nervoso (27).

A neurocisticercose é pleomórfica, devido a diferenças individuais no número, topografia e estágio evolutivo das lesões e na gravidade da resposta imune do hospedeiro aos parasitos. Os sintomas normalmente se desenvolvem anos após a infecção inicial. Os sintomas podem ser devidos a uma resposta inflamatória a pelo menos um dos parasitos cerebrais, ou à hidrocefalia causada por obstrução mecânica dos ventrículos ou obstrução do fluxo de LCR para fora de cistos subaracnóides. Uma grande proporção de pacientes sintomáticos com cistos no parênquima cerebral (neurocisticercose intraparenquimatosa) sofrem crises convulsivas como o primeiro sintoma e têm um bom prognóstico (28, 29). Após um período de tempo indeterminado, os cistos se inflamam e a degeneração tem início. Inicialmente, há evidência de inflamação, com realce da parede do cisto ou edema circundante. Posteriormente, o fluido vesicular torna-se opaco e denso, e as bordas do cisto tornam-se irregulares e encolhem. Os parasitos em processo de degeneração ficam rodeados por uma espessa cápsula de colágeno. No parênquima cerebral, observa-se gliose astrocítica associada à proliferação microglial, edema difuso, alterações degenerativas neuronais e infiltração perivascular de linfócitos ("manguito perivascular"). Radiologicamente, as lesões nesta fase aparecem como lesões nodulares ou em anel solitárias, que são mais claramente visíveis após a administração do meio de contraste. Com o passar do tempo, em algumas lesões, a calcificação tem início – geralmente na porção cefálica do parasito – e progride até a parede vesicular (30).

Quando agentes anti-helmínticos específicos (inicialmente PZQ e posteriormente ALB) se tornaram disponíveis, alguns autores formularam a hipótese de que não havia necessidade de apressar a inflamação natural que acompanha a morte do parasito causada por esses agentes (31-33). Isso levou a um debate na literatura sobre se o tratamento anti-helmíntico ou a involução natural do cisto resulta em menos fibrose e, portanto, um melhor prognóstico em termos da evolução da epilepsia. Atualmente, há um consenso de que o uso de medicamentos anti-helmínticos é benéfico até certo ponto em casos com parasitos viáveis, apesar de sua eficácia antiparasitária ser inconsistente. Nos dias iniciais do tratamento, os sintomas neurológicos frequentemente

umentam devido à inflamação exacerbada ao redor das larvas moribundas. Os sintomas geralmente se limitam a crises convulsivas. Outros sintomas, tais como cefaleia, sinais neurológicos focais, tonturas e vômitos, são frequentemente relatados nos dias que se sucedem ao tratamento anti-helmíntico; porém, há poucos relatos de sintomas além das convulsões.

Esta revisão sistemática foi realizada para avaliar a literatura sobre os benefícios e malefícios do uso de anti-helmínticos (ALB ou PZQ) em indivíduos com neurocisticercose parenquimatosa viável que estão tomando FAE em comparação com aqueles que não estão usando tais fármacos com relação à redução da frequência dos sintomas (convulsões) após o tratamento (questão 2). O grupo também avaliou o uso de medicamentos anti-inflamatórios e FAE com ou sem tratamento anti-helmíntico, em comparação com FAE com ou sem tratamento anti-helmíntico (questão 3). Os desfechos avaliados foram: melhor desfecho clínico, resolução mais rápida dos sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões.

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e na estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
Tipos de estudos:	Estudos experimentais e observacionais (questões 2 e 3)
Tipos de participantes:	Indivíduos sintomáticos com pelo menos um cisto de <i>T. solium</i> viável intraparenquimatosa bem definido (questões 2 e 3)
Tipos de intervenção:	<p>O grupo de intervenção recebeu ALB ou PZQ em combinação com FAE e anti-inflamatórios. Os controles podem ter recebido FAE como monoterapia ou em associação com medicamentos anti-inflamatórios, mas nenhum tratamento anti-helmíntico (questão 2).</p> <p>O grupo de intervenção pode ter recebido terapia anti-inflamatória em associação com FAE, com ou sem medicamentos anti-helmínticos. Os controles receberam FAE com ou sem anti-helmínticos, mas nenhum tratamento anti-inflamatório (questão 3).</p>
Tipos de medidas de desfecho:	Pelo menos uma das seguintes: (i) resolução do cisto; (ii) incidência de convulsões; e (iii) resolução de sintomas/sinais neurológicos.
Critérios de exclusão:	<p>Foram excluídas séries de casos e relatos de casos (questões 2 e 3).</p> <p>Pacientes com neurocisticercose com lesões que não cisticercose intraparenquimatosa – por exemplo: cisticercose subaracnóidea, ventricular, ocular ou raquimedular – foram excluídos (pacientes com calcificação concomitante ou lesões captantes serão considerados) (questão 2).</p> <p>Foram excluídos os pacientes com neurocisticercose que não tivessem lesões neurocisticercóticas viáveis (questão 3).</p>

Resumo dos achados

Questão 2

Um total de oito ECR foram identificados para responder à questão 2. As principais características são descritas abaixo e resumidas na Tabela A4.2.1. De acordo com a avaliação da qualidade (seção A4.2.5, figuras A4.2.1 e A4.2.2), apenas quatro estudos seriam adequados para apresentação detalhada (34-37). Destes, o de Alarcon et al. (34) foi excluído porque os autores não utilizaram corticoides durante o tratamento anti-helmíntico, o que não está de acordo com os padrões atuais de cuidados. O de Das et al. (36) também foi excluído, devido a inconsistências nos desfechos (crises convulsivas e resolução de cistos) e eventos adversos. O estudo de Romo et al. (33) foi incluído, porém, por ser uma reanálise do estudo de Carpio et al. (35).

Tabela A4.2.1 Resumo dos estudos incluídos e principais achados referentes à questão 2

Estudo	Delineamento do estudo	Número total de pacientes (M, F)	Idade média (anos)	Número médio de cistos (mín-max)	Acompanhamento de EC e CC	Intervenção (droga cisticida)	Intervenção (corticoides)	Pacientes sem lesão ativa, n/n (%) ^a	Pacientes livres de convulsões, n/n(%)	Qualidade do estudo ^b
38	ECR não cego	23; M: 11, F: 7	31	1,6 (1-3)	EC: TC após 3 meses CC: NA	Grupo A: 3 dias de ALB, 15 mg/kg por dia	Sem corticoides	5/9 (56)	NA	Ruim
						Grupo B: 4 semanas de ALB, 15 mg/kg por dia	Sem corticoides	6/9 (67)	NA	NA
						Grupo C: Nenhuma terapia	Sem corticoides	0/5 (0)	NA	
34	ECR não cego	89; M: 36, F: 47	33,4	1,8 (1-6)	EC: TC após 3 e 12 meses CC: 31,4 meses	Grupo A: 3 dias de ALB, 15 mg/kg por dia	Sem corticoides	13/27 (48)	8/18	Regular
						Grupo B: 1 semana de ALB, 15 mg/kg por dia	Sem corticoides	15/27 (56)	10/20	Regular
						Grupo C: Nenhuma terapia	Sem corticoides	2/29 (7)	9/20	
39	ECR não cego	175; M: 73, F: 65	40	5,1 (1-NI)	EC: TC após 3-6 meses e 9-12 meses CC: 24 meses	Grupo A: 1 semana de ALB, 15 mg/kg por dia	2 semanas de PRED, 1 mg/kg por dia	16/57 (28)	33/52 (63)	Ruim
						Grupo B: 2 semanas de PZO, 50 mg/kg por dia	2 semanas de PRED, 1 mg/kg por dia	17/54 (31)	26/45 (58)	Ruim
						Grupo C: Nenhuma terapia	2 semanas de PRED, 1 mg/kg por dia	5/27 (19)	12/21 (57)	

35	ECR duplo-cego	178; M: 97, F: 77	40,5	Parenquimatosos: NI Extraparenquimatosos	EC: TC ou RM após 1, 6 e 12 meses CC: 24 meses	Grupo A: 8 dias de ALB 15 mg/kg por dia (máximo, 800 mg/dia) Grupo B: Placebo, 8 dias	PRED por 1 semana, 8 dias e 8 dias a 1,5, 1 e 0,5 mg/kg por dia PRED por 1 semana, 8 dias e 8 dias a 1,5, 1 e 0,5 mg/kg por dia	20/39 (51) 8/27 (30)	25/52 (48) 24/55 (44)	Regular Regular
36	ECR duplo-cego	300; M: 178, F: 122	29	NI ± 3,7 (2–7)	EC: TC após 3 meses e a cada 6 meses até a resolução por 5 anos CC: 5 anos	Grupo A: 2 semanas de ALB a 15 mg/kg por dia Grupo B: 2 semanas de placebo	2 semanas de DXM a 6 mg/dia Sem corticoides	10/148 (7) 12/150 (8)	NC NC	Regular Regular
37	ECR duplo-cego	120; M: 61, F: 59	33	NI 5 (1–20)	EC: RM após 6 meses e TC após 12 e 24 meses CC: 30 meses	Grupo A: 10 dias de ALB a 800 mg/dia Grupo B: placebo	10 dias de DXM a 6 mg/dia Sem corticoides	21/55 (38) 8/54 (15)	32/57 (56) 30/59 (51)	Bom Bom
40	ECR duplo-cego	29; M: 22, F: 7	25	5,1 (NI)	EC: TC após 1 e 3 meses CC: NA	Grupo A: 1 semana de ALB a 15 mg/kg por dia Grupo B: 1 semana de placebo	Sem corticoides Sem corticoides	14/16 (87) 10/13 (77)	NA NA	Ruim NA
41	ECR não cego	25; M: 17, F: 8	39,5	5,3 (1–12)	EC: TC após 3 meses CC: NA	Grupo A: 4 semanas de ALB a 15 mg/kg por dia Grupo B: 2 semanas de PZQ a 50 mg/kg por dia Grupo C: Nenhuma terapia	Sem corticoides Sem corticoides Corticoides	6/10 (60) 7/10 (70) 0/5 (0)	NA NA NA	Ruim NA NA

ALB: albendazol; EC: evolução do cisto; TC: tomografia computadorizada; NA: não aplicável; NI: não informado; NC: não comparável; PRED: prednisolona; ECR: ensaio controlado randomizado; PZQ: praziquantel; CC: crises convulsivas

^a Proporção de pacientes sem cistos viáveis à neuroimagem 3-6 meses após a intervenção; inclui pacientes com cistos parenquimatosos e extraparenquimatosos na linha de base.

^b A qualidade do estudo foi avaliada de acordo com os dois desfechos principais: efeito cisticida e efeito sobre as crises convulsivas.

Este desfecho foi analisado separadamente por Garcia et al. (37) e Carpio et al. 2008 (35); porém, os resultados não são comparáveis porque a duração da terapia com ALB foi diferente (10 x 8 dias) e o corticoide utilizado foi diferente: DXM mais anti-helmínticos no grupo de intervenção de Garcia et al. e prednisolona (PRED) tanto para o grupo intervenção quanto para o grupo controle de Carpio et al. Por isso, o estudo de Carpio et al. (35) é o único em que foi possível distinguir o efeito da droga anti-helmíntica.

Controle de crises convulsivas

Outras diferenças entre os estudos incluem a apresentação pleomórfica dos cistos parenquimatosos viáveis, com diferenças na média e intervalo (mínimo-máximo) do número, localização, tamanho e edema perilesional, bem como a calcificação potencial como resultado do tratamento anti-helmíntico. Além disso, as convulsões após o tratamento anti-helmíntico foram avaliadas de maneira diferente em aspectos como a duração do seguimento, a classificação da epilepsia e a análise e apresentação dos resultados. Portanto, os resultados de cada estudo serão apresentados separadamente.

Dos 178 participantes aleatorizados incluídos por Carpio et al. (35), apenas 107 relataram crises convulsivas de novo no momento da inclusão no estudo. Alguns participantes já tinham histórico de convulsões e cistos parenquimatosos viáveis ou degenerados, enquanto outros também tinham neurocisticercose extraparenquimatosa; portanto, foi difícil interpretar se o tratamento anti-helmíntico reduziu a frequência das convulsões. Após 1 ano, Carpio et al. (35) relataram que a proporção de pacientes livres de convulsões não foi significativamente diferente entre os grupos ALB (62%) e controle (52%). Não foi constatada diferença entre pacientes com cistos intraparenquimatosos (lesões viáveis e degenerescentes) e aqueles com cistos extraparenquimatosos (com ou sem cistos parenquimatosos). Uma análise secundária desta coorte de pacientes foi publicada por Romo et al. (33), que apresentaram os resultados após 2 anos de acompanhamento.

Redução do número de crises convulsivas: O uso de ALB resultou em uma redução estatisticamente significativa nas crises generalizadas entre 1 e 12 meses (risco relativo não ajustado [RR], 0,19; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,04–0,91; ALB, n=55; placebo, n=59) e entre 1 e 24 meses (RR não ajustado, 0,06; IC 95%, 0,01–0,57; ALB, n=35; placebo, n=37) em pacientes com neurocisticercose e quadro basal de convulsões. A redução também foi significativa quando a análise foi restrita a pacientes com lesões ativas somente durante os meses 1 a 12 (RR, 0,07; IC 95%, 0,01–0,78; ALB, n=36; placebo, n=28). O ALB não teve efeito estatisticamente significativo na redução do número de crises convulsivas focais ou generalizadas, independentemente do momento da análise.

Pessoas livres de epilepsia: Não houve diferença significativa no número de pessoas livres de epilepsia entre o grupo ALB (25/52, 48%) e o grupo placebo (24/55, 44%) durante os 2 anos de acompanhamento.

No estudo de Garcia et al. (37), todos os pacientes tinham epilepsia, com < 10 anos de convulsões no momento da inclusão.

Redução do número de crises convulsivas: Durante o acompanhamento (2-30 meses após o tratamento com anti-helmíntico e corticoide), foi relatada uma redução de 46% no número de convulsões em relação ao do grupo placebo (IC 95%, 74% a 83%); porém, a diferença não foi estatisticamente significativa. Quando os resultados foram analisados por tipo de crise convulsiva, a redução do número de crises convulsivas parciais (41%; IC 95%, -124% a 84%) não foi significativa; porém, a redução do número de crises generalizadas foi significativa (67%; IC 95%, 20% a 86%). Os autores concluíram que a diferença no número de convulsões parciais se devia ao pequeno número de pacientes com muitas convulsões. Assim, as proporções de pacientes com convulsões parciais durante o acompanhamento foram semelhantes nos dois grupos (19/57 com ALB e 16/59 com placebo). Os pacientes do grupo placebo tinham mais probabilidade de apresentar convulsões generalizadas (22/59) do que os do grupo ALB (13/57) (RR, 1,63; IC 95%, 0,91 a 2,92).

Pessoas livres de epilepsia: Não houve diferença no número de pessoas livres de epilepsia entre o grupo ALB (32/57, 56%) e o grupo placebo (30/59, 51%) durante o acompanhamento.

Efeito cisticida: A maneira como os desfechos radiológicos foram relatados variou. Garcia et al. (37) utilizaram a RM para medir os desfechos, enquanto Carpio et al. (35) não distinguiram claramente os resultados da TC e da RM. O intervalo entre o tratamento e as imagens diferiu nos dois estudos, impedindo a comparação dos resultados. Apesar destas diferenças, ambos os estudos mostraram que o tratamento anti-helmíntico teve um efeito cisticida maior do que nenhum tratamento ou placebo.

No estudo de Carpio et al. (35), 178 participantes com neurocisticercose foram randomizados para receber ALB mais corticoides ou placebo mais corticoides. Destes, apenas 84 participantes (47%) tinham um cisto parenquimatoso ativo na linha de base (45 no grupo ALB e 39 no grupo placebo). Exames de neuroimagem (TC ou RM) foram realizados 1, 3 e 12 meses após o tratamento.

Redução do número de cistos: Sem dados.

Número de pacientes com neurocisticercose parenquimatosa sem cistos viáveis: A proporção de pacientes em que os cistos desapareceram após o tratamento anti-helmíntico foi significativamente mais elevada no grupo ALB do que no grupo placebo nos meses 1 (40,9% [18/44] x 10,8% [4/37] $P = 0,002$), 6 (48,7% [19/9] x 22,9% [8/27] $P = 0,021$) e 12 (48,8% [20/41] x 19,4% [7/36] $P = 0,007$).

Garcia et al. (37) inicialmente incluíram 120 participantes, com RM de controle aos 6 meses, realizada em 109 pacientes (55 no grupo ALB e 54 no grupo placebo).

Redução do número de cistos: As análises foram realizadas separadamente para pessoas com cistos não inflamados e cistos com sinais iniciais de inflamação. O ALB teve maior eficácia cisticida em pessoas com cistos não inflamados, com 41% (79/192) dos cistos persistindo inalterados em comparação com 87% (243/279) no grupo placebo ($P < 0,001$; RR para persistência de cistos com placebo, 2,12; IC 95%, 1,59 a 2,81). Uma tendência semelhante foi encontrada para os cistos que mostraram sinais iniciais de inflamação: a proporção de cistos persistentes após o tratamento também foi menor no grupo ALB (21%, 10/48) do que no grupo placebo (49%, 29/59) ($P = 0,013$).

Número de pacientes livres de cistos viáveis: Seis meses após o tratamento anti-helmíntico, nenhuma lesão ativa foi encontrada em 38% (21/55) dos pacientes do grupo ALB e em 14,8% (8/54) dos pacientes do grupo placebo ($P = 0,007$).

Eventos adversos

Carpio et al. (35) resumiram possíveis eventos adversos como mostra a Tabela A.4.2.2.

Tabela A4.2.2. Números de pacientes com possíveis eventos adversos resultantes do tratamento

Sintoma	Nº (% respostas válidas) com sintoma		
	ALB	Placebo	p
Durante 8 dias de tratamento			
Convulsões	2 (2,4)	3 (3,5)	1,00 ^a
Cefaleia	59 (70,2)	53 (61,6)	0,236
Problemas estomacais (náusea, dor ou vômito)	38 (45,2)	40 (46,5)	0,868
Hipertensão intracraniana	0	3 (0,5)	0,246 ^a

Tabela A4.2.2. Continuação

Sintoma	N° (% respostas válidas) com sintoma		
	ALB	Placebo	p
Durante o primeiro mês após o tratamento			
Convulsões	8 (9,8)	10 (12,0)	0,637
Cefaleia	50 (61,0)	51 (61,4)	0,951
Problemas estomacais (náusea, dor ou vômito)	9 (11,0)	13 (15,7)	0,376
Hipertensão intracraniana	0	0	

^a Teste exato de Fisher.

Os problemas mais comumente relatados foram dores de cabeça, convulsões e problemas de estômago. Das sete pessoas que morreram durante o período do estudo (duas no grupo tratamento e cinco no grupo placebo), a maioria tinha neurocisticercose extraparenquimatosa.

Garcia et al. (37) observaram as mesmas proporções de efeitos colaterais durante o tratamento em ambos os grupos de estudo; porém, a dor abdominal foi relatada com maior frequência no grupo de tratamento (Tabela A4.2.3).

Tabela A4.2.3. Efeitos colaterais nos grupos que receberam albendazol e placebo no estudo de Garcia et al. (37)

Efeito adverso	N° de pacientes		P
	Albendazole (n=7)	Placebo (n=59)	
Neurológicos			
Convulsões parciais	8	5	0,51
Convulsões com generalização	2	1	0,62
Cefaleia	32	31	0,84
Parestesia	1	3	0,62
Paresia	1	0	0,49
Tontura	9	4	0,21
Não neurológicos			
Dores abdominais	8	0	0,006
Diarreia	2	0	0,24
Erupção cutânea	0	1 ^a	1,00
Outro motivo	2	1	0,62

^a Resolução imediata da erupção após a suspensão da fenitoína.

Questão 3

A busca não identificou nenhum ECR que comparasse o tratamento anti-inflamatório (como monoterapia) com anti-helmínticos e/ou FAE para neurocisticercose com lesões parenquimatosas viáveis. Corticoides foram utilizados no grupo de comparação em quatro ECR, mas em conjunto com FAE.

Cuello-Garcia et al. (42) relataram os resultados de uma metanálise de 13 ECR de uso de corticoides na neurocisticercose; porém, apenas quatro estudos (os mesmos estudos encontrados em nossa busca) envolveram cistos parenquimatosos viáveis (35-37, 39). Os outros nove estudos foram ECR de pacientes com uma LUC. Garcia et al. (43) também relatou os resultados de uma avaliação do papel dos corticoides no tratamento de cistos viáveis intraparenquimatosos. As principais conclusões dos trabalhos adicionais selecionados estão resumidas na Tabela A4.2.4.

Tabela A4.2.4. Principais conclusões de trabalhos adicionais selecionados para a questão 3

Referência	Nº de pacientes (total e por sexo)	Intervenção		
		Droga cisticida	Corticoides	FAE
39	175; M: 73, F: 65	Grupo A: 1 semana de ALB a 15 mg/kg por dia	2 semanas de PRED a 1 mg/kg por dia	Carbamazepina ou fenitoína, quando necessário
		Grupo B: 2 semanas de PZQ a 50 mg/kg por dia	2 semanas de PRED a 1 mg/kg por dia	Carbamazepina ou fenitoína, quando necessário
		Grupo C: Nenhuma terapia	2 semanas de PRED a 1 mg/kg por dia	Carbamazepina ou fenitoína, quando necessário
35	178; M: 97, F: 77	Grupo A: 8 dias de ALB a 15 mg/kg por dia (máximo, 800 mg/dia)	1 semana, 8 dias e 8 dias de PRED a 1,5, 1 e 0,5 mg/kg por dia	Carbamazepina ou fenitoína, quando necessário
		Grupo B: Placebo	1 semana, 8 dias e 8 dias de PRED a 1,5, 1 e 0,5 mg/kg por dia	Carbamazepina ou fenitoína, quando necessário
36	300; M: 178, F: 122	Grupo A: 2 semanas de ALB a 15 mg/kg por dia	2 semanas de DXM a 6 mg/dia	Fenitoína n=80 Carbamazepina n=60 Valproato n=10
		Grupo B: Placebo	Sem corticoides	Fenitoína n=76 Carbamazepina n=68 Valproato n=6
37	120; M: 61, F: 59	Grupo A: 10 dias de ALB a 800 mg por dia	10 dias de DXM a 6 mg/dia	FAE
		Grupo B: Placebo	Placebo	FAE

43	64; M: 21, F: 43	Ambos os grupos: 14 dias de ALB a 800 mg/dia	Grupo A: DXM a 6 mg/ dia por 10 dias	FAE
			Grupo B: DXM a 8 mg/ dia por 28 dias, depois doses decrescentes a cada 2 dias (6, 4, 3, 2, 1 mg), depois 0,5 mg por 4 dias	FAE

O tratamento com corticoides não foi comparado apenas com drogas cisticidas ou apenas com FAE em nenhum dos estudos incluídos. O efeito dos corticoides na redução das crises convulsivas não pôde ser avaliado. Nos estudos de Das et al. (36) e Garcia et al. (43), nos quais o tratamento anti-helmíntico e corticoides foram comparados com placebo, o efeito dos corticoides não pode ser distinguido do efeito da terapia anti-helmíntica. Além disso, o estudo de Das et al. (36) apresentou sérias inconsistências nos dados, inclusive nos valores P, intervalos de confiança e denominadores. Carpio et al. (35, 39) compararam a associação de corticoides e anti-helmínticos com corticoides apenas, de modo que o efeito observado poderia ser atribuído à droga anti-helmíntica (resumido na questão 2). Em todos os quatro estudos, todos os participantes fizeram uso de um FAE de primeira linha (como carbamazepina ou fenitoína).

Garcia et al. (43) avaliaram o papel dos corticoides no tratamento dos cistos viáveis intraparenquimatosos, em duas doses e durações de tratamento com corticoides em combinação com tratamento anti-helmíntico. Neste ECR aberto de pacientes com neurocisticercose viável (com menos de 20 cistos), todos em uso de ALB, o esquema convencional de DXM a 6 mg/dia por 10 dias (n=32) foi comparado com um esquema intensificado de DXM a 8 mg/dia por 28 dias (n=32). Cada tratamento foi seguido por um período de 2 semanas de desmame.

Os desfechos do estudo incluíram o número de dias com convulsões e o número de pacientes com convulsões, ambos medidos entre 11 e 42 dias após o término do tratamento. Em análises adicionais, os desfechos nos dias 1-10, 11-21, 22-32, 33-42, 43-60 e 61-180 foram comparados. Na análise principal (dias 11-42), foram observadas menos crises convulsivas com o esquema intensificado, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (12 contra 49 dias-paciente com crise convulsiva, $P = 0,114$). O número de pacientes com convulsões neste período também não foi significativamente diferente; porém, durante os primeiros 10 dias, quando os pacientes foram tratados com ALB, houve significativamente menos dias-paciente de convulsões e indivíduos com convulsões no grupo que recebeu corticoterapia intensificada do que naquele que recebeu doses convencionais (dias 1-10 após o tratamento anti-helmíntico): 4 x 17 dias-paciente com convulsões ($P = 0,004$) e 1 x 10 pacientes com convulsões ($P = 0,003$) e após a cessação da DXM (dias 11-21 após o tratamento anti-helmíntico: 6 x 27 dias-paciente com convulsões ($P = 0,014$); e 4 x 12 pacientes com convulsões ($P = 0,021$), mas não depois do 21º dia. Tanto no esquema convencional quanto no esquema intensificado, as diferenças na eficácia anti-helmíntica e na ocorrência de eventos adversos relevantes não foram significativas. Assim, em pacientes com neurocisticercose intraparenquimatosa viável, doses mais altas de DXM (8 mg x 6 mg) e tratamento mais longo (28 dias com 2 semanas de desmame x 10 dias) podem reduzir a taxa de incidência de convulsões e a incidência cumulativa de convulsões durante os primeiros 21 dias após o tratamento anti-helmíntico. Porém, a eficácia do esquema de corticoterapia intensificado diminuiu com o tempo após o tratamento.

Outra consideração importante é o uso de corticoides como monoterapia na cisticercose cerebral maciça. O tratamento anti-helmíntico pode incorrer em riscos importantes (por exemplo, morte, encefalite, hipertensão intracraniana) devido à inflamação causada pela infecção. Portanto, em pacientes com este tipo de neurocisticercose, a terapia anti-inflamatória sem tratamento anti-helmíntico é a abordagem recomendada. Esta conclusão é baseada na opinião de especialistas, já que nenhum ensaio clínico foi realizado devido a considerações éticas.

Avaliação da qualidade

Os estudos incluídos na questão 2 foram considerados de qualidade moderada de acordo com os critérios GRADE e, portanto, fornecem uma boa indicação do efeito provável (Tabela A4.2.5). A análise GRADE não foi realizada para a questão 3 porque havia muito poucos estudos.

Tabela A4.2.5. Avaliações de qualidade de estudos para a questão 2 conforme o método GRADE

Nº de participantes (Nº de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros fatores de confusão	Grau de qualidade das evidências
Desfecho: Convulsões: redução do número de crises convulsivas; pessoas livres de crises convulsivas						
227 (2 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Sério	⊕⊕⊕ Moderado
Desfecho: Efeito cisticida: redução do número de cistos; pacientes livres de cistos viáveis						
201 (2 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Sério	⊕⊕⊕ Moderado

As avaliações de qualidade são apresentadas nas figuras A4.2.1 e A4.2.2. O resumo do risco de viés indicou que, dos estudos relevantes para a questão 2, quatro seriam adequados para apresentação detalhada (34-37). O estudo de Alarcon et al. (34) foi excluído porque os autores não utilizaram corticoides durante o tratamento anti-helmíntico, e essa abordagem não é mais aconselhável de acordo com os padrões atuais de cuidado. O ECR relatado por Das et al. (36) foi excluído devido a várias inconsistências nos desfechos (crises convulsivas e resolução de cistos) e eventos adversos. A avaliação da qualidade não foi realizada para a questão 3 devido à falta de ECR sobre esta questão.

Figura A4.2.1. Risco de viés em estudos relevantes para a questão 2

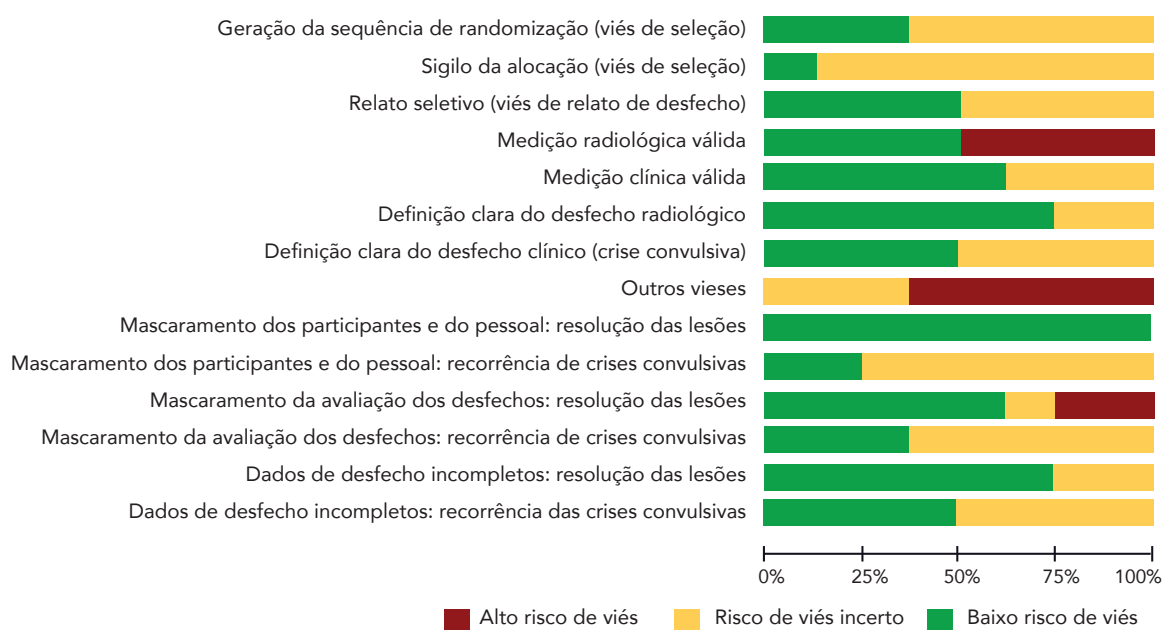


Figura A4.2.2. Resumo dos riscos de viés em estudos relevantes para a questão 2

	38	34	39	35	36	37	40	41
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Sigilo da alocação (viés de seleção)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Relato seletivo (viés de relato de desfecho)	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Medição radiológica válida	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Medição clínica válida	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Definição clara do desfecho radiológico	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Definição clara do desfecho clínico (crise convulsiva)	ND	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	ND	ND
Outros vieses	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Mascaramento dos participantes e do pessoal: resolução das lesões	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Mascaramento dos participantes e do pessoal: recorrência de crises convulsivas	ND	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	ND	ND
Mascaramento da avaliação dos desfechos: resolução das lesões	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Mascaramento da avaliação dos desfechos: recorrência de crises convulsivas	ND	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	ND	ND
Dados de desfecho incompletos: resolução das lesões	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Dados de desfecho incompletos: recorrência das crises convulsivas	ND	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	ND	ND

Alto Incerto Baixo ND, não disponível

Evidência para recomendações

2

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

3

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com anti-helmínticos ou somente com FAE?

Fator

Explicação

Síntese narrativa do conjunto de evidências

As informações abaixo se referem principalmente à questão PICO 2, pois não havia ECR adequados para a questão PICO 3. Oito ECR foram encontrados para a questão PICO 2. Devido ao alto risco de viés em seis estudos, apenas dois estudos foram incluídos; além disso, como vários fatores não puderam ser comparados, não foi possível fazer uma síntese das evidências dos diferentes estudos.

Controle de crises convulsivas:

Como Romo et al. (33) reanalisaram dados do estudo de Carpio et al. (35), não foi contado como um estudo separado. Quando a análise foi restrita a pacientes com lesões parenquimatosas ativas (33) durante os meses 1-12, a redução do número de convulsões generalizadas foi significativa (ALB n=36 x placebo n=28; RR, 0,07; IC 95%, 0,01 a 0,78).

Garcia et al. (37) não encontraram diferença no número de pessoas livres de crises convulsivas entre os grupos. A redução do número de crises convulsivas parciais não foi significativa, mas mais pessoas no grupo ALB tiveram uma redução no número de crises convulsivas generalizadas. Os pacientes do grupo placebo tinham mais probabilidade de apresentar convulsões generalizadas (22/59) do que os do grupo ALB (13/57) (RR, 1,63; IC 95%, 0,91 a 2,92).

Efeito cisticida:

Carpio et al. (35) demonstraram um efeito significativamente maior nos pacientes cujos cistos desapareceram após tratamento anti-helmíntico (no grupo ALB em comparação ao grupo placebo). Não foram apresentadas informações sobre a redução do número de cistos.

Garcia et al. (37) encontraram uma diferença significativa na redução do número de cistos, tanto em cistos não inflamados como em cistos com sinais iniciais de inflamação. O número de pacientes livres de cistos viáveis também foi maior no grupo ALB.

Eventos adversos:

Carpio et al. (35) não encontraram diferença significativa.

Garcia et al. (37) encontraram uma ocorrência significativamente maior de dor abdominal somente no grupo ALB.

<p>Resumo da qualidade das evidências</p>	<p>Devido aos riscos de viés nos oito ECR iniciais, apenas dois foram considerados.</p> <p>A qualidade das evidências para comparar a frequência das crises convulsivas foi moderada, por causa da presença de fatores de confusão.</p> <p>A qualidade das evidências para comparar o efeito cisticida foi moderada, por causa de inconsistências sérias e outros fatores de confusão.</p>
<p>Balço de benefícios e danos</p>	<p>O benefício do tratamento (tratamento anti-helmíntico em associação com corticoides ou apenas corticoides) de pessoas sintomáticas com neurocisticercose ativa supera os danos.</p>
<p>Valores e preferências, incluindo variações e questões de direitos humanos</p>	<p>A perspectiva das pessoas com epilepsia ou convulsões indica o seguinte:</p> <p>fatores em favor do tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com neurocisticercose ativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> importância da intervenção para um melhor controle das crises convulsivas, importância da intervenção para uma melhor resolução dos cistos e importância dos desfechos para um melhor funcionamento social, diminuição da estigmatização e da discriminação; e <p>fatores contra o tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com neurocisticercose ativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> importância dos eventos adversos devidos à intervenção, importância das perdas econômicas devidas à hospitalização para intervenções e importância da falta de disponibilidade de instalações de neuroimagem
<p>Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade</p>	<p>Disponibilidade e preço da terapia anti-helmíntica (na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS)</p> <p>Acesso e custos dos exames de neuroimagem, que são uma exigência padrão antes do início da terapia anti-helmíntica associada com corticoides</p> <p>Treinamento do pessoal clínico</p>
<p>Recomendações finais</p> <p>A terapia anti-helmíntica, em combinação com corticoides, deve ser realizada em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos parenquimatosos viáveis por melhorar os desfechos em termos de resolução de cistos e controle das crises convulsivas.</p>	
<p>Considerações clínicas e regionais</p> <p>Embora não houvesse revisões sistemáticas disponíveis, a experiência clínica dos especialistas indica que medicamentos anti-helmínticos não devem ser usados em pacientes com um número muito grande de cistos ou com encefalite neurocisticercótica. Se a inflamação for pronunciada nestes casos, os pacientes devem ser tratados apenas com corticoides.</p>	

Lacunas de pesquisa

Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia anti-helmíntica combinada para indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Qual é o efeito da terapia anti-helmíntica em associação com terapia anti-inflamatória (corticoides) na gravidade, frequência e recorrência das convulsões a longo prazo (> 2 anos) e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Qual é o impacto da terapia anti-helmíntica na formação de calcificações?

Quais são os efeitos adversos da terapia anti-helmíntica em associação com a terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Qual é o efeito da monoterapia com anti-inflamatórios (corticoides) na gravidade, frequência e recorrência a longo prazo das convulsões e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Quais são os efeitos adversos da monoterapia com anti-inflamatórios (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e cistos cerebrais parenquimatosos viáveis?

Força das recomendações

Forte

Observações adicionais

Não foram encontradas evidências para gestantes ou crianças. Nesses casos, deve-se procurar orientação de especialistas.

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÕES 4 E 5

4

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB) e tratamento sintomático (anti-inflamatórios e/ ou FAE)
Comparador	Tratamento sintomático apenas (anti-inflamatórios e/ou FAE)
Desfecho	Resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

5

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com FAE?

População	Indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC
Intervenção	Terapia anti-inflamatória e tratamento com FAE
Comparador	Tratamento com FAE apenas
Desfecho	Resolução mais rápida dos sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões, ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

Antecedentes

A LUC é a apresentação mais frequente da neurocisticercose no subcontinente indiano (17, 44, 45). As LUC foram reconhecidas já em 1980 nas imagens de TC de pacientes indianos com convulsões, mas na época foram consideradas granulomas tuberculosos. Posteriormente, o estudo histológico destas lesões mostrou que a grande maioria eram granulomas por cisticercose (46). A maioria resolve espontaneamente (sem terapia com drogas cisticidas) até 12 anos após a apresentação, deixando uma cicatriz calcificada em aproximadamente 20% dos casos. Na maioria dos casos de LUC, os sintomas iniciais são convulsões ou dores de cabeça. As crises convulsivas são geralmente bem controladas com os FAE, embora 20-30% dos casos tenham pelo menos uma recaída de crise convulsiva ao longo da evolução da doença (47).

A revisão sistemática foi realizada para avaliar se o uso da terapia anti-helmíntica em indivíduos com neurocisticercose sintomática com uma LUC está associado a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático (questão 4), e se o uso da terapia anti-inflamatória nesses indivíduos está associado a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com FAE (resolução mais rápida de sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões) (questão 5).

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e na estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO para as questões 4 e 5	
Tipos de estudos:	Estudos experimentais e observacionais
Tipos de participantes:	Indivíduos com uma LUC e diagnóstico bem firmado de epilepsia
Tipos de intervenção:	O grupo intervenção pode ter recebido qualquer medicamento anti-inflamatório atualmente comercializado. O grupo controle pode ter recebido qualquer FAE atualmente comercializado.
Tipos de medidas de desfecho:	Taxas de incidência de convulsões e de sintomas/sinais neurológicos
Critérios de exclusão para as questões 4 e 5:	Foram excluídas séries de casos, relatos de casos e estudos de pacientes com neurocisticercose, mas sem LUC.

Resumo dos achados

A busca sistemática identificou duas metanálises relevantes (48, 49). Além dos estudos incluídos nessas duas metanálises (34, 50-64), identificamos três estudos adicionais (65-67).

Nosso grupo (68) realizou análises para a questão PICO 5 (corticoides), e os resultados da avaliação da qualidade, metanálise e tabela GRADE são apresentados abaixo. Informações mais detalhadas podem ser encontradas na referência.

Os 14 ECR incluídos por Zhao et al. (48) compreenderam um total de 1277 pacientes aleatorizados, com uma distribuição sexual de 29,7-47,2% de mulheres e uma média de 7,4-24 anos de idade no início dos estudos. Todos os estudos foram realizados na Índia. Mais detalhes estão resumidos na Tabela A4.3.1 e na Figura A4.3.1 (ambas de Zhao et al. 48).

Tabela A4.3.1. Principais características dos ECR incluídos na análise quantitativa

Ref.	Pacientes (n=1277)		Intervenção ^a			Desfecho		Risco de viés ^b
	N (M, F)	Idade (anos)	Anti-helmínticos	Corticoides	Acompanhamento	Recidiva de crises convulsivas	Resolução completa	
50	75 (52, 23)	Média, 21,8	ALB, 1 semana Placebo	Nenhuma Nenhuma	TC após 1 e 3 meses	NA NA	8/40 8/35	NA, moderado
52	73 (34, 29)	Média, 7,4	ALB, 4 semanas Placebo	PRED 1-2 por 5 dias	TC após 1 e 3 meses, 15 meses de acompanhamento total em intervalos de 3 meses	7/31 11/32	20/31 12/32	Baixo, baixo

51	72 (38, 34)	1,5-12	ALB, 4 semanas Placebo	PRED 2 por 3 dias PRED 2 por 3 dias	TC após 6 meses, 6 meses de acompanhamento total	3/24 5/27	11/18 9/18	Baixo, baixo
53	123 (65, 58)	Média, 7,6	ALB, 4 semanas Nenhuma	DXM a 0,15 mg/ kg por dia durante 5 dias Nenhuma	TC após 3 meses, 6 meses de acompanhamento total em intervalos de 3 meses	6/45 15/45	14/45 9/45	Alto, alto
54	97 (56, 41)	Média, 22	Nenhuma Nenhuma	PRED 1 por 10 dias, desmame nos próximos 4 dias Nenhum	TC após 1 e 6 meses, 6 meses de acompanhamento total em intervalos de 1 mês	1,49 6/48	43/49 25/48	Alto, alto
56	110 (66, 44)	1-14	ALB, 4 semanas ALB, 4 semanas Nenhuma	Nenhuma PRED 2 por 1 semana PRED 2 por 3 semanas, desmame na semana 4	TC após 3 e 6 meses, 18 meses de acompanhamento total em intervalos de 3 meses	5/37 4/35 14/38	28/37 26/35 29/38	Alto, alto
55	60 (39, 21)	Média, 13,5	Nenhuma Nenhuma	PRED 1 por 10 dias, desmame durante os próximos 4 dias Placebo	TC após 6 meses, 9 meses de acompanhamento total em intervalos de 1 mês	4/30 14/30	16/30 14/30	Baixo, baixo
57	52 (36, 16)	Média, 16	Nenhuma Nenhuma	Metilpred. IV a 1 g/1,72m ² por dia durante 5 dias Nenhum	TC após 2 meses, 9 meses de acompanhamento total em intervalos de 1 mês	4/25 9/27	15/25 5/27	Alto, alto
59	100	NI	Nenhuma Nenhuma	PRED 1 por 10 dias Placebo	TC após 2-3 meses, 12 meses de acompanhamento total	5/47 12/45	32/47 26/45	Alto, alto

58	90 (52, 38)	Média, 19,3	ALB, 15 dias Nenhuma	PRED 1 por 2 semanas, desmame nos próximos 3 dias PRED 1 por 2 semanas, desmame nos próximos 3 dias	TC após 1 e 6 meses, 6 meses de acompanhamento total em intervalos de 1 meses	9/48 5/42	33/45 25/36	Alto, alto
60	53 (28, 15)	Média, 24	ALB, 2 semanas Nenhuma	Nenhuma Nenhuma	TC após 1, 3 e 6 meses, 6 meses de acompanhamento total	3/23 4/20	22/23 14/20	Alto, alto
61	103 (59, 44)	Média, 19,6	ALB, 4 semanas Nenhuma	Nenhuma Nenhuma	RM após 3, 6 e 12 meses, 6 meses de acompanhamento total	7/50 5/53	10/45 9/48	Alto, alto
63	67 (43, 24)	Média, 17	ALB, 3 dias Placebo	Nenhuma Nenhuma	TC após 6 meses, 6 meses de acompanhamento total	3/33 1/34	28/33 14/34	Alto, alto
62	148 (104, 44)	Média, 19	Nenhuma Nenhuma	PRED a 40-60 mg/dia durante 2 semanas, desmame nos próximos 4 dias Placebo	TC após 3 meses, RM após 6 meses, 9 meses de acompanhamento total em intervalos de 3 meses	16/73 19/75	28/60 21/54	Baixo, alto

NA: não aplicável; NI: não informado; PRED: prednisolona

^a Em todos os estudos, a dose de ALB era de 15 mg/kg de peso corporal por dia. A dose de prednisolona é informada em mg/kg de peso corporal por dia, salvo indicação em contrário. Todos os pacientes receberam FAE em monoterapia (fenitoína ou carbamazepina).

^b A primeira avaliação foi para recorrência das convulsões, e a segunda, para resolução das lesões.

Figura A4.3.1. Apresentação gráfica dos efeitos da intervenção¹

Recidiva de crises convulsivas			
Albendazol + corticoide	0,69 (0,27, 1,83)	0,48 (0,11, 1,81)	0,32 (0,10, 0,93)
	Corticoide	1,44 (0,44, 5,51)	0,46 (0,19, 1,01)
Variância entre estudos: 0,54		Albendazol	0,66 (0,22, 2,17)
Média a posteriori do desvio residual: 26,77 ^a			Tratamento conservador
Resolução das lesões			
Albendazol + corticoide	1,17 (0,38, 3,55)	1,31 (0,58, 3,00)	3,05 (1,24, 7,95)
	Albendazol	1,13 (0,43, 3,05)	2,63 (1,61, 6,34)
Variância entre estudos: 0,54		Corticoide	2,32 (1,20, 4,75)
Média a posteriori do desvio residual: 26,77 ^b			Tratamento conservador

As limitações do estudo de Zhao et al. (48) são:

- comparação de diferentes regimes terapêuticos;
- diferentes durações de administração dos medicamentos;
- diferentes medicamentos (por exemplo, corticoides);
- diferentes grupos de comparação dentro dos estudos comparados para todos os estudos;
- diferentes tempos de acompanhamento;
- diferentes faixas etárias (adultos e crianças);
- nem todos os pacientes tinham LUC; e
- nenhuma análise de fatores de confusão ou interação.

¹ Razões de probabilidade combinadas para recorrência de crises convulsivas e resolução de lesões na metanálise em rede bayesiana. Em cada célula, as razões de chances (com intervalos de credibilidade de 95%) são os efeitos combinados da intervenção elencada horizontalmente à esquerda, em comparação com a intervenção elencada verticalmente abaixo. A fonte em negrito indica resultados com significância estatística.

^a Em comparação com 27 pontos de dados.

^b Em comparação com 29 pontos de dados.

Fonte: Referência 48

Além disso, Zhao et al. (48) concluíram a partir da metanálise em rede que o uso de ALB e corticoides em associação diminuiu significativamente o risco de recorrência de convulsões em indivíduos com LUC quando comparado ao tratamento sintomático (principalmente FAE) (razão de chances, 0,32; IC 95%, 0,10 a 0,93). ALB e corticoides por si sós tenderam a reduzir o risco de recaída de convulsões, mas o efeito não foi estatisticamente significativo.

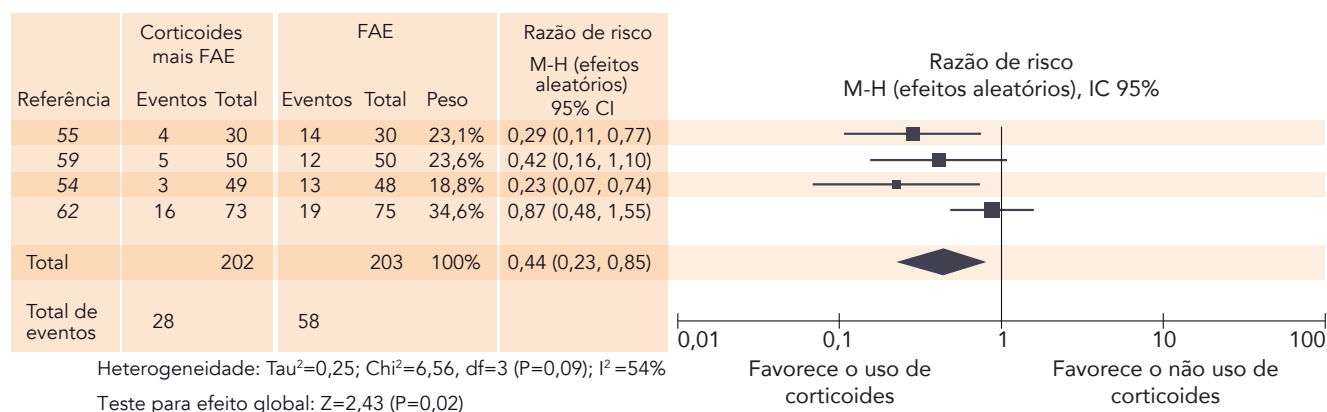
ALB e corticoides resultaram em melhores desfechos em relação à resolução das lesões do que o tratamento conservador. O ALB sozinho e os corticoides sozinhos também resultaram em melhor resolução das lesões do que o tratamento sintomático.

Otte et al. (49) realizou uma metanálise padrão de 15 ECR como parte de em uma revisão sistemática. Eles incluíram duas referências adicionais, Alarcón et al. (34) e Pretell et al. (64), mas omitiram Sharma et al. (58). Eles também concluíram que o tratamento anti-helmíntico aumenta a taxa de cessação das convulsões, e demonstrou efeito consistente para a resolução dos cistos. Os corticoides reduziram o risco de crises convulsivas aos 6 meses de acompanhamento, embora o efeito não tenha sido estatisticamente significativo após 1 ano de acompanhamento. A corticoterapia favoreceu a resolução do granuloma, mas o efeito não foi estatisticamente significativo. Otte et al. (49) não apresentaram uma análise separada do efeito de anti-helmínticos mais corticoides em comparação a outros regimes, tais como monoterapia com anti-helmínticos, monoterapia com corticoides ou regimes controle.

Os resultados dos três estudos adicionais identificados por nossa pesquisa corroboram os achados de Zhao et al. (48) e Otte et al. (49).

A Figura A4.3.2 mostra nossos resultados para a questão PICO 5 dos estudos incluídos na metanálise, bem como a estimativa conjunta da eficácia do tratamento anti-inflamatório na incidência cumulativa de recidiva de crises convulsivas.

Figura A4.3.2. Forest plot da comparação: corticoides x sem corticoides. Desfecho: recorrência das crises convulsivas.



Fonte: Referência 48

M-H, teste de Mantel-Haenszel

Avaliação da qualidade

Os estudos incluídos na questão 4 foram considerados de baixa qualidade para resolução de lesões e muito baixa qualidade para recidiva de crises convulsivas de acordo com os critérios GRADE, conforme avaliados por Zhao et al. (48). Define-se baixo como “a confiança na estimativa do efeito é limitada: pode haver uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito”, e muito baixo como “a confiança na estimativa do efeito é muito limitada: é provável que haja uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito” (Tabela A4.3.2).

Tabela A4.3.2. Tabela GRADE para a questão PICO 4

Efeitos e confiança na estimativa dos efeitos				
Pacientes ou população: Pacientes com NCC e lesão única captante				
Locais: Pacientes ambulatoriais e/ou hospitalizados				
Intervenções: Albendazol + corticoide, Corticoide, Albendazol				
Comparação: Corticoide, Albendazol, Antiepiléptico (Conservador)				
Desfecho				
	Albendazol + Corticoide	Corticoide	Albendazol	Comentários
Recidiva de crises convulsivas				
Corticoide	Razão de chances: 0,69 (0,27, 1,18)			
Albendazol	Razão de chances: 0,48 (0,11, 1,81)	Razão de chances: 1,44 (0,44, 5,51)		
Antiepiléptico	Razão de chances: 0,32 (0,10, 0,93)	Razão de chances: 0,46 (0,19, 1,01)	Razão de chances: 0,66 (0,22, 2,17)	
Grau de evidência	<p>●○○○ Muito baixo</p> <p>Devido a: (1) [*1] Risco sério de viés [método de alocação pouco claro, ausência de mascaramento em mais da metade dos estudos]</p> <p>(2) [*1] Alguma incerteza quanto à evidência direta, pois a generalização está comprometida, já que todos os pacientes são indianos</p> <p>(3) [*1] Imprecisão</p> <p>Com base em 1066 participantes (13 estudos)</p>			
Resolução das lesões				
Corticoide	Razão de chances: 1,31 (0,58, 3,00)		1,13 (0,43, 3,05)	
Albendazol	Razão de chances: 1,17 (0,38, 3,55)			
Antiepiléptico	Razão de chances: 3,05 (1,24, 7,95)	Razão de chances: 2,32 (1,20, 4,75)	2,63 (1,61, 6,34)	
Grau de evidência	<p>●●○○ Baixo</p> <p>Devido a: (1) [*1] Risco sério de viés [método de alocação pouco claro, ausência de mascaramento em mais da metade dos estudos]</p> <p>(2) [*1] Alguma incerteza quanto à evidência direta, pois a generalização está comprometida, já que todos os pacientes são indianos</p> <p>Com base em 1073 participantes (14 estudos)</p>			

Fonte: Referência 48

A avaliação do GRADE classificou a evidência para o uso de corticoides como moderada por causa da desclassificação por evidência indireta (Tabela A.4.3.3).

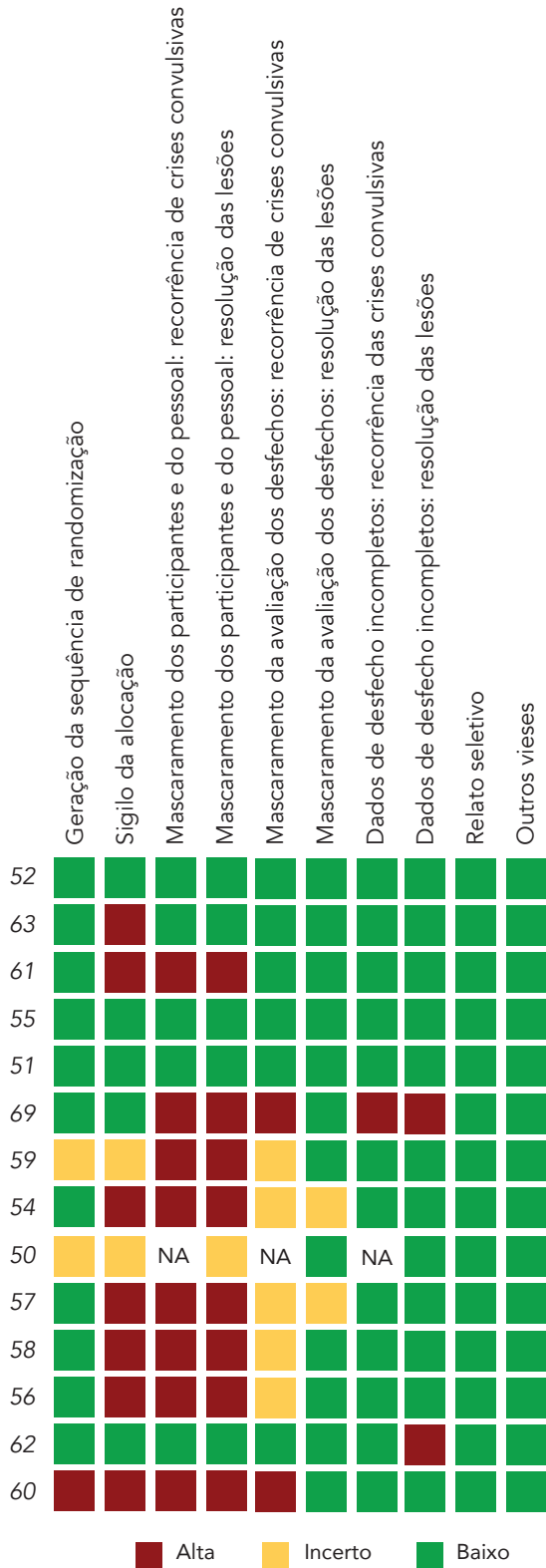
Tabela A4.3.3. Tabela GRADE para a questão PICO 5: Tratamento anti-inflamatório mais tratamento com FAE em comparação com FAE apenas ou FAE mais placebo em indivíduos com neurocisticercose e LUC

Avaliação de certeza							Resumo dos achados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros: viés de publicação	Grau de qualidade das evidências	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Risco com FAE apenas ou FAE mais placebo	Diferença de risco com anti-inflamatórios mais FAE
							Com FAE apenas ou FAE mais placebo	Com anti-inflamatório mais FAE			
Desfecho: Recidiva de crises convulsivas (acompanhamento: 6-12 meses)											
405 (4 ECR)	Sério	Não sério	Sério ^a	Não sério	Nenhuma	●●○○ Baixo	58/203 (28,6%)	28/202 (13,6%)	RR 0,44 (0,23 a 0,85)	286 por 1000	160 a menos por 1000 (220 a 43 a menos)

^a Diferenças nas intervenções (aplicabilidade)

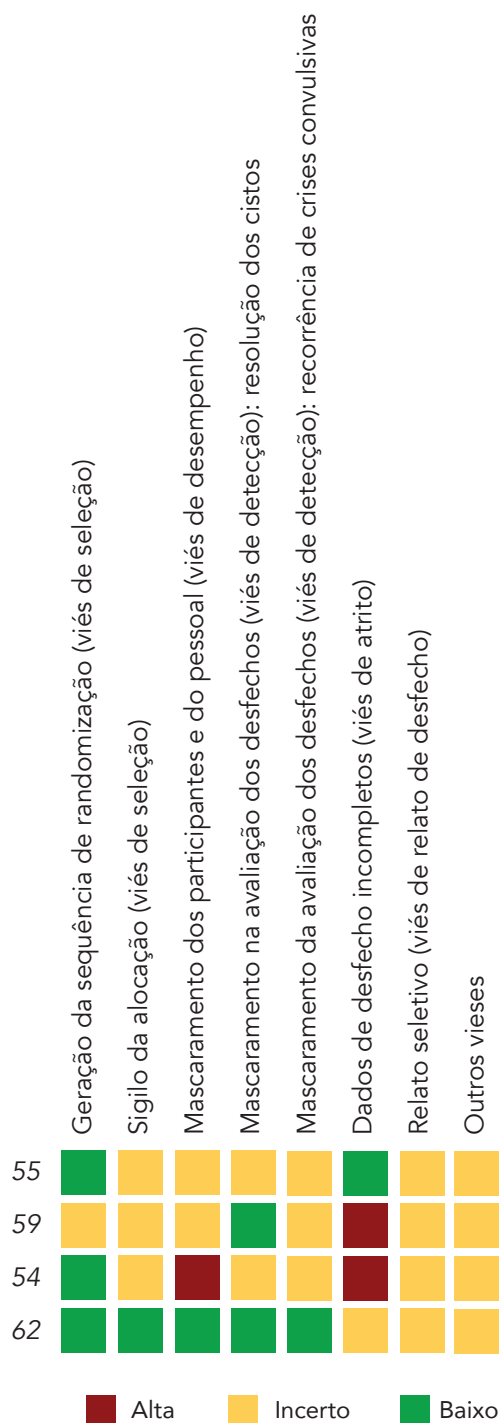
Os riscos de viés para a questão 4, conforme avaliados por Zhao et al. (48), são mostrados na Figura A4.3.3, e para a questão 5 na Figura A4.3.4.

Figura A4.3.3. Risco de viés para a questão 4



Fonte: Referência 48

Figura A4.3.4. Risco de viés para a questão 5



Fonte: Referência 48

Evidência para recomendações

4

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-helmíntica está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento apenas sintomático?

5

Em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC, a terapia anti-inflamatória está associada a melhores desfechos clínicos do que o tratamento somente com FAE?

Fator

Explicação

Síntese narrativa do conjunto de evidências

Foi encontrada uma metanálise de 14 estudos.

A associação de ALB e corticoides diminuiu significativamente o risco de recidiva de crises convulsivas em indivíduos com LUC (razão de chances, 0,32; IC 95%, 0,10 a 0,93) em comparação com o tratamento sintomático. O ALB por si só não reduziu significativamente este risco (razão de chances, 0,66; IC 95%, 0,22 a 2,17).

ALB e corticoides foram uma opção melhor do que o tratamento conservador em termos da resolução das lesões (razão de chances, 3,05; IC 95%, 1,24 a 7,95). O ALB por si só também resultou em melhor resolução das lesões do que o tratamento sintomático (razão de chances, 2,63; IC 95%, 1,61 a 6,34).

Foram encontrados três estudos adicionais que não foram incluídos na metanálise, e corroboram os resultados da metanálise.

O uso de corticoides foi mais benéfico do que não usá-los (RR, 0,44; IC 95%, 0,23 a 0,85). Os efeitos colaterais dos corticoides não foram abordados.

Uma grande lacuna em todos os estudos é o seguimento muito curto: a maioria teve um seguimento de 6 meses a 1 ano, e o mais longo foi de 18 meses. O desfecho de crises convulsivas não pode ser avaliado de forma conclusiva durante um seguimento tão curto, pois as recidivas podem ocorrer muitos anos após a LUC ter sido resolvida.

Resumo da qualidade das evidências

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para o efeito da terapia anti-helmíntica na resolução de cistos e muito baixa para o efeito da terapia anti-helmíntica no controle de convulsões em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC.

A evidência para tratamento com corticoides em indivíduos com neurocisticercose sintomática e LUC foi classificada como moderada por causa da presença de evidência indireta.

Balço de benefícios e danos

Não foi possível formular um parecer dos especialistas sobre se o benefício do tratamento (ALB em associação com corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e LUC supera o malefício. Efeitos colaterais não foram analisados ou mencionados nos estudos acima, embora tenham sido relatados efeitos colaterais em um pequeno número de pacientes que receberam ALB em associação com corticoides (70).

<p>Valores e preferências, incluindo qualquer variabilidade e questões de direitos humanos</p>	<p>Da perspectiva de pessoas com epilepsia ou convulsões, os fatores a favor do tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com LUC são os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> importância da intervenção para um melhor controle das crises convulsivas; importância da intervenção para uma melhor resolução dos cistos; e importância dos desfechos para um melhor funcionamento social, diminuição da estigmatização e da discriminação. <p>Os fatores contra o tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com LUC são os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> importância dos eventos adversos devidos à intervenção; importância das perdas econômicas devidas à hospitalização para intervenções; e importância da falta de disponibilidade de instalações de neuroimagem.
<p>Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade</p>	<p>Disponibilidade e preço da terapia anti-helmíntica (na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS)</p> <p>Acesso e custos dos exames de neuroimagem, que são uma exigência padrão antes do início da terapia anti-helmíntica associada com corticoides</p> <p>Treinamento do pessoal clínico</p>
<p>Recomendações finais</p> <p>A terapia anti-helmíntica (ALB) em associação com corticoides deve ser realizada em indivíduos com neurocisticercose sintomática e LUC por melhorar os desfechos em termos de resolução de cistos e, potencialmente, melhor controle das crises convulsivas.</p>	
<p>Considerações clínicas e regionais</p> <p>Embora não tenha sido encontrada nenhuma revisão sistemática, a experiência clínica dos especialistas indica que medicamentos anti-helmínticos não devem ser usados em pacientes com inflamação pronunciada ou aumento da pressão intracraniana. Estes pacientes só devem receber corticoides.</p>	
<p>Lacunas de pesquisa</p> <p>Quais são o(s) medicamento(s), dose, duração e combinação ideais de terapia anti-helmíntica combinada para indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?</p> <p>Qual é o efeito da terapia anti-helmíntica em associação com terapia anti-inflamatória (corticoides) na gravidade, frequência e recorrência das convulsões a longo prazo e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?</p> <p>Quais são os efeitos adversos da terapia anti-helmíntica em associação com a terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?</p> <p>Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?</p> <p>Qual é o efeito da monoterapia com corticoides na gravidade, frequência e recorrência das convulsões a longo prazo e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?</p>	

Quais são os efeitos adversos da monoterapia com corticoides em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC?

Realizar uma metanálise dos estudos homogêneos identificados em revisões sistemáticas e metanálises sobre o uso da terapia anti-helmíntica em indivíduos com neurocisticercose sintomática e uma LUC.

Força das recomendações

Condicional. A recomendação é condicional devido à heterogeneidade entre os estudos e ao efeito limitado. Porém, todos os estudos indicaram que a associação de ALB e corticoides tem um efeito benéfico.

Observações adicionais

Havia muitos estudos disponíveis sobre o uso da terapia anti-helmíntica em associação com corticoides em indivíduos com uma LUC; porém, foram constatadas limitações significativas para a síntese desses dados.

Não foram obtidas evidências sobre o uso de ALB em gestantes ou crianças; nesses casos, deve-se procurar orientação especializada.

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÃO 6

6

Em indivíduos com neurocisticercose com uma LUC e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?

População Indivíduos com uma LUC e epilepsia

Intervenção Administração prolongada de FAE

Comparador Regimes mais curtos de FAE

Desfecho Menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de quadro livre de convulsões

Antecedentes

Os FAE são utilizados no tratamento da epilepsia devida à neurocisticercose, e a duração da terapia é baseada na opinião ou consenso de especialistas. A monoterapia com carbamazepina ou fenitoína é a escolha mais comum para o controle das convulsões, embora uma pequena proporção possa requerer politerapia (47). Não há consenso sobre a duração ideal da terapia com FAE em pacientes com uma LUC e epilepsia, e há poucos dados sistemáticos para apoiar a descontinuação do FAE (70-74). Nesta revisão sistemática, avaliamos se a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes abreviados em indivíduos com LUC e epilepsia.

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e na estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	
Tipos de estudo:	Estudos experimentais e observacionais
Tipos de participantes:	Indivíduos com neurocisticercose e LUC na RM ou TC com um diagnóstico bem firmado de epilepsia
Tipos de intervenção:	O grupo intervenção pode ter recebido qualquer um dos FAE atualmente comercializados, além do tratamento usual para neurocisticercose (anti-helmínticos ou corticoides ou ambos). Os controles podem ter recebido FAE por uma duração mais curta, seja individualmente (monoterapia) ou em associação.
Tipos de medidas de desfecho:	Recidiva de crises convulsivas durante um tempo específico.
Critérios de exclusão:	Foram excluídas séries de casos, relatos de casos e pacientes com neurocisticercose que não tenham uma LUC.

Resumo dos achados

Quatro estudos foram incluídos para a questão 6 (Tabela A4.4.1).

Tabela A4.4.1. Resumo dos estudos incluídos e principais achados referentes à questão 6

Referência	Participantes	FAE	Duração do tratamento
72	81 pacientes Grupo A: 41 Grupo B: 40	Não disponível	Grupo A: 6 meses Grupo B: 1 ano
73	106 crianças Grupo A: 55 Grupo B: 51	Carbamazepina (n=85), Fenitoína (n=19) ^a	Grupo A: 1 ano Grupo B: 2 anos
71	73 pacientes Grupo A: 47 Grupo B: 26	Carbamazepina (n=38) Fenitoína (n=35)	Grupo A: 6 meses Grupo B: 2 anos
74	206 pacientes Grupo A: 98 Grupo B: 108	Carbamazepina (n=176), Fenitoína (n=51) ^b	Grupo A: 6 meses Grupo B: 2 anos

^a Os números não batem, pois faltavam informações sobre duas crianças.

^b Os números não batem, e não havia mais informações sobre se os pacientes receberam monoterapia ou associações.

Gupta et al. (72) estudaram 81 pessoas com epilepsia e uma LUC cerebral para avaliar o efeito do tratamento com FAE por 6 ou 12 meses; os pacientes foram acompanhados por 1 ano após a interrupção do tratamento. Cerca de 12% dos pacientes de ambos os grupos tiveram recaída das convulsões após a interrupção do FAE; todos os casos ocorreram dentro dos primeiros 6 meses após a interrupção do tratamento. Como quatro das cinco recaídas nos dois grupos foram observadas em pessoas com calcificação residual, os autores concluíram que uma lesão persistente ou calcificada residual poderia exigir um tratamento com FAE mais longo. A proporção de pacientes com calcificações entre aqueles que não tiveram recaída das convulsões não foi relatada, e não há como confirmar a associação.

Um estudo semelhante foi realizado por Singhi et al. (73) em 106 crianças com LUC e crises convulsivas que foram alocadas para receber FAE por 1 ano (n=55) ou 2 anos (n=51). Após a interrupção dos FAE, os pacientes foram acompanhados durante 1 ano. Três pacientes de cada grupo tiveram recaída das convulsões durante o acompanhamento, e estes eventos foram fortemente associados a lesões calcificadas ou eletroencefalograma anormal no momento da suspensão do FAE (RR, 26,2; P = 0,003). Thussu et al. (71) também avaliaram pacientes que apresentavam convulsões e LUC e fizeram uso de FAE por 6 meses (n=47) ou 2 anos (n=26). Os pacientes foram acompanhados durante 1 ano após a suspensão do FAE. Foram encontradas diferenças não significativas entre os dois grupos em relação à recidiva das convulsões: 17% (8/47) entre os tratados por 6 meses e 11,5% (3/26) entre os tratados por 2 anos. Como relatado por Singhi et al. (73), o subconjunto de pacientes com calcificação residual tinha maior probabilidade de apresentar recorrência das convulsões do que os pacientes com resolução total.

Verma et al. (74) também comparou 6 meses (n=98) com 2 anos (n=108) de terapia antiepiléptica em pessoas com LUC. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 18 meses. Os autores analisaram os resultados separadamente para pessoas sem calcificação residual e para aquelas com lesões calcificadas residuais pontuais. A recorrência de convulsões foi mais frequente em pessoas com cicatrizes calcificadas que receberam um esquema curto de FAE do que em pacientes com calcificação residual e 2 anos de terapia: 42,2% contra 21,7% (Z, 1/4 1,97; P < 0,05).

Um estudo observacional de Rajshekhar e Jeyaseelan (47) demonstrou recorrência das convulsões em cerca de 15% dos pacientes com LUC após a suspensão precoce dos FAE. Os fatores de risco para recorrência de convulsões incluíram ter tido mais de duas convulsões ou convulsões de escape e resíduo calcificado do granuloma visível na TC de controle. Concluiu-se que a terapia com FAE poderia ter que ser continuada por mais tempo em pacientes com esses fatores de risco.

Apenas um estudo não relatou nenhum efeito colateral; nos outros estudos, esta informação não estava disponível.

Apresentação gráfica dos efeitos da intervenção

As figuras A4.4.1 e A4.4.2 mostram os resultados dos estudos incluídos na metanálise e a estimativa conjunta da eficácia de diferentes regimes de FAE sobre a incidência acumulada de recorrência de convulsões (6 meses x 12-24 meses e 6-12 x 24 meses).

Figura A4.4.1. Forest plot da comparação de 6 meses contra 12-24 meses de FAE.
Desfecho: recorrência das crises convulsivas.

Comparação: 6 meses de FAE x 12-24 meses de FAE

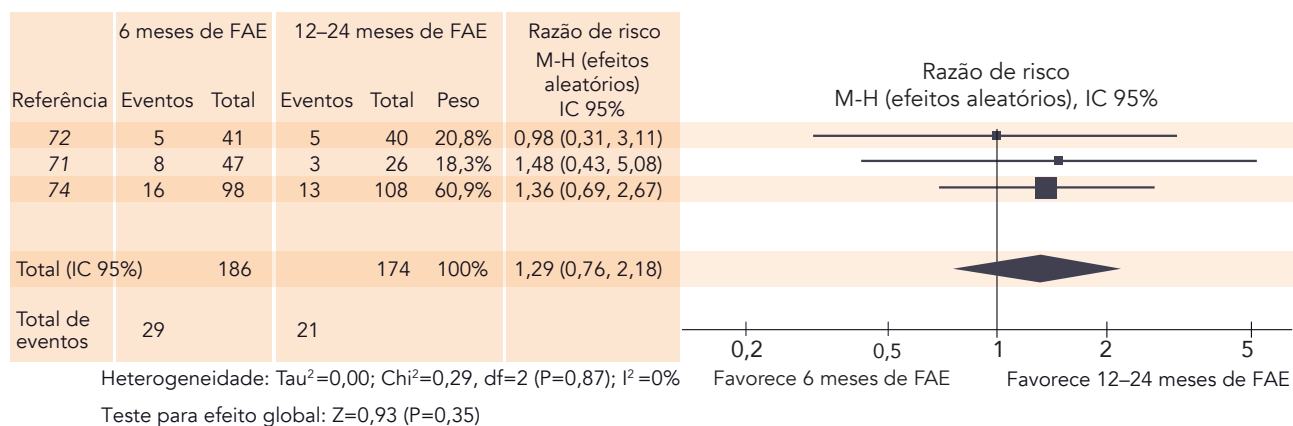
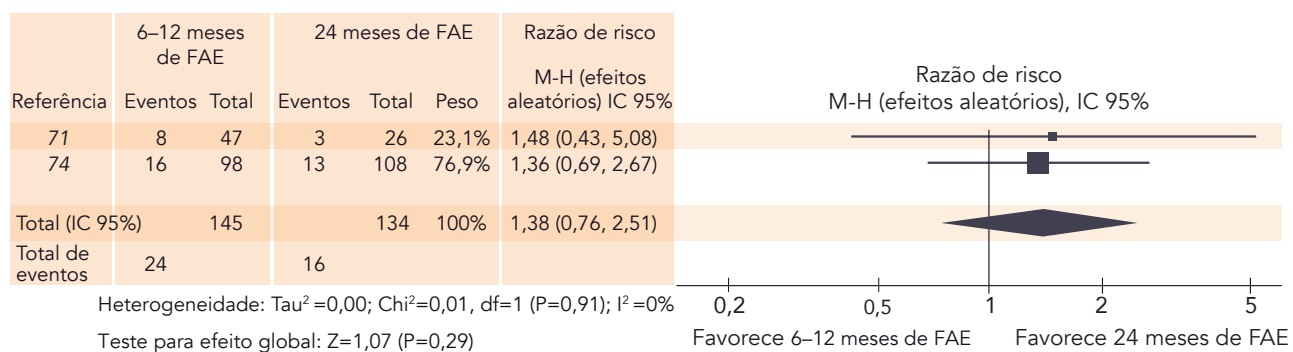


Figura A4.4.2. Forest plot da comparação de 6-12 meses de FAE x 24 meses de FAE.
Desfecho: recorrência das crises convulsivas.

Comparação: 6-12 meses de FAE x 24 meses de FAE



Efeitos da intervenção em pacientes que apresentam lesão residual calcificada

Todos os quatro estudos relataram a incidência acumulada de recaída de convulsões em 1 ano em pacientes com calcificação ou lesões persistentes. A incidência acumulada de recaída entre estes pacientes em cada estudo foi calculada em três dos estudos, como mostrado na Tabela A4.4.2.

Tabela A4.4.2. Incidência cumulativa de recaída de convulsões em pacientes

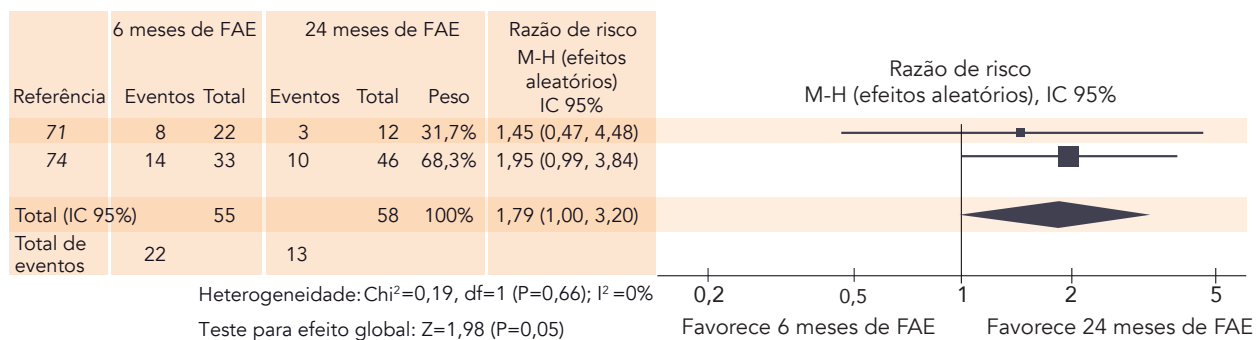
Referência	Com lesões residuais ou calcificadas	Sem lesões residuais ou calcificadas
71	32,4% (11/34)	0% (0/39)
73	15,0% (6/40)	0% (0/60)
74	30,4% (24/79)	3,9% (5/127)

No estudo de Singhi et al. (73), três pacientes incluídos no numerador tinham lesões calcificadas, e os outros três tinham lesões persistentes; as lesões não foram especificadas para os 40 pacientes

no denominador. Nos estudos de Thussu et al. e Verma & Misra, só havia participantes com calcificação nos denominadores.

O efeito de 6 meses x 24 meses de FAE pôde ser analisado em dois estudos: Thussu et al. (71) e Verma & Misra (74). O esquema de duração mais longa teve efeito protetor contra novas convulsões em pacientes cujo cisto havia calcificado (Figura A4.4.3).

Figura A4.4.3. Forest plot da comparação: 6 meses de FAE x 24 meses de FAE. Desfecho: recorrência das crises convulsivas.



Conclusões

Avaliamos os resultados como uma razão de risco e não encontramos diferenças significativas em nenhum dos dois esquemas: 6 meses x 12-24 meses ou 6-12 meses x 24 meses (RR, 1,29; IC 95%, 0,76 a 2,18; e RR, 1,38; IC 95%, 0,76 a 2,51, respectivamente).

Os três estudos incluídos nas metanálises sugeriram que a recorrência das convulsões estava correlacionada com lesões persistentes e calcificadas, e foi possível estimar a incidência acumulada de recidiva de crises convulsivas em dois dos estudos (71, 74). Quando consideramos apenas os pacientes com calcificação residual, constatamos que esquemas terapêuticos de mais longa duração podem proteger contra novas recaídas de convulsões.

Avaliação da qualidade

Os estudos sobre terapia com FAE de curta (6 meses) e longa duração (6-12 meses) foram considerados de baixa qualidade de acordo com os critérios GRADE; entretanto, as evidências da análise de subgrupos de pacientes cujos cistos haviam calcificado foram classificadas como de qualidade moderada, pois foram ajustadas para os diferentes grupos de pacientes (Tabela A4.4.3). A Figura A4.4.4 mostra o risco de viés para a questão 6.

Figura A4.4.4. Risco de viés para a questão 6

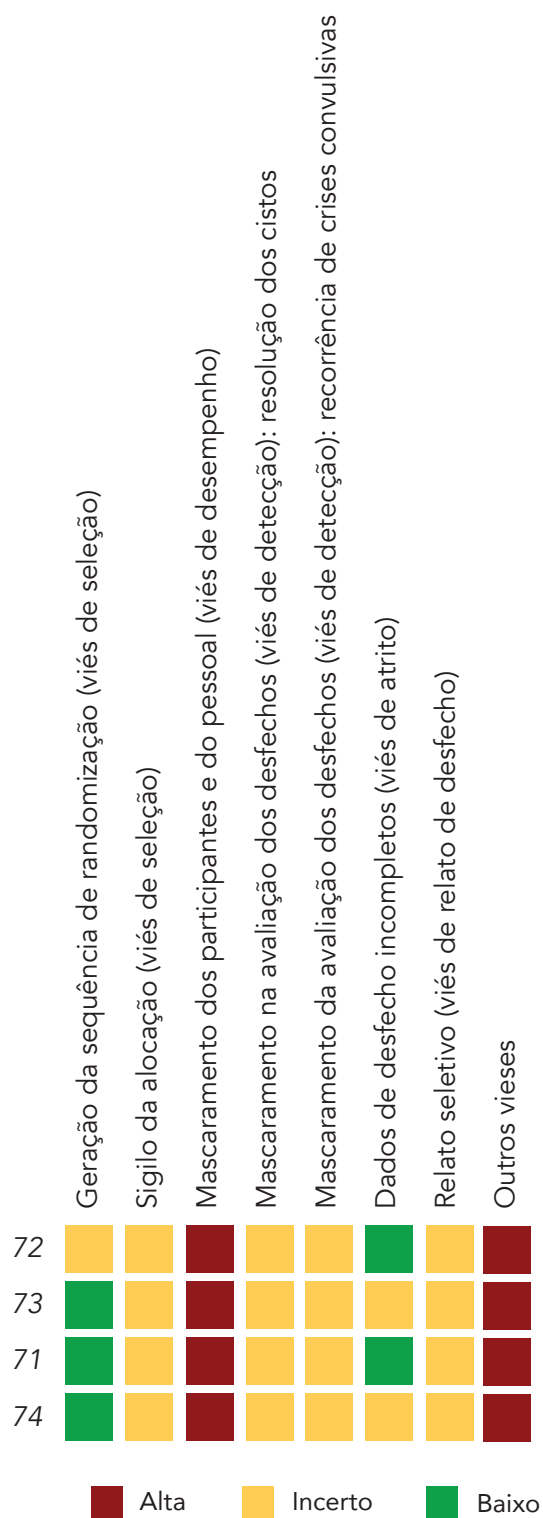


Tabela A4.4.3. Tabela GRADE para a questão PICO 6: comparação de 6 ou 6–12 meses com 12-24 ou 24 meses de FAE para indivíduos com neurocisticercose e LUC

Avaliação da qualidade							Resumo dos achados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros: Viés de publicação	Grau de qualidade das evidências	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos esperados	
							12-24 ou 24 meses de FAE	6 ou 6-12 meses de FAE		Risco com 12-24 ou 24 meses de FAE	Diferença de risco com 6 ou 6-12 meses de FAE
Desfecho: Recidiva de convulsões após 6 meses em comparação com 12-24 meses de FAE											
360 (3 ECR)	Sério ^a	Não sério	Sério ^b	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ Baixo	21/174 (12,1%)	29/186 (15,6%)	RR 1,29 (0,76; 2,18)	121/1000	35 a mais por 1000 (29 a menos até 142 a mais)
Desfecho: Recidiva de convulsões após 6-12 meses em comparação com 24 meses de FAE											
279 (2 ECR)	Sério ^a	Não sério	Sério ^b	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ Baixo	16/134 (11,9%)	24/145 (16,6%)	RR, 1,34 (0,76 a 2,51)	119/1000	41 a mais por 1000 (29 menos até 180 a mais)
Desfecho: Recidiva de convulsões após 6 meses, em comparação com 24 meses, de FAE em pacientes cujos cistos haviam calcificado											
113 (2 ECR)	Sério ^a	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕ Moderado	13/58 (22,4%)	24/55 (43,6%)	RR, 2,00 (1,14 a 3,52)	224/1000	224 a mais por 1000 (31 a mais até 565 a mais)

Com base nas referências 36, 37, 75 e 76

^a Alto risco geral de viés dos estudos incluídos

^b Diferenças nas populações

Evidência para recomendações

6

Em indivíduos com neurocisticercose com uma LUC e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?

Fator	Explicação
Síntese narrativa do conjunto de evidências	<p>Não foram encontradas diferenças significativas nas comparações entre 6 meses e 12-24 meses ou entre 6-12 meses e 24 meses de terapia (RR, 1,29; IC 95%, 0,76 a 2,18 e RR, 1,38; IC 95%, 0,76 a 2,51, respectivamente). Dois estudos sugeriram que a recorrência das convulsões estava correlacionada com lesões calcificadas (RR, 1,79; IC 95%, 1,00 a 3,20).</p> <p>Nenhum efeito colateral foi relatado no único estudo que tomou nota dos eventos adversos.</p>
Resumo da qualidade das evidências	<p>A qualidade da evidência foi classificada como baixa para recorrência de convulsões após 6 meses, em comparação com 12-24 meses, de FAE e após 6-12 meses, em comparação com 24 meses, de FAE. A qualidade da evidência foi classificada como moderada para recorrência de crises convulsivas após 6 meses, em comparação com 24 meses, de FAE em indivíduos com neurocisticercose e LUC cujos cistos haviam calcificado.</p>
Balanco de benefícios e danos	<p>Não foi possível chegar a uma conclusão sobre se o benefício da terapia prolongada com FAE em indivíduos com uma LUC e epilepsia compensa os possíveis malefícios, pois os efeitos colaterais dos FAE não puderam ser analisados devido à falta de informação. Pressupõe-se que os efeitos colaterais seriam semelhantes aos sintomas em outras pessoas com epilepsia e dependem do FAE, da dose e da duração do tratamento. Veja também "Lacunas de pesquisa" mais adiante. Porém, indivíduos com uma LUC e epilepsia que fazem uso prolongado de FAE podem incorrer em gastos desproporcionais do próprio bolso.</p>
Valores e preferências, incluindo qualquer vulnerabilidade e questões de direitos humanos	<p>Importância da intervenção para um melhor controle das crises convulsivas</p> <p>Importância dos desfechos para um melhor funcionamento social, diminuição da estigmatização e da discriminação</p> <p>Importância dos eventos adversos devidos à intervenção</p>
Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade	<p>Disponibilidade e preço dos FAE (na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS)</p> <p>Custos de tratamento prolongado com FAE</p> <p>Treinamento do pessoal clínico</p>

Recomendações finais

A descontinuação dos FAE deve ser considerada 6 meses após a última crise convulsiva em indivíduos com LUC e epilepsia que têm baixo risco de recorrência de convulsões (definidos como pacientes com granuloma resolvido, sem calcificação residual e que estão livres de convulsões).

A terapia com FAE deve continuar em pessoas com LUC persistente aos exames de neuroimagem e naquelas com LUC resolvida, mas com calcificação residual.

Observações: Há poucas evidências sobre a duração ideal da terapia com FAE em caso de LUC; no entanto, parece ser de algumas semanas após a resolução completa da LUC.

Considerações clínicas e regionais

Não havia estudos disponíveis sobre terapia abreviada com FAE em pacientes com uma LUC e epilepsia em países além da Índia; porém, dados anedóticos da América Latina corroboram os achados publicados.

Lacunas de pesquisa

Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia com FAE para indivíduos com LUC e epilepsia?

Quais são os efeitos colaterais da terapia com FAE em indivíduos com LUC de neurocisticercose e epilepsia?

Força das recomendações

Condicional – A recomendação foi condicional porque havia poucas evidências disponíveis. Além disso, a morbidade e o custo associados à continuidade do tratamento com FAE em pacientes com LUC e epilepsia que não têm fatores de risco para recorrência de convulsões – ou seja, pacientes com granuloma resolvido, sem calcificação residual e que estão livres de convulsões há pelo menos 3 meses (47) – em ambientes com recursos limitados supera o benefício da continuidade da terapia antiepiléptica.

Observações adicionais

Muitos fatores influenciam a recorrência das convulsões em pacientes com epilepsia. Para outras considerações sobre o manejo da epilepsia, consulte as diretrizes da OMS a respeito.

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÃO 7

7

Em indivíduos com uma ou mais lesões císticas calcificadas e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?

População	Indivíduos com uma ou mais lesões de neurocisticercose calcificadas e epilepsia
Intervenção	Administração prolongada de FAE
Comparador	Regimes reduzidos de FAE
Desfecho	Menos episódios de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões

Antecedentes

A neurocisticercose continua sendo um grande desafio na saúde pública devido à epilepsia secundária associada (2, 76, 77), e é a causa mais importante de epilepsia adquirida em áreas pobres e rurais e, provavelmente, no mundo todo. A maior parte da carga da doença (80%) é sofrida por pessoas que vivem em PRBM (78).

As larvas de *T. solium* se firmam no parênquima cerebral como cistos viáveis. Como parte de seu ciclo de vida natural ou após tratamento anti-helmíntico, estes cistos degeneram, ou desaparecendo completamente, ou deixando uma pequena lesão calcificada no parênquima (4). As calcificações cerebrais são comumente encontradas em áreas onde a cisticercose é endêmica. Na população em geral, a proporção de indivíduos assintomáticos com neurocisticercose calcificada varia de 5% a 25% (79, 80-82). Em estudos hospitalares, a neurocisticercose também representa uma causa principal de epilepsia secundária em áreas endêmicas (83-86).

As calcificações cerebrais podem persistir no cérebro do hospedeiro por muitos anos. Estudos de base populacional realizados em áreas endêmicas têm associado a presença dessas calcificações à ocorrência de crises convulsivas. Embora a neurocisticercose calcificada tenha um papel importante na carga de convulsões, os fatores causais envolvidos no processo de calcificação e a fisiopatologia das crises epiléticas em pacientes com lesões calcificadas ainda não são compreendidos de forma adequada (87). A proporção de cistos viáveis e degenerescentes que resultam em cicatrizes calcificadas varia de 20% a 60% (36, 37); porém, os mecanismos envolvidos no processo de calcificação ainda não foram elucidados. Ainda não se sabe por que alguns cistos evoluem para lesões calcificadas enquanto outros regridem completamente.

A incidência de recidiva das crises convulsivas em pacientes com neurocisticercose calcificada e epilepsia não tem sido estudada de forma adequada. Nash e colaboradores relataram uma incidência de 35,6 por 100 pessoas-ano, mas, devido ao tamanho limitado da amostra, não puderam explorar os fatores de risco associados à recaída das convulsões (75). Pacientes com epilepsia e neurocisticercose calcificada geralmente permanecem sob tratamento com FAE por vários anos, e o fármaco é gradualmente retirado após 2-3 anos sem convulsões; porém, alguns desses pacientes sofrerão recaída das convulsões. Esta revisão sistemática foi realizada para avaliar as evidências visando determinar se a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a menos recaídas de crise convulsiva do que regimes abreviados.

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e na estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Tipos de estudos:	Estudos experimentais e observacionais
Tipos de participantes:	Indivíduos com neurocisticercose calcificada com um diagnóstico bem estabelecido de distúrbio convulsivo
Tipos de intervenção:	O grupo intervenção pode ter recebido qualquer FAE atualmente comercializado. O grupo controle pode ter recebido o mesmo FAE por um período mais curto. Os FAE podem ter sido utilizados individualmente (monoterapia) ou em associação.
Tipos de medidas de desfecho:	Taxa de incidência ou crises convulsivas, incidência cumulativa de crises convulsivas, tempo até a próxima crise convulsiva
Crítérios de exclusão:	Excluimos séries de casos, relatos de casos e estudos de pacientes com neurocisticercose que não tivessem lesões calcificadas.

Resumo dos achados

Nenhuma publicação foi encontrada sobre diferentes durações do tratamento com FAE em pacientes com neurocisticercose calcificada; porém, identificamos três artigos adicionais sobre o tema de FAE e neurocisticercose calcificada (76, 88, 89). Nestes artigos adicionais, a incidência cumulativa de recaída de convulsões após a descontinuação do FAE em pessoas livres de convulsões há 2 anos sob uso contínuo de FAE foi alta: mais de 80% dos pacientes tiveram recaída nos primeiros 6 meses após a interrupção do FAE, mesmo que a retirada tenha sido gradual. Consulte a Tabela A4.5.1 para uma visão geral das principais conclusões.

Tabela A4.5.1. Principais conclusões sobre a taxa de recaída em pacientes com neurocisticercose calcificada nos estudos adicionais identificados para a questão 7

Ref.	País	Participantes	Tratamento anti-helmíntico progresso	Delineamento do estudo	Tempo de seguimento após a retirada do FAE	Taxa de recaída	Tempo livre de convulsões antes da interrupção do FAE	Desmame do FAE
76	Equador	Adultos n=11	100%	Coorte prospectiva	12 meses	90,9% (10/11)	2 anos	6–8 semanas
88	Equador	Adultos n=30	50%	Coorte prospectiva	12 meses	83,3% (25/30)	2 anos	ND
89	Índia	Adultos n=8	ND	Coorte prospectiva	6 meses	100% (8/8)	2 anos	3 meses

ND: não disponível.

Del Brutto (76) descreveu 40 pacientes com neurocisticercose e epilepsia que foram seguidos prospectivamente desde o momento do diagnóstico até 12 meses após a interrupção do FAE. Dos 40 pacientes tratados com ALB, 11 apresentaram uma calcificação parenquimatosa bem definida na tomografia computadorizada de controle no mês 3. Depois que os pacientes estavam livres de convulsões por 2 anos e haviam completado o desmame dos FAE, 10 dos 11 pacientes com neurocisticercose calcificada tiveram uma recaída das convulsões. O objetivo do estudo era avaliar diferentes fatores prognósticos para a recorrência de convulsões (por exemplo, tomografia computadorizada, eletroencefalograma, tipo de convulsão). A análise univariada destes fatores mostrou que a calcificação cerebral estava significativamente associada à recidiva de convulsões. O autor sugeriu que pacientes com calcificações residuais e aqueles com convulsões recorrentes e cistos múltiplos correm um risco maior de recaída de convulsões após a interrupção do FAE.

Em um estudo de Del Brutto & Campos (88), 30 pacientes com cistos parenquimatosos foram acompanhados prospectivamente desde o diagnóstico até 12 meses após a interrupção do FAE. Os pacientes foram classificados em dois grupos: pacientes com neurocisticercose que haviam desenvolvido calcificações após tratamento com ALB e pacientes nos quais a calcificação dos cistos cerebrais parenquimatosos era devida a uma transformação espontânea. Ambos os grupos estavam livres de crises convulsivas há 2 anos quando a retirada gradual do FAE começou. Os dois grupos tiveram uma incidência cumulativa semelhante de recaída de convulsões nos primeiros 6 meses (13/15 e 12/15 pacientes), sugerindo que o risco de recaída de convulsões não está relacionado ao tratamento anterior com ALB.

Naranya & Pati (89) descreveram oito pacientes com convulsões e lesões calcificadas, que passaram por desmame dos FAE ao longo de mais de 3 meses depois de estarem livres de convulsões por 2 anos. Todos os pacientes recaíram no prazo de 6 meses. Os autores concluíram que poderia ser necessário um tratamento mais longo com FAE para pacientes com neurocisticercose e lesões calcificadas.

Avaliação da qualidade

Como os três estudos adicionais não atenderam aos critérios de inclusão da questão 7, o GRADE e a avaliação da qualidade das evidências não são aplicáveis.

Evidência para recomendações

7	Em indivíduos com uma ou mais lesões císticas calcificadas e epilepsia, a administração prolongada de FAE (por pelo menos 2 anos) está associada a melhores desfechos clínicos do que regimes mais curtos?
Fator	Explicação
Síntese narrativa do conjunto de evidências	<p>Não foi identificado nenhum estudo de diferentes durações de tratamento com FAE em indivíduos com lesão(ões) cística(s) calcificada(s) única(s) ou múltipla(s) e epilepsia.</p> <p>Três artigos adicionais foram identificados sobre recaída das crises convulsivas após a interrupção do FAE em indivíduos com lesão(ões) cística(s) calcificada(s) única(s) ou múltipla(s) e epilepsia.</p> <p>Mesmo após um intervalo de 2 anos sem crises, a taxa de recidiva 6-12 meses após a interrupção do FAE chegou a 83,3-100% em indivíduos com lesão(ões) cística(s) calcificada(s) única(s) ou múltipla(s) e epilepsia.</p>

Resumo da qualidade das evidências	A qualidade das evidências não pode ser resumida devido à falta de evidências (muito baixa).
Balço de benefícios e danos	Foi impossível determinar se o benefício da terapia prolongada com FAE em indivíduos com lesões císticas calcificadas únicas ou múltiplas e epilepsia supera o possível malefício, pois os efeitos colaterais do FAE não puderam ser estudados devido à falta de informações.
Valores e preferências, incluindo qualquer vulnerabilidade e questões de direitos humanos	<p>Importância da intervenção para um melhor controle das crises convulsivas</p> <p>Importância dos desfechos para um melhor funcionamento social, diminuição da estigmatização e da discriminação; questões de direitos humanos</p> <p>Importância dos eventos adversos devidos à intervenção</p>
Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade	<p>Disponibilidade e preço do FAE (na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS)</p> <p>Custos de tratamento prolongado com FAE: relevante para a viabilidade</p> <p>Treinamento do pessoal clínico</p>
Recomendações finais	A terapia com FAE deve ser continuada por pelo menos 2 anos em pessoas com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia. Estes pacientes devem ser monitorados de perto se o tratamento for descontinuado. Outras recomendações sobre a descontinuação da terapia com FAE podem ser encontradas no Guia de Intervenção do Programa mhGAP da OMS (90).
Considerações clínicas e regionais	Enquanto não houver evidências para embasar o uso de terapia prolongada com FAE em indivíduos com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia, as diretrizes de tratamento da Liga Internacional contra a Epilepsia devem ser consultadas.
Lacunas de pesquisa	<p>Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia com FAE para indivíduos com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia?</p> <p>Quais são os efeitos colaterais da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia?</p>
Força das recomendações	Condicional – A recomendação foi condicional devido à falta de evidências. Porém, há consenso nas diretrizes de tratamento da epilepsia da Liga Internacional contra a Epilepsia de que a epilepsia provocada por lesões cerebrais requer tratamento contínuo com FAE (91, 92). Além disso, a morbidade e o custo associados ao tratamento contínuo com FAE em indivíduos com neurocisticercose calcificada (única ou múltiplas lesões) e epilepsia sem fatores de risco para recorrência de convulsões em ambientes com recursos limitados podem superar o benefício da continuidade da terapia antiepiléptica.
Observações adicionais	Muitos fatores podem influenciar a recorrência das convulsões em pacientes com epilepsia. Para outras considerações sobre o manejo da epilepsia, consulte as diretrizes da OMS a respeito.

PERFIL DE EVIDÊNCIA: QUESTÕES 8 E 9

8	Em indivíduos vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis, quais anti-helmínticos e FAE são mais benéficos ou mais prejudiciais do que um placebo ou uma terapia de controle?
População	Indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais viáveis
Intervenção	Terapia anti-helmíntica (ALB ou PZQ com corticoides) e/ou FAE (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina ou ácido valproico)
Comparador	Placebo ou controle
Desfecho	Recidiva de crises convulsivas, eventos adversos

9	Em indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, são necessárias doses mais altas e tratamento mais prolongado com anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE para melhorar os desfechos clínicos em comparação ao tratamento padrão da neurocisticercose?
População	Indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais viáveis
Intervenção	Tratamento da neurocisticercose (anti-helmínticos, agentes anti-inflamatórios, FAE) com dose elevada e duração mais longa
Comparador	Tratamento da neurocisticercose (anti-helmínticos, agentes anti-inflamatórios, FAE) na dose e duração padrão
Desfecho	Melhores desfechos clínicos: resolução mais rápida dos sintomas/sinais neurológicos, menos episódios de recaída de convulsões ou obtenção mais frequente de um quadro livre de convulsões

Antecedentes

Muitas regiões onde a teníase por *T. solium* e a (neuro)cisticercose são endêmicas também são endêmicas para HIV/AIDS (51). Sabe-se que existem interações fisiopatológicas para outras coinfeções do HIV, tais como HIV/AIDS e malária, HIV/AIDS e tuberculose e HIV/AIDS e outros helmintos (93). Uma área afetada pela interação entre neurocisticercose e HIV/AIDS é o tratamento, pois o surgimento de uma síndrome inflamatória de reconstituição imune é possível quando indivíduos com HIV/AIDS e neurocisticercose assintomática iniciam a terapia antirretroviral altamente ativa, que pode convertê-la em neurocisticercose sintomática (94). Também podem ocorrer interações medicamentosas com os FAE em pacientes tratados com medicação antirretroviral (95).

Esta revisão sistemática foi realizada para avaliar a literatura sobre indivíduos vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, particularmente no que diz respeito ao escalonamento (doses mais elevadas, tratamento mais longo) do tratamento da neurocisticercose (anti-helmínticos, anti-inflamatórios, FAE); se resulta em melhores desfechos clínicos do que o tratamento padrão da neurocisticercose; e quais anti-helmínticos e FAE produzem benefícios e/ou danos quando comparados com um placebo ou controle.

Critérios de inclusão e exclusão

A estratégia e os resultados da busca são apresentados no Anexo 3 e na estratégia de busca e resultados da revisão sistemática para todas as nove questões PICO (Figura 3), respectivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	
Tipos de estudo:	Estudos experimentais e observacionais
Tipos de participantes:	Indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose
Tipos de intervenção:	Sem restrições às intervenções de tratamento
Tipos de medidas de desfecho:	Sem restrições
Critérios de exclusão:	Excluímos indivíduos com neurocisticercose, mas sem HIV/AIDS, indivíduos com HIV/AIDS mas sem neurocisticercose e indivíduos com neurocisticercose coinfectados com outras doenças além do HIV/AIDS.

Resumo dos achados

Há algumas sugestões de que a apresentação clínica da neurocisticercose seja diferente nas pessoas que vivem com HIV/AIDS do que nos controles HIV-negativos – com percentuais mais altos de doença sintomática e multicística, por exemplo. Porém, devido à escassez de estudos, não foi possível chegar a uma conclusão. Além disso, não foram identificados estudos relevantes sobre o tratamento de indivíduos vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis. Relatos de casos e outros documentos foram identificados em uma revisão de escopo, e os resultados foram resumidos em uma publicação (no prelo).² O tratamento e os resultados adversos em pessoas vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose são descritos nas tabelas A4.6.1 e A4.6.2. Os achados estão de acordo com os de outra revisão da literatura sobre coinfeção de HIV/AIDS e neurocisticercose (96).

A literatura disponível não permite concluir se o padrão de cuidado para indivíduos apenas com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis deve ser diferente do tratamento daqueles com HIV/AIDS concomitante. As interações medicamentosas entre antirretrovirais, anti-helmínticos e FAE devem ser consideradas cuidadosamente. São necessárias mais pesquisas para responder às questões 8 e 9.

² Jewell P, Abraham A, Schmidt V, Buell KG, Bustos J, Garcia HH, et al. Neurocysticercosis and HIV/AIDS coinfection: a scoping review [no prelo].

Tabela A4.6.1. Relatos de casos: tratamento e desfechos de pessoas vivendo com HIV/AIDS e coinfectadas com neurocisticercose

Ref.	Idade (média)	Sexo	País	Cirurgia	Anti-helmíntico, dose, duração (dias)			Corticoide, dose		Convulsões, FAE		Terapia antirretroviral	Outras terapias	Desfecho clínico	Desfecho radiológico
97	49	M	Namíbia	N	ALB	800 mg/dia	14	PRED	30 mg/dia	N	N	TDF, FTC, EFV	N	Favorável	Resolução completa
98	35	M	Índia	N	ALB	15 mg/kg por dia	28	PRED	NS	S	NS	S (NS)	N	Favorável	NS
98	40	M	Índia	N	ALB	15 mg/kg por dia	28	PRED	NS	S	LEV	S (NS)	N	Favorável, sem mais crises convulsivas	NS
99	22	F	Equador	N	ALB	800 mg/dia	30	DXM	8 mg/dia	N	PHE	ZDV, 3TC, ABC	N	Favorável	Melhora com calcificação dos cistos
100	45	M	Haiti	Laminectomia e remoção de cisto epidural	ALB	800 mg/dia	10	NS		N	N	ZDV, 3TC, ABC	N	Sintomas melhorados, mas persistentes	Resolução completa
101	32	M	Índia	Fotocoagulação por arco de xenônio	N			N		N	N	ZDV	Anti-TB (NS)	Favorável	NA
102	24	M	Burkina Faso	N	ALB	15 mg/kg por dia	14	DXM	8 mg/dia	S	NS	NS	Antitoxo (NS)	Favorável	Resolução quase completa

103	13	M	Índia	N	ALB	NS	14	S (NS)	NS	S	VAL, PHE	NS	N	Favorável	NS
104	39	F	Tailândia	Drenagem ven- tricular externa	ALB	800 mg/dia	NS	PRED	100 mg/ dia	N	N	N	N	Óbito	NA
105, 106	26	F	RDC	N	PZQ	50 mg/ kg por dia	NS	DXM	NS	S	S (NS)	N	AP	Favorável	Melhora do aspecto
107	36	F	Brasil	N	ALB	15 mg/ kg por dia	8	NS		S	PHE	D4T, 3TC, EFV	PYR/SLD	Favorável	NS
108	34	M	Burkina Faso	N	ALB	NS	NS	PRED	NS	S	CBZ	NS	N	Favorável, sem mais crises convulsivas	NS
109	46	F	África do Sul	Laminectomia e remoção de cis- to epidural	ALB	15 mg/ kg por dia	NS	DXM	8 mg/ dia	N	N	NS	N	Fraqueza persistente	NS
110	27	F	Gabão	N	ALB	15 mg/ kg por dia	NS	PRED	1 mg/ kg por dia	S	PHB	NS	N	Favorável	Resolução completa
111	24	M	Índia	N	PZQ	50 mg/ kg por dia	NS	NS		N	N	S (NS)	AMB	NS	NS
112	51	F	Índia	N	ALB	NS	NS	S (NS)	NS	S	S (NS)	S (NS)	Antitoxo (NS)	Melhora clínica lenta	Lesões persistentes
112	40	M	Honduras	N	N			N		S	S (NS)	S (NS)	Antitoxo (NS)	Favorável	NS

112	72	M	Peru	N	ALB	NS	NS	DXM	NS	N	N	N	N	Melhora clínica lenta	NS
113	36	F	Colômbia	N	ALB	800 mg/dia	NS	DXM	16 mg/dia	N	N	ZDV, 3TC, LOPr	Antitoxo (NS)	Óbito	NA
114	27	F	Honduras	N	ALB	NS	NS	NS		S	NS	S (NS)	Antitoxo (NS) GCV	Favorável, sem mais crises convulsivas	NS
94	35	M	Múltiplos	Craniotomia e exérese de cisto	NS			NS		S	NS	TDF, 3TC, EFV	N	Favorável	NS
115	29	M	México	Craniotomia e exérese de cisto	ALB	15 mg/kg por dia	NS	NS		N	N	ZDV	N	Favorável	NS
115	41	F	México	Derivação ventriculoperitoneal	N			DXM	NS	N	N	NS	PYR, SXT	Favorável	NS
116	34	F	RDC	N	ALB	15 mg/kg por dia	15	DXM	6 mg/dia	S	PHE, CBZ	TDF, FTC, ATV/r	N	Favorável	Resolução completa
117	40	M	Zimbábue	N	ALB	NS	14	S (NS)	NS	S	N	NS	N	Pequena melhora	NS
117	30	M	Zimbábue	N	PZQ	NS	14	S (NS)	NS	N	N	NS	N	Nenhuma melhora	NS
117	36	M	Zimbábue	N	PZQ	NS	NS	NS		S	PHE	NS	N	Convulsões persistentes	NS
117	25	M	Zimbábue	N	NS			NS		S	NS	NS	N	Óbito	NA
118	29	M	México	N	N			NS		N	N	NS	AMB	Favorável	NS

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; FAE: fármaco antiepiléptico; ALB: albendazol; AMB: anfotericina B; ATV/r: atazanavir/ritonavir; CBZ: carbamazepina; DXM: dexametasona; RDC: República Democrática do Congo; EFV: efavirenz; FTC: entricitabina; GCV: ganciclovir; LEV: levetiracetam; LOP/r: lopinavir/ritonavir; N: não/nenhuma; NA: não aplicável; NS: não sabe/não especificado; PHB: fenobarbital; PHE: fenitoína; PRED: prednisolona; PYR: pirimetamina; PZQ: praziquantel; SLD: sulfadiazina; SXT: trimetoprima/sulfametoxazol; TB: tuberculose; TDF: tenofovir; VAL: valproato de sódio; VP: ventriculoperitoneal; S: sim; ZDV: zidovudina.

Tabela A4.6.2. Relatos de casos: tratamento, medicamentos adicionais e desfechos adversos de pessoas vivendo com HIV/AIDS coinfetadas com neurocisticercose

Tratamento	Casos	Corticoide adjuvante	Terapia antiepiléptica	Terapia antirretroviral	Desfecho favorável	Desfechos adversos
Albendazol	15/29 (52%)	13/15 (87%)	8/15 (53%)	9/15 (60%)	11/15 (73%)	1 (7%) óbito 3 (20%) resposta clínica lenta ou pequena
Praziquantel	4/29 (14%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)	2 (50%) sintomas persistentes ou nenhuma melhora nos sintomas
Cirurgia mais albendazol	4/29 (15%)	0	0	0	1/4 (25%)	1 (25%) morreram 2 (50%) com sintomas persistentes
Cirurgia apenas	3/29 (10%)	NA	0	2/3 (67%)	3/3 (100%)	Nenhum relatado
Nenhum ou não especificado	3/29 (10%)	NA	1/3 (33%)	1/3 (33%)	2/3 (67%)	1 (33%) óbito

NA: não aplicável

Avaliação da qualidade

Como apenas relatos de casos foram identificados, não foi possível construir tabelas GRADE para as questões PICO 8 e 9.

Evidência para recomendações

8

Em indivíduos vivendo com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos parenquimatosos viáveis, quais anti-helmínticos e FAE são mais benéficos ou mais prejudiciais do que um placebo ou uma terapia de controle?

9

Em indivíduos que vivem com HIV/AIDS e neurocisticercose sintomática com cistos cerebrais parenquimatosos viáveis, são necessárias doses mais altas e tratamento mais prolongado com anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE para melhorar os desfechos clínicos em comparação ao tratamento padrão da neurocisticercose?

Fator

Explicação

Síntese narrativa do conjunto de evidências

Somente relatos de casos foram identificados.

Resumo da qualidade das evidências

A qualidade das evidências foi classificada como muito baixa.

Valores e preferências, incluindo qualquer variabilidade e questões de direitos humanos

Da perspectiva de pessoas com epilepsia ou convulsões:

os fatores a favor do tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com neurocisticercose e HIV/AIDS são os seguintes:

- importância da intervenção para um melhor controle das crises convulsivas
- importância da intervenção para uma melhor resolução dos cistos
- importância dos desfechos para um melhor funcionamento social, diminuição da estigmatização e da discriminação.

os fatores contra o tratamento anti-helmíntico de indivíduos sintomáticos com neurocisticercose e HIV/AIDS são os seguintes:

- importância dos eventos adversos devidos à intervenção
- importância das perdas econômicas devidas à hospitalização para intervenções
- importância da falta de disponibilidade de instalações de neuroimagem

Custos, uso de recursos e quaisquer outras questões relevantes de viabilidade

Disponibilidade e preço da terapia anti-helmíntica (na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS)

Acesso e custos dos exames de neuroimagem, que são uma exigência padrão antes do início da terapia anti-helmíntica associada com corticoides

Treinamento do pessoal clínico

Recomendações finais

Os pacientes com neurocisticercose e coinfeção pelo HIV devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o tratamento de pacientes com neurocisticercose sem HIV/AIDS.

Considerações clínicas e regionais

Há poucos dados disponíveis sobre indivíduos coinfectados com neurocisticercose e HIV/AIDS.

Não há dados sobre possíveis interações de medicamentos antirretrovirais e anti-helmínticos, anti-inflamatórios e FAE em indivíduos coinfectados com neurocisticercose e HIV.

Não há dados sobre a associação potencial entre a síndrome inflamatória de reconstituição imune e a neurocisticercose em indivíduos com neurocisticercose que iniciam terapia antirretroviral contra o HIV/AIDS. Portanto, deve-se ter cautela ao iniciar a terapia em indivíduos coinfectados com neurocisticercose e HIV. O tratamento de indivíduos com HIV/AIDS deve seguir as diretrizes da OMS sobre HIV/AIDS.

O tratamento da epilepsia com FAE em indivíduos coinfectados com neurocisticercose e HIV deve seguir as diretrizes da OMS para pacientes infectados com HIV e epilepsia (119).

O tratamento anti-helmíntico de indivíduos coinfectados com neurocisticercose e HIV deve estar de acordo com a literatura sobre pacientes infectados com HIV e doenças tropicais negligenciadas.

Lacunas de pesquisa

Quais são o(s) medicamento(s), dose, duração e combinação ideais de terapia anti-helmíntica combinada para indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Qual é o efeito da terapia anti-helmíntica em associação com terapia anti-inflamatória (corticoides) na gravidade, frequência e recorrência das convulsões a longo prazo e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Quais são os efeitos adversos da terapia anti-helmíntica em associação com a terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia anti-inflamatória (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Qual é o efeito da monoterapia anti-inflamatória (com corticoides) na gravidade, frequência e recorrência das convulsões a longo prazo e duração reduzida da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Quais são os efeitos adversos da monoterapia com anti-inflamatórios (corticoides) em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Quais são o(s) medicamento(s), dose e duração ideais da terapia com FAE para indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Quais são os efeitos colaterais da terapia com FAE em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS? A síndrome inflamatória de reconstituição imune ocorre em indivíduos com neurocisticercose que iniciam terapia antirretroviral para HIV/AIDS?

Se a resposta à questão acima for positiva, quais são as características clínicas da síndrome inflamatória da reconstituição imune em indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS?

Força das recomendações

Condicional – A recomendação foi considerada condicional devido à falta de evidências para o tratamento de indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS. Devem-se seguir as diretrizes listadas em “Considerações clínicas”.

Observações adicionais

É urgente a realização de estudos clínicos bem delineados de indivíduos com neurocisticercose e HIV/AIDS para responder às questões de pesquisa acima.

Referências do Anexo 4

1. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1445–9.
2. Roman G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ*. 2000;78(3):399–406.
3. Relationship between epilepsy and tropical diseases. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(1):89–93.
4. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodriguez-Carbajal J, Taveras JM, eds. *Cysticercosis of the central nervous system*. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1983:27.
5. Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*. 2003;87(1):71– 8.
6. Aguilar Rebolledo F. Perfil de la neurocisticercosis en niños mexicanos [Perfil da neurocisticercose em crianças mexicanas]. *Cirug Cirujan*. 1998;66(3):89–99.
7. Barloon TJ, Yuh WT, Chiang FL, Kao SC, Sato Y, Mehringer M. Lesions involving the fourth ventricle evaluated by CT and MR: a comparative study. *Magn Reson Imaging*. 1989;7(6):635– 42.
8. Citow JS, Johnson JP, McBride DQ, Ammirati M. Imaging features and surgery-related outcomes in intraventricular neurocysticercosis. *Neurosurg Focus*. 2002;12(6):e6.
9. Del Brutto OH. Neurocysticercosis in children: clinical and radiological analysis and prognostic factors in 54 patients. *Rev Neurol*. 1997;25(147):1681–4.
10. Del Brutto OH, Salgado P, Lama J, Del Brutto VJ, Campos X, Zambrano M et al. Calcified neurocysticercosis associates with hippocampal atrophy: a population-based study. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(1):64–8.
11. Garg RK, Karak B, Mohan Kar A. Neuroimaging abnormalities in Indian patients with uncontrolled partial seizures. *Seizure*. 1998;7(6):497–500.
12. Gongora-Rivera F, Soto-Hernandez JL, Gonzalez Esquivel D, Cook HJ, Marquez-Caraveo C, Hernandez Davila R et al. Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology*. 2006;66(3):436–8.
13. Govindappa SS, Narayanan JP, Krishnamoorthy VM, Shastry CH, Balasubramaniam 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(4):679– 84.
14. Martinez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G, Gonzalez J, Todd LE, Ancer J et al. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *Am J Neuroradiol*. 1989;10(5):1011–9.
15. Morgado C, Gomes LB, de Campos JG. Neurocysticercosis. An imaging analysis of 35 cases. *Acta Med Port*. 1994;7(5):269–75.
16. Puri V, Gupta RK. Magnetic resonance imaging evaluation of focal computed tomography abnormality in epilepsy. *Epilepsia*. 1991;32(4):460–6.
17. Rajshekhar V, Chandy MJ. Comparative study of CT and MRI in patients with seizures and a solitary cerebral cysticercus granuloma. *Neuroradiology*. 1996;38(6):542–6.
18. Roy B, Verma S, Awasthi R, Rathore RK, Venkatesan R, Yoganathan SA et al. Correlation of phase values with CT Hounsfield and R2* values in calcified neurocysticercosis. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1060–4.
19. Souza A, Nalini A, Srikanth SG. Solitary cerebral parenchymal cysticercosis: a prospective comparative study with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Neurol India*. 2013;61(6):639–43.

20. Suss RA, Maravilla KR, Thompson J. MR imaging of intracranial cysticercosis: comparison with CT and anatomopathologic features. *Am J Neuroradiol.* 1986;7(2):235–42.
21. Teitelbaum GP, Otto RJ, Lin M, Watanabe AT, Stull MA, Manz HJ et al. MR imaging of neurocysticercosis. *Am J Roentgenol.* 1989;153(4):857–66.
22. Zee CS, Segall HD, Boswell W, Ahmadi J, Nelson M, Colletti P. MR imaging of neurocysticercosis. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12(6):927–34.
23. Puri V, Gupta RK. Magnetic resonance imaging evaluation of focal computed tomography abnormality in epilepsy. *Epilepsia.* 1991;32(4):460–6.
24. Morgado C, Gomes LB, de Campos JG. Neurocysticercosis. An imaging analysis of 35 cases. *Acta Med Port.* 1994;7(5):269–75.
25. Zee CS, Segall HD, Boswell W, Ahmadi J, Nelson M, Colletti P. MR imaging of neurocysticercosis. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12(6):927–34.
26. Teitelbaum GP, Otto RJ, Lin M, Watanabe AT, Stull MA, Manz HJ et al. MR imaging of neurocysticercosis. *Am J Roentgenol.* 1989;153(4):857–66.
27. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet.* 2003;362(9383):547–56.
28. Tsang V, Wilson M. *Taenia solium* cysticercosis: an under-recognized but serious public health problem. *Parasitol Today.* 1995;11(3):124–6.
29. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 1984;311(23):1492–6.
30. Robles C. Medical treatment of cerebral cysticercosis. *Gac Med Mex.* 1981;117(9):355–63.
31. Botero D, Castano S. Treatment of cysticercosis with praziquantel in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1982;31(4):811–21.
32. Sotelo J, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J, Torres B, Rubio-Donnadieu F. Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N Engl J Med.* 1984;310(16):1001–7.
33. Romo ML, Wyka K, Carpio A, Leslie D, Andrews H, Bagiella E et al. The effect of albendazole treatment on seizure outcomes in patients with symptomatic neurocysticercosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(11):738–46.
34. Alarcón F, Duenas G, Diaz M, Cevallos N. Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis: a prospective randomized trial comparing three days, eight days and the control group without albendazole. *Rev Ecuador Neurol.* 2001;10:1–6.
35. Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, Leslie D, Leon P, Andrews H et al. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1050–5.
36. Das K, Mondal GP, Banerjee M, Mukherjee BB, Singh OP. Role of antiparasitic therapy for seizures and resolution of lesions in neurocysticercosis patients: an 8 year randomised study. *J Clin Neurosci.* 2007;14(12):1172–7.
37. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, Martinez SM, Moulton LH, Del Brutto OH et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 2004;350(3):249–58.
38. Alarcon F, Escalante L, Duenas G, Montalvo M, Roman M. Neurocysticercosis. Short course of treatment with albendazole. *Arch Neurol.* 1989;46(11):1231–6.

39. Carpio A, Santillan F, Leon P, Flores C, Hauser WA. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? *Arch Intern Med.* 1995;155(18):1982–8.
40. Padma MV, Behari M, Misra NK, Ahuja GK. Albendazole in neurocysticercosis. *Natl Med J India.* 1995;8(6):255–8.
41. Sotelo J, Escobedo F, Penagos P. Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis. A controlled trial. *Arch Neurol.* 1988;45(5):532–4.
42. Cuello-Garcia CA, Roldan-Benitez YM, Perez-Gaxiola G, Villarreal-Careaga J. Corticosteroids for neurocysticercosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis.* 2013;17(8):e583–92.
43. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Pretell EJ, Saavedra H et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia.* 2014;55(9):1452–9.
44. Singh MK, Garg RK, Nath G, Verma DN, Misra S. Single small enhancing computed tomographic (CT) lesions in Indian patients with new-onset seizures. A prospective follow-up in 75 patients. *Seizure.* 2001;10(8):573–8.
45. Chandy MJ, Rajshekhar V, Ghosh S, Prakash S, Joseph T, Abraham J et al. Single small enhancing CT lesions in Indian patients with epilepsy: clinical, radiological and pathological considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(8):702–5.
46. Chandy MJ, Rajshekhar V, Prakash S, Ghosh S, Joseph T, Abraham J et al. Cysticercosis causing single, small CT lesions in Indian patients with seizures. *Lancet.* 1989;1(8634):390–1.
47. Rajshekhar V, Jeyaseelan L. Seizure outcome in patients with a solitary cerebral cysticercus granuloma. *Neurology.* 2004;62(12):2236–40.
48. Zhao BC, Jiang HY, Ma WY, Jin DD, Li HM, Lu H et al. Albendazole and corticosteroids for the treatment of solitary cysticercus granuloma: a network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(2):e0004418.
49. Otte WM, Singla M, Sander JW, Singh G. Drug therapy for solitary cysticercus granuloma: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;80(2):152–62.
50. Padma MV, Behari M, Misra NK, Ahuja GK. Albendazole in single CT ring lesions in epilepsy. *Neurology.* 1994;44(7):1344–6.
51. Gogia S, Talukdar B, Choudhury V, Arora BS. Neurocysticercosis in children: clinical findings and response to albendazole therapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in newly diagnosed cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97(4):416–21.
52. Baranwal AK, Singhi PD, Khandelwal N, Singhi SC. Albendazole therapy in children with focal seizures and single small enhancing computerized tomographic lesions: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(8):696–700.
53. Kalra V, Dua T, Kumar V. Efficacy of albendazole and short-course dexamethasone treatment in children with 1 or 2 ring-enhancing lesions of neurocysticercosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143(1):111–4.
54. Mall RK, Agarwal A, Garg RK, Kar AM, Shukla R. Short course of prednisolone in Indian patients with solitary cysticercus granuloma and new-onset seizures. *Epilepsia.* 2003;44(11):1397–1401.
55. Garg RK, Potluri N, Kar AM, Singh MK, Shukla R, Agrawal A et al. Short course of prednisolone in patients with solitary cysticercus granuloma: a double blind placebo controlled study. *J Infect.* 2006;53(1):65–9.

56. Singhi P, Jain V, Khandelwal N. Corticosteroids versus albendazole for treatment of single small enhancing computed tomographic lesions in children with neurocysticercosis. *J Child Neurol*. 2004;19(5):323–7.
57. Prakash S, Garg RK, Kar AM, Shukla R, Agarwal A, Verma R et al. Intravenous methyl prednisolone in patients with solitary cysticercus granuloma: a random evaluation. *Seizure*. 2006;15(5):328–32.
58. Sharma SR, Agarwal A, Kar A, Shukla R, Garg RK. Evaluation of role of steroid alone and with albendazole in patients of epilepsy with single-small enhancing computerized tomography lesions. *Ann Indian Acad Neurol*. 2007;10(1):39–43.
59. Kishore D, Misra S. Short course of oral prednisolone on disappearance of lesion and seizure recurrence in patients of solitary cysticercal granuloma with single small enhancing CT lesion: an open label randomized prospective study. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:419–24.
60. Thussu A, Chattopadhyay A, Sawhney IM, Khandelwal N. Albendazole therapy for single small enhancing CT lesions (SSECTL) in the brain in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):272–5.
61. de Souza A, Thennarasu K, Yeshraj G, Kovoov JM, Nalini A. Randomized controlled trial of albendazole in new onset epilepsy and MRI confirmed solitary cerebral cysticercal lesion: effect on long-term seizure outcome. *J Neurol Sci*. 2009;276(1–2):108–14.
62. Singla M, Prabhakar S, Modi M, Medhi B, Khandelwal N, Lal V. Short-course of prednisolone in solitary cysticercus granuloma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2011;52(10):1914–7.
63. Chaurasia RN, Garg RK, Agarwal A, Kohli N, Verma R, Singh MK et al. Three day albendazole therapy in patients with a solitary cysticercus granuloma: a randomized double blind placebo controlled study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(3):517–25.
64. Pretell EJ, Garcia HH, Custodio N, Padilla C, Alvarado M, Gilman RH et al. Short regimen of praziquantel in the treatment of single brain enhancing lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2000;102(4):215–8.
65. de Souza A, Nalini A, Kovoov JM, Yeshraj G, Siddalingaiah HS, Thennarasu K. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study assessing serial magnetization transfer imaging. *Epilepsia*. 2011;52(10):1918–27.
66. Khurana N, Garg RK, Verma R, Malhotra HS, Singh MK, Shukla R. Three-day versus 15-day course of albendazole therapy in solitary cysticercus granuloma: an open label randomized trial. *J Neurol Sci*. 2012;316(1–2):36–41.
67. de Souza A, Nalini A, Saini J, Thennarasu K. T2 relaxometry helps prognosticate seizure outcome in patients with solitary cerebral cysticercosis. *J Neurol Sci*. 2017;376:1–6.
68. Abraham A, Bustos JA, Carabin H, de Meijere R, Sahu PS, Rajshekhar V et al. The effectiveness of anti-inflammatory and anti-seizure medication for individuals with single enhancing lesion neurocysticercosis: a meta-analysis and expert group-based consensus recommendations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009193.
69. Kalra V, Mittal R. Duration of antiepileptic drug (AED) therapy. *Indian J Pediatr*. 1998;65(5):772–5. doi: 10.1007/BF02731068. PMID: 10773939.
70. Sharma M, Singh T, Mathew A. Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD009027.

71. Thussu A, Arora A, Prabhakar S, Lal V, Sawhney IM. Acute symptomatic seizures due to single CT lesions: how long to treat with antiepileptic drugs? *Neurol India*. 2002;50(2):141–4.
72. Gupta M, Agarwal P, Khwaja GA, Chowdhury D, Sharma B, Bansal J et al. Randomized prospective study of outcome of short term antiepileptic treatment in small single enhancing CT lesion in brain. *Neurol India*. 2002;50(2):145–7.
73. Singhi PD, Dinakaran J, Khandelwal N, Singhi SC. One vs two years of anti-epileptic therapy in children with single small enhancing CT lesions. *J Trop Pediatr*. 2003;49(5):274–8.
74. Verma A, Misra S. Outcome of short-term antiepileptic treatment in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(3):174–7.
75. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, Bustos JA, Gilman RH, Gonzalez AE et al. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1099–105.
76. Del Brutto OH. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology*. 1994;44(9):1706–9.
77. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. Relationship between epilepsy and tropical diseases. *Epilepsia*. 1994;35(1):89–93.
78. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part I of II. *Epilepsy Curr*. 2010;10(4):75–9.
79. Sánchez AL, Lindbäck J, Schantz PM, Sone M, Sakai H, Medina MT et al. A population-based, case-control study of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93(3):247–58.
80. Fleury A, Gomez T, Alvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarria A et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):139–45.
81. Moyano LM, O’Neal SE, Ayvar V, Gonzalvez G, Gamboa R, Vilchez P et al. High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(12):e0005130.
82. Del Brutto OH, Issa NP, Salgado P, Del Brutto VJ, Zambrano M, Lama J et al. The association between neurocysticercosis and hippocampal atrophy is related to age. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):243–8.
83. Garcia HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VC, Pilcher JB, Herrera G et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru. *Lancet*. 1993;341(8839):197–200.
84. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10):e2480.
85. Debaq G, Moyano LM, Garcia HH, Boumediene F, Marin B, Ngoungou EB et al. Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):e0005153.
86. Hussain J, Srinivasan S, Serane VT, Mahadevan S, Elangovan S, Bhuvaneshwari V. Cranial computed tomography in partial motor seizures. *Indian J Pediatr*. 2004;71(7):641–4.
87. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology*. 2004;62(11):1934–8.
88. Del Brutto OH, Campos X. Discontinuation of antiepileptic drugs in patients with calcified neurocysticercosis. *J Epilepsy*. 1996;9(4):231–3.

89. Narayana RV, Pati R. Do calcified lesions require longer duration of treatment? *Epilepsia*. 2011;52(Suppl. 6):p065.
90. MI-mhGAP Manual de Intervenções para transtornos mentais, neurológicos e por uso de álcool e outras drogas na rede de atenção básica à saúde. Versão 2.0. Washington (DC): Organização Pan-Americana da Saúde; 2018 (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49096/9789275719572-por.pdf>, consultado em 23 de março de 2021).
91. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2.
92. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
93. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/152896/WHO_HTM_NTD_NZD_2015.05_eng.pdf, consultado em maio de 2021).
94. Serpa JA, Moran A, Goodman JC, Giordano TP, White AC Jr. Neurocysticercosis in the HIV era: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(1):113–7.
95. Bhigjee AI, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology*. 2006;67(12 Suppl 4):S19–22.
96. Herrera Vazquez O, Romo ML, Fleury A. Neurocysticercosis and HIV Infection: what can we learn from the published literature? *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(5):357–65.
97. Agaba E, Modi D, Gunduz O, Modi Z. Subcutaneous nodules of cysticercosis as a sign of asymptomatic neurocysticercosis in an HIV positive patient. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):861–3.
98. Anand KS, Wadhwa A, Garg J, Mahajan RK. HIV-associated neurocysticercosis. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(2):120–2.
99. Chianura L, Sberna M, Moioli C, Villa MR, Orcese C, Causarano R. Neurocysticercosis and human immunodeficiency virus infection: a case report. *J Travel Med*. 2006;13(6):376–80.
100. Delobel P, Signate A, El Guedj M, Couppie P, Gueye M, Smadja D et al. Unusual form of neurocysticercosis associated with HIV infection. *Eur J Neurol*. 2004;11(1):55–8.
101. George AE, Biswas J, Agarwal R, Kumarasamy N, Solomon S. Subretinal cysticercosis in a patient with AIDS: treatment with xenon arc photocoagulation. *Retina*. 1999;19(5):467–8.
102. Giordani MT, Tamarozzi F, Cattaneo F, Brunetti E. Three cases of imported neurocysticercosis in northern Italy. *J Travel Med*. 2014;21(1):17–23.
103. Gupta V, Yadav TP. “Starry sky”-appearing neurocysticercosis in paediatric HIV infection. *J Indian Acad Clin Med*. 2012;13(4):316–8.
104. Itani MM, Jørgensen GM. Cerebral cysticercosis is a rare cause of hydrocephalus. *Ugeskr Laeg*. 2013;175(23):1651–2.
105. Jung A, Thaker H, Ming A. Casualties of conflict: a case report of neurocysticercosis, reactivation of toxoplasmosis in an HIV positive pregnant patient (P2542). *Eur J Neurol*. 2008;15(Suppl. 3):342.
106. Lillie P, Parsonage M, Barlow G, Thaker H. Neurocysticercosis with communicating hydrocephalus in an HIV-positive patient (P105). *HIV Med*. 2006;7(Suppl. 1):27.

107. Martins JCM, Cruzeiro MM, Pires LA. Neurotoxoplasmosis and neurocysticercosis in patient with AIDS – case report. *Rev Neuroci*. 2015;23(03):443–50.
108. Millogo A. Epilepsy revealing neurocysticercosis in an HIV positive patient with subcutaneous nodules. *N Afr Middle East Epilepsy J*. 2013;2(1):8.
109. Motsepe T, Ackermann D. Spinal and vertebral neurocysticercosis in an HIV-positive female patient. *South Afr J Epidemiol Infect*. 2012;27(3):133–6.
110. Okome-Nkoumou MM, Ondounda M, Dzeing-Ella A, MOUNGUENGUI D, MADJINOUI MI, CLEVENBERGH P et al. Epileptiform seizures revealing neurocysticercosis: report of two clinical cases in Libreville, Gabon. *Trop Doct*. 2010;40(4):235–7.
111. Pandey K, Sinha PK, Das VR, Sur D, Kumar N, Bhattacharya SK. Neurocysticercosis in a patient with visceral leishmaniasis co-infected with HIV: a case report. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;13(3):144–5.
112. Prasad S, MacGregor RR, Tebas P, Rodriguez LB, Bustos JA, White AC Jr. Management of potential neurocysticercosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):e30–4.
113. Ramos JM, Masia M, Padilla S, Bernal E, Martin-Hidalgo A, Gutiérrez F. Fatal infection due to larval cysts of cestodes (neurocysticercosis and hydatid disease) in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients in Spain: report of two cases. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):719–23.
114. Ruziev SR, Moll CL, Engel LS. “Treated the horse but forgot the zebra”: a case of neurocysticercosis. *J Invest Med*. 2010;58(2):407.
115. Soto Hernandez JL, Ostrosky Zeichner L, Tavera G, Gomez Avina A. Neurocysticercosis and HIV infection: report of two cases and review. *Surg Neurol*. 1996;45(1):57–61.
116. Taha H, Das S. Cerebral mass in HIV infection. *BMJ*. 2013;347:f6314.
117. Thornton CA, Houston S, Latif AS. Neurocysticercosis and human immunodeficiency virus infection. A possible association. *Arch Neurol*. 1992;49(9):963–5.
118. White AC Jr, Dakik H, Diaz P. Asymptomatic neurocysticercosis in a patient with AIDS and cryptococcal meningitis. *Am J Med*. 1995;99(1):101–2.
119. Anti-epileptic medications for adults and children with HIV. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 (<https://www.who.int/docs/default-source/mental-health/mhgap/epilepsy-and-seizures/epilepsy-q14.pdf>, consultado em 22 de junho de 2020).

