



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO VOMULÉTRICA DAS ESTRUTURAS CEREBRAIS
EM PACIENTES COM NEUROCISTICERCOSE E
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL**

JAÍSA QUEDI DE ARAÚJO E SILVA

Porto Alegre, dezembro de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JAÍSA QUEDI DE ARAÚJO E SILVA

Orientador: Prof. Dra. Juliana Ávila Duarte

Coorientador: Prof. Dr. Marino M. Bianchin

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre
2020

CIP - Catalogação na Publicação

Quedi de Araujo e Silva , Jaisa
AVALIAÇÃO VOMULÉTRICA DAS ESTRUTURAS CEREBRAIS EM
PACIENTES COM NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO
TEMPORAL MESIAL / Jaisa Quedi de Araujo e Silva . --
2020.

60 f.

Orientadora: Juliana Ávila Duarte.

Coorientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. neurocisticercose. 2. epilepsia lobo temporal
mesial. 3. volumetria cerebral. 4. ressonância
magnética. 5. esclerose hipocampal . I. Ávila Duarte,
Juliana, orient. , II. Muxfeldt Bianchin, Marino,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FOLHA DE APROVAÇÃO

JAÍSA QUEDI DE ARAUJO E SILVA

AVALIAÇÃO VOMULÉTRICA DAS ESTRUTURAS CEREBRAIS EM
PACIENTES COM NEUROCISTICERCOSE E
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do título de mestra em
Escolha a área da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Ávila Duarte

Aprovada em:Porto Alegre, 17 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Raphael M. Castilhos
(PPGCM - UFRGS)

Prof. Dra. Maira Rozenfeld Olchik
(PPGCM - UFRGS)

Prof. Dra. Andrea Garcia De Almeida
(Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Serviço de Neurologia)

Prof. Dra. Carolina M. Torres
(Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Serviço de Neurologia)

*“Só se pode alcançar um grande êxito quando
nos mantemos fiéis a nós mesmos.”*

Friedrich Nietzsche

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao Hospital de Clínicas e ao serviço de Neurologia da UFRGS, pela permissão em coletar os dados da pesquisa deste trabalho.

A minha amiga e orientadora, Juliana Ávila Duarte, por sua dedicação, carinho e ensinamentos de neurorradiologia e pesquisa, sempre me incentivando e auxiliando na minha trajetória médica.

Ao meu co-orientador, Marino Muxfeldt Bianchin, pela oportunidade, orientação e ensinamentos de pesquisa transmitidos nesses últimos dois anos.

Aos físicos médicos Maurício Anés e Guilherme Ribeiro Garcia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por todo o suporte técnico durante esses dois anos, para a obtenção de imagens de ressonância magnética.

À minha amiga e colega Bruna Arruda, pela grande parceria e por disponibilizar os dados volumétricos dos pacientes incluídos neste projeto.

À querida Sandra Polita pelo seu empenho em melhorar os resultados obtidos, acrescentado a volumetria de pacientes controle.

Ao meu marido, Guilherme Basile Neto, por todo amor, compreensão e incentivo nessa minha caminhada.

A minha mãe Marta Quedi e irmão Gabriel Quedi por sempre terem me dado todo o suporte para que eu alcançasse meus objetivos e por serem meus grandes estimuladores.

Em memória do meu amado pai que sempre foi um grande incentivador dos meus projetos e um grande fã da minha trajetória médica.

RESUMO

A neurocisticercose (NCC) é uma das infecções parasitárias mais comuns do sistema nervoso central e um dos agentes etiológicos mais comuns da epilepsia focal. Há evidências que sugerem que a NCC pode contribuir, ou até mesmo causar epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) associada a esclerose hipocampal (ELTM-HC). Estudos de volumetria cerebral podem auxiliar a entender a relação entre neurocisticercose e esclerose hipocampal.

Objetivos

Estudar a existência de uma possível relação entre a redução do volume cerebral em pacientes com neurocisticercose e epilepsia do lobo temporal mesial, bem como avaliar o possível impacto disso em aspectos clínicos e de neuroimagem nesses pacientes.

Métodos

Este é um estudo transversal, retrospectivo e exploratório. Os participantes foram distribuídos em cinco grupos e dentre os critérios de elegibilidade era preciso possuir pelo menos um exame de imagem por ressonância magnética (RM) disponível e considerado viável. As volumetrias das seguintes estruturas cerebrais foram comparadas: córtex cerebral total, lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal, lobo occipital, cerebelo, sistema límbico total, sistema límbico WM (substância branca), amígdala, hipocampo e tálamo. A análise volumétrica foi realizada por meio da ferramenta T1 MultiAtlas Segmentation, parte do Brain GPS©. Para a avaliação da diferença dos volumes das estruturas cerebrais entre esses grupos foi utilizada a análise multivariada da variância (MANOVA).

Resultados

Oitenta e cinco pacientes foram incluídos, divididos entre cinco grupos: neurocisticercose isolada (n=19, 22.5%); epilepsia do lobo temporal mesial (n=17, 20%); epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (n=20, 23,5%) epilepsia do lobo temporal mesial com neurocisticercose (n=11, 13%); controles (n=18, 21%). Nesse estudo não encontramos diferenças volumétricas estatisticamente significativas nas estruturas estudadas nos diferentes grupos avaliados.

Conclusão

Apesar de não encontrarmos valores que permitam conclusões definitivas, o nosso estudo sugeriu que os pacientes com lesão isoladamente ou em combinação não apresentaram diferença significativa em relação à avaliação volumétrica do cérebro, sugerindo que não há ação aditiva dessas lesões em causar alterações morfoestruturais cerebrais.

Palavras chave: neurocisticercose, epilepsia lobo temporal mesial, volumetria cerebral, ressonância magnética.

ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is one of the most common parasitic infections of the central nervous system and one of the most common etiological agents of focal epilepsy. There is evidence to suggest that NCC may contribute to, or even cause, mesial temporal lobe epilepsy (ELTM) associated with hippocampal sclerosis (ELTM-HC). Studies of cerebral volumetry may help to understand the relationship between neurocysticercosis and hippocampal sclerosis.

Objective

To study the existence of a possible relationship between reduced brain volume in patients with neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy, as well as to evaluate the possible impact of this on clinical and neuroimaging aspects in these patients.

Methods

This is an cross-sectional, retrospective, and exploratory study and participants have been distributed into five groups. Patients needed to meet the eligibility criteria, among them it was necessary to have at least one magnetic resonance imaging (MRI) exam available and considered viable for the proposed post-processing, based on pre-specified technical parameters. The volumetries of the following brain structures were compared: total cerebral cortex, frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, occipital lobe, cerebellum, total limbic system, WM limbic system (white matter), amygdala, hippocampus and thalamus. Volumetric analysis was performed using the T1 MultiAtlas Segmentation tool, part of Brain GPS ©. To assess the difference in brain structure volumes between these groups, multivariate analysis of variance (MANOVA) was used.

Results

Eighty-five patients were included, divided into five groups: isolated neurocysticercosis (n = 19, 22.5%); epilepsy of the mesial temporal lobe (n = 17, 20%); mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (n = 20, 23.5%) mesial temporal lobe epilepsy with neurocysticercosis (n = 11, 13%); controls (n = 18, 21%). In this study, we did not find statistically significant volumetric differences in the structures studied in the different groups evaluated.

Conclusion

Although we did not find values that allow definitive conclusions, our study suggested that patients with lesions alone or in combination did not present a significant difference in relation to the volumetric evaluation of the brain, suggesting that there is no additive action of these lesions in causing brain morphostructural changes.

Key words: neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, volumetric cerebral, magnetic resonance imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figuras da dissertação

Figura 1. Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.

Figura 2. Ciclo de vida da *Taenia solium*, agente causador da cisticercose.

Figura 3. Esquema proposto por Bianchin et al para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH.

Figura 4. Exemplo de avaliação volumétrica automática - ferramenta T1 MultiAtlas Segmentation, parte do Brain GPS©.

Figura 5. Figura contendo o fluxograma do marco inicial.

Figuras do artigo

Figure 1. Schematic example of image analysis by Brain GPS©

Figure 2. Diagram showing sample selection strategy

Figure 3. Magnetic resonance images in a patient with MTLE-HS plus NCC.

Figure 4. Cerebral cortex, frontal lobe, parietal lobe and temporal lobe volumes in each of the groups.

Figure 5. Occipital lobe, cerebellum, limbic system and limbic system white matter (WM) volumes in each of the groups.

Figure 6. Amygdala, hippocampus and thalamus volumes in each of the groups.

LISTA DE TABELAS

Figuras do artigo

Table 1. Volumetric Analysis of structures

Table 2. Study groups and demographic features

Table 3. Clinical features of subjects with epilepsy

Table 4. Legend of the groups in figures 4, 5 and 6.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. NCC: Neurocisticercose, do inglês *Neurocysticercosis*
2. SNC: Sistema Nervoso Central
3. cNCC: Neurocisticercose calcificada crônica, do inglês *chronic calcified neurocysticercosis*
4. EEG: Eletroencefalograma
5. TSE/TFE: Turbo spin eco, do inglês *turbo field echo*
6. GRE: Gradiente eco
7. EPI: Imagens ecoplanares
8. ICV: Volume intracraniano
9. Whole brain: Volume cerebral total
10. DP/SD: Desvio padrão, do inglês *standard deviation*
11. TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
12. ELTM/ MTLE: Epilepsia do lobo temporal mesial, do inglês *Mesial temporal lobe epilepsy*
13. ELTM-HS/ MTLE-HS: Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo, do inglês *Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*
14. EH/HS: Esclerose hipocampal, do inglês
15. RM/MRI: Ressonância magnética, do inglês *Magnetic resonance imaging*.
16. WM: *white matter*
17. HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
18. IQR: *interquartile range*
19. GLM: *general linear model*
20. PACS: sistema de comunicação e arquivamento de imagens
21. SciELO: *Scientific Electronic Library Online*

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 <i>Estratégias para localizar e selecionar as informações</i>	15
2.2 <i>Revisão da literatura: Neurocisticercose e Epilepsia do Lobo Temporal Mesial</i>	16
2.3 <i>Revisão da literatura: Volumetria cerebral</i>	20
3. MARCO CONCEITUAL	22
4. JUSTIFICATIVA	24
5. OBJETIVOS	25
5.1 <i>Objetivo principal</i>	25
5.2 <i>Objetivos Secundários</i>	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	30
<i>ABSTRACT</i>	32
<i>INTRODUCTION</i>	34
<i>MATERIALS AND METHODS</i>	36
<i>RESULTS</i>	42
<i>DISCUSSION</i>	49
<i>CONCLUSION</i>	50
<i>REFERENCES</i>	51
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
8.1 <i>Conclusão</i>	55
8.2 <i>Perspectivas Futuras</i>	55
9. ANEXOS E/OU APÊNDICES	56
9.1 <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>	56
9.2 <i>STROBE</i>	60

1. INTRODUÇÃO

A neurocisticercose (NCC) é uma das doenças parasitárias mais comum do sistema nervoso central e uma das principais causas de epilepsia focal em todo o mundo, afetando milhões de pacientes. É uma infecção causada pela forma cística da tênia do porco, *Taenia solium*, um helminto do tipo platelmintos, que pertencem à classe Cestoda.

A aparência radiológica da neurocisticercose varia dependendo do estágio da doença e o estágio da doença determina o tratamento apropriado. Locais onde está patologia é endêmica, a neurocisticercose calcificada crônica (cNCC) pode ser observada em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH).

Estudos epidemiológicos sugerem que a neurocisticercose é uma das principais causas de epilepsia sintomática em países em desenvolvimento. A associação entre NCC e epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é discutida por alguns autores. O NCC parece emergir como um agente causador ou contribuinte para o desenvolvimento da ELTM em alguns pacientes. Essa associação é importante porque pode ter impacto na avaliação e tratamento de uma proporção considerável de pacientes com epilepsia (Bianchin MM et al, 2017).

Em uma das hipóteses acredita-se que a neurocisticercose atue como uma lesão precipitante inicial da ELTM-EH, na qual a lesão hipocampal poderia, eventualmente, levar a ELTM-EH. Cabe ressaltar, porém, que a ELTM-EH também pode surgir na ausência de neurocisticercose, de modo que, de acordo com esta hipótese, a neurocisticercose seria uma das etiologias possíveis (e não a única causa) de ELTM-EH (Bianchin MM et al., 2012).

Nesse contexto a neuroimagem tem papel muito importante para elucidar a respeito dessa possível relação entre neurocisticercose e a ELTM-EH. Nosso estudo visa avaliar a volumetria das estruturas cerebrais a fim de encontrar uma correlação entre a alteração da volumetria cerebral e a presença das doenças, tanto de forma isolada quando em suas combinações. Foi acrescentada a volumetrias dos pacientes do grupo controle a fim de obtermos resultados mais precisos.

Os métodos de processamento mais usados para a avaliação dos volumes das estruturas cerebrais são a volumetria manual e o processamento automático voxel-a-voxel. Na volumetria manual é realizada uma delimitação de regiões de interesse (regions of interest - ROIs); já os métodos de processamento automático voxel-a-voxel realizam uma série de transformações nas imagens para que as mesmas sejam analisadas estatisticamente (Hammers et al., 2003).

Em nosso estudo a análise volumétrica destas estruturas foi feita por meio da ferramenta T1 MultiAtlas Segmentation, parte do Brain GPS©. Nesse programa as imagens de alta resolução são enviadas para análise e segmentação das diversas estruturas cerebrais, conforme as suas características regionais, podendo assim individualizá-las e conseqüentemente mensurá-las. Com o resultado das volumetrias pode-se então estabelecer modelos matemáticos para caracterizar as mudanças neuroanatômicas nos pacientes.

Este trabalho de dissertação foi estruturado de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação (UFRGS) e originou um artigo que está formatado de acordo com as normas do STROBE.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados ao mecanismo e impacto fisiopatológico da neurocisticercose no desenvolvimento da epilepsia do lobo temporal mesial associada às alterações na volumetria cerebral.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1990 a 2020.

Foram realizadas buscas através dos termos “neurocisticercose”, “epilepsia lobo temporal mesial” e “volumetria cerebral e suas combinações”.

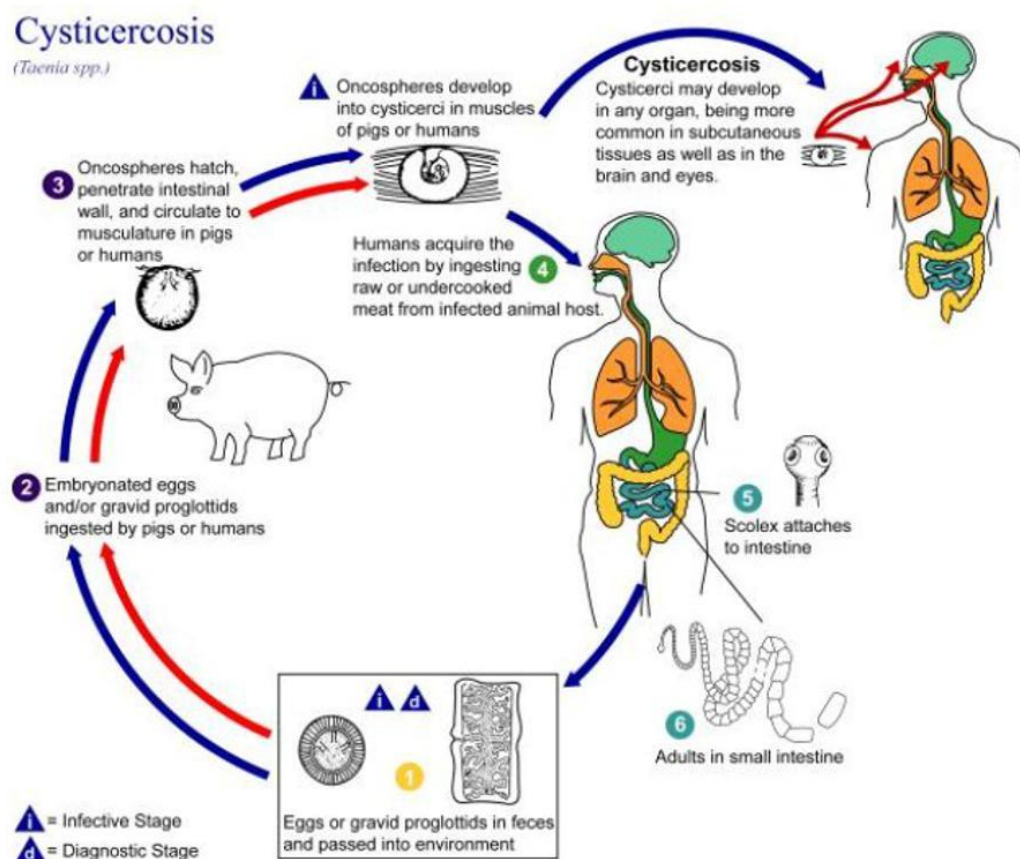
Figura 1. Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.

Palavras Chaves		
<ul style="list-style-type: none"> - Neurocysticercosis - Mesial temporal lobe epilepsy - Cerebral volumetry 		
PUBMED	LILACS	SCIELO
1. Neurocysticercosis (3338) 2. Mesial temporal lobe epilepsy (3531) 3. Volumetric cerebral (8977)	1. Neurocysticercosis (473) 2. Mesial temporal lobe epilepsy (290) 3. Volumetric cerebral (0)	1. Neurocysticercosis (320) 2. Mesial temporal lobe epilepsy (93) 3. Volumetric cerebral (18)
1 + 2 (23) 1 + 3 (2) 2 + 3 (142) 1 + 2 + 3 (0)	1 + 2 (59) 1 + 3 (0) 2 + 3 (0) 1 + 2 + 3 (0)	1 + 2 (3) 1 + 3 (1) 2 + 3 (0) 1 + 2 + 3 (0)

2.2 Revisão da literatura: Neurocisticercose e Epilepsia do Lobo Temporal Mesial

Conhecida como uma doença de suínos em civilizações antigas, a cisticercose é atualmente considerada a infecção helmíntica mais comum do sistema nervoso e uma das principais causas de epilepsia adquirida em todo o mundo. A doença ocorre quando os seres humanos se tornam hospedeiros intermediários da tênia *Taenia solium* por ingerir seus ovos de alimentos contaminados ou, na maioria das vezes, diretamente de um portador de *Taenia* pela via fecal-oral. Uma vez no intestino humano, os ovos de *Taenia* evoluem para oncosferas que, por sua vez, atravessam a parede intestinal e se alojam em tecidos humanos - especialmente o sistema nervoso - onde os cisticercos se desenvolvem.

Figura 2. Ciclo de vida da *Taenia solium*, agente causador da cisticercose.



Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

O cérebro é um ambiente hostil no qual os parasitas tentam escapar da vigilância imunológica enquanto o hospedeiro está tentando expulsar a infecção. Em alguns casos, os cisticercos são destruídos por esse ataque imunológico, enquanto em outros, os parasitas podem viver inalterados por anos. Os cisticercos podem estar localizados no parênquima cerebral, no espaço subaracnóideo, no sistema ventricular ou na medula espinhal, causando uma miríade de alterações patológicas que são as principais alterações responsáveis pelo pleomorfismo clínico da neurocisticercose.

As convulsões são a manifestação clínica mais comum da doença, mas alguns pacientes apresentam déficits focais, hipertensão intracraniana ou declínio cognitivo. Com exceção das lesões císticas que mostram o escólex como um nódulo excêntrico, os achados de neuroimagem da neurocisticercose são inespecíficos e podem ser observados em outras doenças do sistema nervoso.

A associação entre neurocisticercose e epilepsia é bem conhecida, sendo este um importante fator de risco para crises epiléticas em muitas regiões endêmicas de *Taenia solium* no mundo. Neste contexto, a correlação entre a NCC e epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) vêm sendo estudada nos últimos anos. Segundo os últimos estudos a NCC parece surgir como um agente causador e/ou contribuinte da ELTM em alguns pacientes (Bianchin MM et al, 2017).

A epilepsia do lobo temporal mesial é a forma mais comum de epilepsia parcial. As convulsões da ELTM com esclerose hipocampal (ELTM-EH) são tipicamente resistentes à terapia com drogas antiepiléticas. Embora os distúrbios de memória sejam esperados, a atenção verbal e as funções do lobo frontal também podem ser prejudicadas (Celiker US et al, 2018).

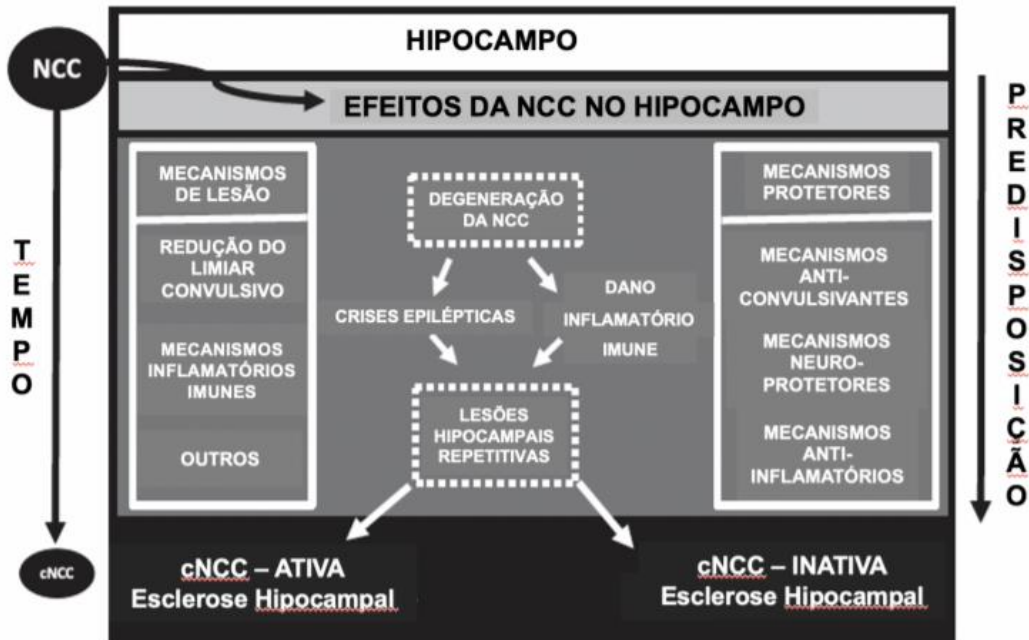
Na ELTM, frequentemente observa-se o envolvimento de estruturas do lobo temporal mesial, culminando em esclerose dessas (esclerose temporal mesial) (Camacho; Castillo, 2007). Para a avaliação do lobo temporal o método de escolha é a ressonância magnética, na qual o hipocampo pode ser devidamente caracterizado, a fim de detectar se há ou não a presença de esclerose hipocampal (EH). Idealmente, é necessário um protocolo de RM específico, com sequências coronais angulares de cortes finos em ângulo reto com o eixo longitudinal do hipocampo. As sequências T2 e FLAIR são as mais utilizadas, podendo observar-se redução do volume hipocampal, hipersinal nas

sequências T2 e FLAIR e alterações morfológicas do hipocampo com perda de sua arquitetura interna (interdigitações).

Para Singla *et al* existem quatro mecanismos que poderiam explicar a coexistência de neurocisticercose e esclerose hipocampal no mesmo paciente, dentre eles seriam: 1) presença de crises epiléticas secundárias a neurocisticercose que poderiam provocar injúria precipitante inicial para o desenvolvimento da EH; 2) o hipocampo poderia estar envolvido em uma resposta de gliose ou mesmo inflamatória devido a presença de um cisticerco localizado na proximidade; 3) o foco epilético induzido por um cisticerco em degeneração poderia induzir alterações epileptogênicas no hipocampo por meio de kindling (modelo de indução de epilepsia por estimulação elétrica de áreas no sistema límbico, amígdala e hipocampo); e 4) a coexistências das duas condições pode ser simplesmente ao acaso (Singla *et al.*, 2007).

Para Bianchin *et al* e Del Brutto *et al* tanto as crises epiléticas reativas agudas, as quais ocorrem durante a degeneração dos cisticercos, nos estágios coloide e granular, quanto a recorrência frequente de crises a longo prazo, que ocorrem no estágio calcificado, poderiam levar ao desenvolvimento de ELTM. Além disso, afirmam que a indução da EH nesses casos poderia ser tanto por inflamação local no hipocampo quanto por degeneração hipocampal secundária a inflamação difusa ou em localização remota, fora dos circuitos límbicos.

Figura 3. Esquema proposto por Bianchin et al para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH.



Adaptada de Bianchin et al, 2017 (BIANCHIN et al., 2017).

Abreviações: NCC = neurocisticercose; cNCC = neurocisticercose calcificada; ELTM-EH = epilepsia do lobo temporal associada a esclerose hipocampal.

2.3 Revisão da literatura: Volumetria cerebral

Com a advento da ressonância magnética (RM) nós conseguimos aumentar substancialmente nossa capacidade de examinar a anatomia cerebral e as funções do cérebro em diversas patologias. Na RM a sequência ponderada em T1 é uma das ferramentas de imagem mais amplamente adotadas na prática clínica de rotina para avaliar a anatomia do cérebro e patologias relacionadas.

A análise quantitativa das imagens ponderadas em T1 de alta resolução fornece marcadores úteis para medir as mudanças anatômicas cerebrais. A caracterização quantitativa das alterações volumétricas cerebrais durante a progressão de diversas doenças nos permite avaliar as alterações morfoestruturais cerebrais, o que poderá auxiliar na compreensão das patologias e no controle evolutivo. Um exemplo é a avaliação de pequenas estruturas cerebrais do sistema límbico com particular interesse em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

Os métodos de segmentação de imagens utilizam algoritmos que delimitam regiões de interesse (ROI), como estruturas ou regiões anatomicamente bem definidas. Além da segmentação manual, podem ser implementados métodos de segmentação semiautomática e automática. Com o avanço da tecnologia, automatizar o processo de segmentação de imagens tem se tornado cada vez mais importante para aprimorar a visualização anatômica e funcional do cérebro.

A segmentação automática depende apenas de algoritmos de computador eliminando a necessidade e influência do anatomista, é eficiente em termos de tempo, mas exigem uma grande validação contra métodos manuais para determinar a especificidade e validade das medições. Segundo Scheinfeld, o resultado obtido no processo computadorizado elimina os vieses diagnósticos do médico radiologista que é baseado em uma avaliação subjetiva, a qual pode sofrer diversas variações dependendo da qualidade da imagem, da possível sutileza do achado radiológico, da sobreposição de estruturas ou mesmo decorrente de fadiga visual e distração (Scheinfeld et al., 2017).

Figura 4. Exemplo de avaliação volumétrica automática – ferramenta T1 MultiAtlas Segmentation, parte do Brain GPS©.



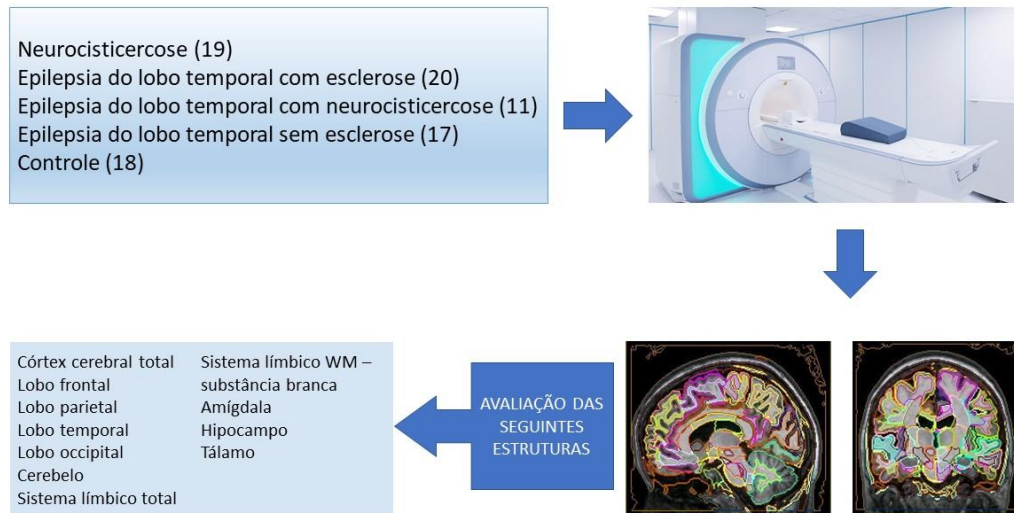
3. MARCO CONCEITUAL

A neurocisticercose (NCC) é uma das infecções parasitárias mais comuns do sistema nervoso central, especialmente em países em desenvolvimento. É um dos agentes etiológicos mais comuns da epilepsia focal, tornando-se um importante assunto de saúde pública.

Nesses pacientes, os pesquisadores relataram uma associação entre NCC e epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal. Esta é uma síndrome epiléptica comumente associada a convulsões resistentes ao tratamento, sendo também a forma mais prevalente de epilepsia resistente aos fármacos, que é tratada cirurgicamente na maioria dos centros de cirurgia de epilepsia (Bianchin MM et al, 2017).

As demais estruturas cerebrais são pouco avaliadas, desconhecendo-se o verdadeiro impacto das suas possíveis alterações morfoestruturais em pacientes com neurocisticercose e/ou epilepsia do lobo temporal mesial com ou sem esclerose hipocampal. Nosso particular interesse visa descobrir se há redução no volume das estruturas cerebrais em pacientes com as patologias acima descritas e se essas alterações são significativas na comparação com pacientes controle sem comorbidades. Nesse contexto, a neuroimagem tem papel muito importante para entender essa relação, visando quantificar uma possível redução do volume estrutural cerebral.

Figura 5. Figura contendo o fluxograma do marco inicial.



4. JUSTIFICATIVA

A neurocisticercose (NCC) é uma doença de origem parasita e potencialmente endêmica, ocasionando epilepsia crônica, afetando diretamente a vida de milhares de pacientes. Há evidências recentes e crescentes que sugerem que a NCC pode contribuir, ou até mesmo causar epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM).

A avaliação de pacientes com ELTM tradicionalmente se concentra no estudo do hipocampo. Esses pacientes, no entanto, podem apresentar anormalidades estruturais em outras áreas do cérebro. Nosso objetivo é desenvolver uma correlação entre a redução do volume das estruturas cerebrais em pacientes com neurocisticercose e epilepsia do lobo temporal mesial.

Se essa associação existir, e dependendo da sua magnitude, ela pode ser importante, uma vez esta que pode ter impacto considerável na avaliação e tratamento de um grande número de pacientes com epilepsia que vivem em regiões em desenvolvimento.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Estudar uma possível relação entre a redução volumétrica cerebral em pacientes com neurocisticercose e/ou epilepsia do lobo temporal.

5.2 Objetivos Secundários

Correlacionar o volume das estruturas cerebrais com características clínicas da epilepsia dos indivíduos com cada uma das condições acima, isoladamente ou em combinações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] W. A. Hause, "Incidence and prevalence." In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 47–57, 1998.
- [2] D. Yilmazer-Hanke, E. O'Loughlin, K. McDermott. "Contribution of amygdala pathology to comorbid emotional disturbances in temporal lobe epilepsy". *Journal Neuroscience Research*, vol. 94, no. 6, pp.486-503, 2016.
- [3] H. Malikova, L. Kramska, Z. Vojtech, J. Sroubek, J. Lukavsky, R. Liscak. "Relationship between remnant hippocampus and amygdala and memory outcomes after stereotactic surgery for mesial temporal lobe epilepsy". *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 19, no. 11, pp. 2927-2933, 2015.
- [4] O.H. Del Brutto, J.Jr. Engel, D.S. Eliashiv, H.H. "Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus". *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol.16, 2016.
- [5] A. C. White Jr, "Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management," *The Annual Review of Medicine*, vol. 51, pp. 187-206, 2000.
- [6] D. K. Pal, A. Carpio, J. W. Sander, "Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 68, no. 2, pp. 137-143, 2000.
- [7] P.M. Gonçalves Pereira, R. Insausti, E. Artacho-Pérula, T. Salmenperä, R. Kälviäinen, A. Pitkänen. "MR volumetric analysis of the piriform cortex and cortical amygdala in drug-refractory temporal lobe epilepsy". *AJNR Am J Neuroradiol*, vol 26, no.2, pp.:319-332, 2005.
- [8] J. W. Sander, S.D. Shorvon, "Epidemiology of the epilepsies," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 61, no. 5, pp. 433-443, 1996.
- [8] J. W. Sander, "The epidemiology of epilepsy revisited," *Current Opinion in Neurology*, vol. 16, no. 2, pp. 165-170, 2003.
- [9] J. Engel Jr, "Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned?," *The Neuroscientist*, vol. 7, no. 4, pp. 340-352, 2001.
- [10] H. G. Wieser, "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis," *Epilepsia*, vol. 45, no. 6, pp. 695-714, 2004.
- [11] G. W. Mathern, J. K. Pretorius, T. L. Babb, "Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures," *Journal of Neurosurgery*, vol. 82, no. 2, pp. 220-227, 1995.

- [12] G. W. Mathern, T. L. Babb, B. G. Vickrey, M. Melendez, J. K. Pretorius, "The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy," *Brain*, vol. 118, pt. 1, pp. 105-18, 1995.
- [13] G. W. Mathern, P. D. Adelson, L. D. Cahan, J. P. Leite, "Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited," *Progress in Brain Research*, vol. 135, pp. 237-251, 2002.
- [14] D. V. Lewis, "Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis," *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 7, pp. 39-44, 2005.
- [15] A. A. Raymond, D. R. Fish, J. M. Stevens, M. J. Cook, S. M. Sisodiya, S.D. Shorvon, "Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy," *Neurology*, vol. 44, no. 10, pp. 1841-1845, 1994.
- [16] H. H. Garcia, A. E. Gonzalez, C. A. Evans, R. H. Gilman, "Taenia solium cysticercosis," *The Lancet*, vol. 362, no. 9383, pp. 547-556, 2003.
- [17] T. E. Nash, H. H. Garcia, "Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nature Reviews Neurology*," vol. 7, no. 10, pp. 584-94, 2011.
- [18] A. Pitkänen, J. Tuunanen, R. Kälviäinen, K. Partanen, T. Salmenperä. "Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, vol 32, pp. 233-253, 1998.
- [19] Center for Disease Control and Prevention, "Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication (ITFDE)," *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, vol. 42, no. 16, pp. 1-25, 1993.
- [24] S. Ong, D.A. Talan, G.J. Moran, W. Mower, M. Newdow, V.C. Tsang, et al. "Neurocysticercosis in radiographically imaged seizure patients in U.S. emergency departments," *Emerging Infectious Disease*, vol. 8, no. 6, pp. 608-613, 2002.
- [25] G.F. McCormick, "Cysticercosis - review of 230 patients," *Bulletin of Clinical Neurosciences*, vol. 50, pp. 76-101, 1985.
- [26] W. X. Shandera, A. C. White Jr., J. C. Chen, P. Diaz, R. Armstrong. "Neurocysticercosis in Houston, Texas. A report of 112 cases," *Medicine (Baltimore)*, vol. 73, no. 1, pp. 37-52, 1994.
- [27] A. Carpio, A. Escobar, W.A. Hauser, "Cysticercosis and epilepsy: a critical review," *Epilepsia*, vol. 39, no. 10, pp. 1025-1040, 1998.
- [28] N. Senanayake, G.C. Roman, "Epidemiology of epilepsy in developing countries," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 71, no. 2, pp. 247-258, 1993.
- [29] O. H. Del Brutto, N. H. Wadia, M. Dumas, M. Cruz, V. C. Tsang, P. M. Schantz, "Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis," *Journal of Neurological Science*, vol. 142, no. 1-2, pp. 1-6, 1996.

- [30] O. V. Forlenza, A. H. Filho, J. P. Nobrega, et al., "Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 62, no. 6, pp. 612-616, 1997.
- [31] M. C. Boppre, P. R. Wille, R. Guarnieri, "Cognitive performance of patients with epilepsy and calcified neurocysticercotic lesions: a case-control study," *Epilepsy & Behavior*, 2001; 2(6):558-562.
- [32] C. N. da Gama, E. Kobayashi, L.M. Li, F. Cendes, "Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications," *Seizure*, vol. 14, no. 2, pp. 85-88, 2005.
- [33] E. Kobayashi, C.A. Guerreiro, F. Cendes, "Late onset temporal lobe epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis: case report," *Arquivos de Neuropsiquiatria*, vol. 59, no. 2-A, pp. 255-258, 2001.
- [34] J. P. Leite, V.C. Terra-Bustamante, R.M. Fernandes, et al. "Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 55, no. 10, pp. 1485-1491, 2000.
- [35] L. Wichert-Ana, T. R. Velasco, V. C. Terra-Bustamante, et al., "Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive calcified neurocysticercosis," *Archives of Neurology*, vol. 61, no. 7, pp. 1117-1119, 2004.
- [36] E. Brat, "Ammonshornbefunde der epileptischen," *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, vol. 31, pp. 820-836, 1899.
- [37] B. M. Davies, F.S. Morgenstern, "A case of cysticercosis, temporal lobe epilepsy, and transvestism," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 23, pp. 247-249, 1960.
- [38] J. Ronge, G. A. Aidoo, G. Krüger, "Cysticercosis of the brain (author's transl)," *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*, vol. 46 no. 5, pp. 269-286, 1978.
- [39] J. M. Murthy, V. S. Reddy, "Clinical characteristics, seizure spread patterns and prognosis of seizures associated with a single small cerebral calcific CT lesion," *Seizure*, vol. 7, no. 2, pp. 153-157, 1998.
- [40] C. K. Chung, S. K. Lee, J. G. Chi, "Temporal lobe epilepsy caused by intrahippocampal calcified cysticercus: a case report," *Journal of Korean Medical Science*, vol. 13, no. 4, pp. 445-448, 1998.
- [41] P. Goldsmith, M. C. Sandmann, D. S. Souza, S. Mazer, A. Antoniuk, P.R.M. Bittencourt, "The relationship between parasite location and electroclinical abnormality in neurocysticercosis," *Neurological Infections and Epidemiology*, vol. 1, pp. 127-133, 1996.
- [42] P.A. Kowacs, E. Rogacheski, J. Muzzio, L. C. Werneck, "The role of the irritative zone and of the number and distribution of calcifications in the severity of epilepsy associated with intracranial calcifications," *Arquivos de Neuropsiquiatria*, vol. 64, no. 4, pp. 905-911, 2006.

- [43] G. Singh, M. S. Sachdev, A. Tirath, A.K. Gupta, G. Avasthi, “Focal cortical-subcortical calcifications (FCSCs) and epilepsy in the Indian subcontinent,” *Epilepsia*, vol. 41, no. 6, pp. 718-26, 2000.
- [42] J. A. G. Martinez, A. Cukiert, R. Marino Jr., E. M. Yacubian, “Cirurgia de epilepsia em pacientes com calcificações neurocisticercóticas,” *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, vol. 1, pp. 131,1995.
- [23] M. H. Scheinfeld, J. Y. Moon, M. J. Fagan, R. Davoudzadeh, D. Wang e B. H. Taragin, “MRI usage in a pediatric emergency department: an analysis of usage and usage trends over 5 years,” *Pediatric Radiology*, vol. 47, pp. 327-332, Mar 2017.
- [44] Celiker Uslu S, Yuksel B, Tekin B, Sariahmetoglu H, Atakli D. “Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy”. *Epilepsy Behav.* 2018 Dec 18;90:162-167. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.034.
- [45] M. Chupin, A. Hammers, R. S. N. Liu, O. Colliot, Burdett, J. Burdett, E. Bardinet, J. S. Duncan, L. Garnero e L. Lemieux, “Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: Method and validation,” *Neuroimage*, vol. 46, pp. 749-761, 1 jul 2009. [40] J. H. Morra, Z. Tu, L. G. Apostolova, A. E. Green, C. Avedissian, S. K. Madsen, N.

7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

O artigo a seguir apresenta os resultados deste estudo e foi redigido em conformidade com as recomendações da Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (MALTA et al., 2010).

Este artigo será submetido na revista *Radiology* – RSNA.

Volumetric MRI Study of the Brain in patients with neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy

Jaisa Quedi ARAÚJO, MD¹, Bruna da Silveira ARRUDA, MD¹, Sandra POLITA¹, Maurício ANÉS, BSc¹, Thiago Junqueira Ribeiro DE REZENDE, MsC PhD², Marino Muxfeldt BIANCHIN, MD PhD¹, Juliana Ávila DUARTE, MD PhD¹.

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

* Corresponding author. Address: B.R.A.I.N. Experimental Research Centre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, CEP 90035-903, Brazil. E-mail: juduarte@hcpa.edu.br.

Keywords: neurocysticercosis, temporal lobe epilepsy, volumetric cerebral, magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Introduction

Neurocysticercosis (NCC) is one of the most common parasitic infections of the central nervous system and one of the most common etiological agents of focal epilepsy. There is evidence to suggest that NCC may contribute to, or even cause, mesial temporal lobe epilepsy (ELTM) associated with hippocampal sclerosis (ELTM-HC). Studies of cerebral volumetry may help to understand the relationship between neurocysticercosis and hippocampal sclerosis.

Objective

To study the existence of a possible relationship between reduced brain volume in patients with neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy, as well as to evaluate the possible impact of this on clinical and neuroimaging aspects in these patients.

Methods

This is an cross-sectional, retrospective, and exploratory study. Participants have been distributed into five groups: 1) controls; 2) isolated mesial temporal lobe epilepsy (MTLE); 3) isolated neurocysticercosis (NCC); 4) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS); 5) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and neurocysticercosis (MTLE-HS plus NCC). In addition, patients with hippocampal sclerosis were subdivided according to the lateralization of their pathological manifestation (right or left).

Patients needed to meet the eligibility criteria, among them it was necessary to have at least one magnetic resonance imaging (MRI) exam available and considered viable for the proposed post-processing, based on pre-specified technical parameters.

The volumetries of the following brain structures were compared: total cerebral cortex, frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, occipital lobe, cerebellum, total limbic system, WM limbic system (white matter), amygdala, hippocampus and thalamus. Volumetric analysis was performed using the T1 MultiAtlas Segmentation tool, part of Brain GPS ©. To assess the difference in brain structure volumes between these groups, multivariate analysis of variance (MANOVA) was used.

Results

Eighty-five patients were included, divided into five groups: isolated neurocysticercosis (n = 19, 22.5%); epilepsy of the mesial temporal lobe (n = 17, 20%); mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (n = 20, 23.5%) mesial temporal lobe epilepsy with neurocysticercosis (n = 11, 13%); controls (n = 18, 21%). In this study, we did not find statistically significant volumetric differences in the structures studied in the different groups evaluated.

Conclusion

Although we did not find values that allow definitive conclusions, our study suggested that patients with lesions alone or in combination did not present a significant difference in relation to the volumetric evaluation of the brain, suggesting that there is no additive action of these lesions in causing brain morphostructural changes.

Key words: neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, volumetric cerebral, magnetic resonance imaging.

INTRODUCTION

Neurocysticercosis (NCC) is one of the most common parasitic diseases of the central nervous system and a major cause of focal epilepsy worldwide, affecting millions of patients. It is an infection caused by the cystic form of the pig's tapeworm, *Taenia solium*, a helminth of the flatworm type, which belongs to the Cestoda class.

Epidemiological studies suggest that neurocysticercosis is a major cause of symptomatic epilepsy in developing countries. The association between NCC and mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is discussed by some authors. NCC appears to emerge as a causative or contributing agent to the development of MTLE in some patients. This association is important because it can have an impact on the evaluation and treatment of a considerable proportion of patients with epilepsy (Bianchin MM et al, 2017).

A pathogenic relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) has been proposed, with the former representing an initial precipitating injury to the hippocampus, eventually leading to MTLE-HS (BIANCHIN et al., 2012). However, the mechanisms behind this association are not yet fully understood.

The radiological appearance of neurocysticercosis varies depending on the stage of the disease, determines the appropriate treatment. Where this pathology is endemic, chronic calcified neurocysticercosis (cNCC) can be seen in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (ELTM-HS).

Neuroimaging is very important to find out about this possible relationship between neurocysticercosis and MTLE-HS. Our study aims to evaluate the volumetry of brain structures in order to find a correlation between changes in cerebral volumetry and the presence of pathologies, both in isolation and in combinations. These data were compared

with the volume of control patients without comorbidity in order to obtain more accurate results.

MATERIALS AND METHODS

Design

This is an cross-sectional, retrospective, and exploratory study. Participants have been distributed into five groups:

- 1) controls;
- 2) isolated mesial temporal lobe epilepsy (MTLE);
- 3) isolated neurocysticercosis (NCC);
- 4) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS);
- 5) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and neurocysticercosis (MTLE-HS plus NCC).

In addition, patients with hippocampal sclerosis were subdivided according to the lateralization of their pathological manifestation (right or left).

Study population

Our research recruited patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary university hospital in southern Brazil. All, both those with pathologies and controls, used the same MRI machines from the institution.

Potential participants have been identified by means of a search for MRI reports containing key terms (“neurocysticercosis”, “cysticercus”, “calcifications”, “epilepsy” and “hippocampal sclerosis”), on the Impacs® platform, the picture archiving and communication system (PACS) used at HCPA. The search was carried out from march 2019 to november 2020, covering reports of MRI scans performed between january 2013 to march 2020. All reports that included at least one of the key terms above, in any field, were selected for further screening regarding eligibility criteria, based on data from the full report, the image sequences available, and the electronic patient records.

Inclusion criteria for epilepsy and/or neurocysticercosis subjects:

- Both the diagnosis of MTLE and MTLE-HS was established by experienced epileptologists, based on unequivocal signs and symptoms indicative of epileptic seizures, as well as electroencephalographic and neuroimaging studies. The diagnosis of neurocysticercosis was established by experienced neurologists or radiologists, based on clinical data and neuroimages studies. Control subjects (patients with no known neurological disease, who underwent brain MRI for other reasons and had their images reported as normal) had no relevant changes in imaging studies.

Availability of at least one MRI performed at the Radiology and Diagnostic Imaging Service of HCPA, containing a volumetric T1 sequence with at least 170 images.

Exclusion criteria for epilepsy and/or neurocysticercosis subjects:

- Clinical history suggestive of non-epileptic paroxysmal disorders, such as syncope, psychogenic crises, or transient ischemic attack;
- Any other known neurological disorder or incidental findings on brain MRI (except for mild microangiopathy – Fazekas I);
- Amygdalohippocampectomy, temporal lobectomy or any other neurosurgical treatment prior to the date of the MRI study available for research.

Inclusion criteria for control subjects:

- Healthy individuals undergoing MRI scans without neurological symptoms.
- Availability of at least one MRI scan performed at the Radiology and Diagnostic Imaging Service at HCPA, containing a T1 volumetric sequence with at least 170 images.

Exclusion criteria for control subjects:

- Any incidental findings on MRI of the brain (except mild microangiopathy - Fazekas I); The eligibility criteria were made as broad as possible to minimize selection bias and to ensure the generalization (external validity) of the study results.

Clinical and demographic data

- The following clinical and demographic data were collected respectively during 2019 and 2020: gender; age on MRI; age of onset of epilepsy; history of febrile seizures; family history of epilepsy (yes / no); crisis-free state (yes / no); antiepileptic drugs in progress at the time of the MRI.

-In addition, patients with missing data were excluded from the analyzes.

MRI acquisition

MRI scans included in this study had been previously acquired as part of each patient's routine clinical care, using scanners located at HCPA's Radiology and Diagnostic Imaging Service, according to a standardized protocol (below). Only scans including a volumetric T1 sequence with at least 170 images were included, to satisfy the minimum requirements for volumetric analyses.

Images were acquired using two MRI scanners from Philips: one 1.5 Tesla scanner, model Achieva, software version 2.6.3, with an 8-channel head coil, and one 3.0 Tesla scanner, model Ingenia, software version 5.4.1, with a 15-channel head coil. For brain structural assessment, a turbo field echo (TFE) acquisition with inverse preparation pulse was used.

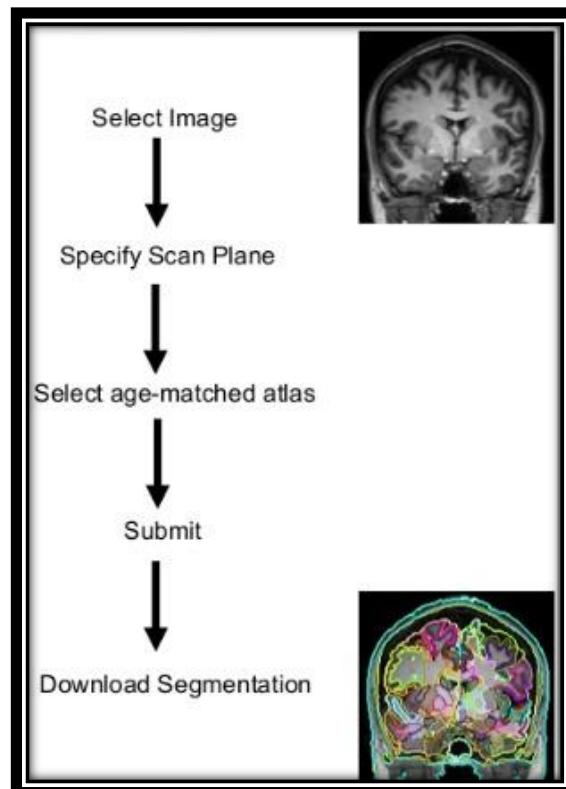
In the 1.5 Tesla scanner, images were acquired in the sagittal plane with the following parameters: TR = 7.0 ms, TE = 3.2 ms, TI = 840 ms, flip angle = 8°, number of signal averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm³.

In the 3.0 Tesla scanner, images were acquired in the axial plane with the following parameters: TR = 7.9 ms, TE = 3.5 ms, TI = 950 ms, flip angle = 8°, number of signal averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm³.

MRI post-processing

Brain volumetric analysis was performed by means of the T1 MultiAtlas Segmentation tool (<https://braingps.mricloud.org/t1prep>), part of Brain GPS®, a free service for processing T1 images and converting them into 286 segmented structures based on the brain ontology of the JHU multi-atlas inventories, as described by Miller *et al* (MILLER *et al.*, 2013).

Figure1. Schematic example of image analysis by Brain GPS®



This neuroinformatics pipeline uses an atlas-based approach, "deforming" a set of atlases to "match" the individual brain under analysis and, subsequently, applying the deformations to a corresponding set of segmentations. It then fuses probability across the set of segmentations, resulting in the segmentation of individual brain data. Ultimately, volumes of all brain structures are provided.

In our research, we separated for analysis the volume provided by the program of the following structures:

Table 1. Volumetric Analysis of structures

VOLUMETRIC ANALYSIS OF STRUCTURES	
Cerebral cortex	Limbic system
Frontal lobe	Limbic system WM - white matter
Parietal lobe	Amygdala
Temporal lobe	Hippocampus
Occipital lobe	Thalamus
Cerebellum	

Data management

Demographic and clinical data were collected from patient records by a trained physician (BSA), using specific forms, and were entered anonymously into an electronic datasheet using Excel® (Microsoft Corporation, USA). All appropriate measures were taken to prevent confidentiality breach or data loss and to ensure data quality.

Statistical analyses

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), depending on their parametricity, which was assessed by means of the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed by means of absolute and relative (%) frequencies.

Volume of cerebral structures were analyzed by multivariate analysis of variance (MANOVA) with Pillai's Trace test. MANOVA was chosen because there were seven different groups of patients, used as fixed factors and several brain structure volumes, used as dependent variables. Pillai's Trace test was chosen because of small sample size and unequal n values. The level of significance was set at $p < 0.05$. All analyses were carried out using IBM®SPSS®Statistics 20 software.

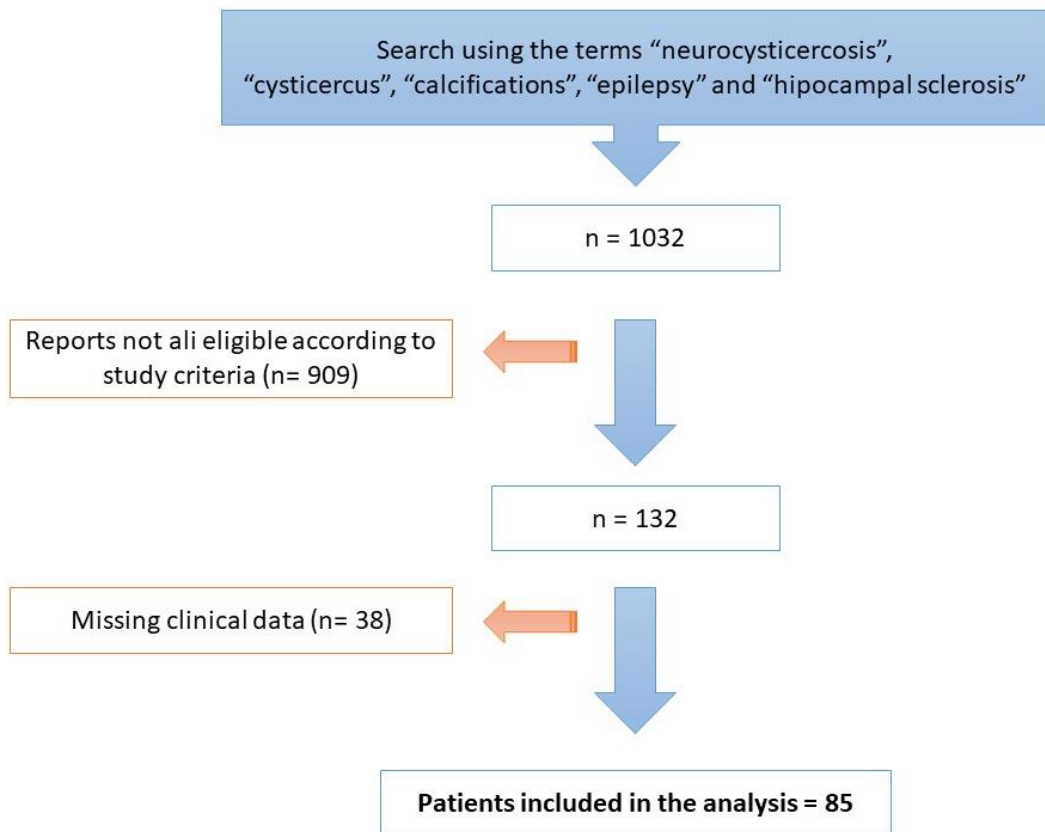
Ethics

This study was approved by the Research Ethics Committee at the School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, and was carried out in accordance to Brazilian National Health Council's Resolution number 196/1996, version 2012.

RESULTS

Following the search for key terms on the Impax system, 1,032 reports of potentially eligible MRI scans were retrieved. Of these, only 123 individuals met all the eligibility criteria and had their medical records reviewed for clinical data, but important data was missing for 38 individuals, therefore, only 85 individuals were included in the analyzes (Figure 1).

Figure 2. Diagram showing sample selection strategy



The distribution of subjects across study groups and their demographic features are summarized in table 2. Clinical features of the subset of subjects who had epilepsy are shown in table 3.

Table 2: Study groups and demographic features

Group, n (%)	
Neurocysticercosis ¹	19 (22.5%)
MTLE	17 (20%)
MTLE-HS	20 (23.5%)
MTLE-HS plus NCC	11 (13%)
Control	18 (21%)
Male gender, n (%)	34 (40%)
Female gender, n (%)	51 (60%)
Age, mean (SD)	46.35 (DP 15.6)
Epilepsy, n (%)	58 (68.2%)

MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; HS= hippocampal sclerosis;
SD= standard deviation

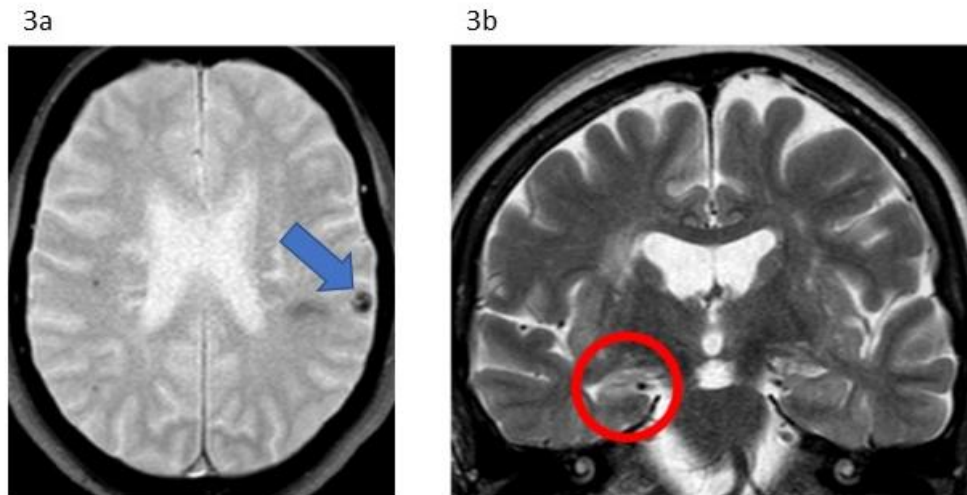
¹ Not all subjects in this group had epilepsy

Table 3: Clinical features of subjects with epilepsy

Family history of epilepsy, n (%)	7 (18.4%)
History of febrile seizure, n (%)	3 (7.3%)
Age at first seizure, in years, median (IQR)	15 (IQR 7.5 – 23.5)
Time since first seizure, in years, mean (SD)	33.27 (DP 15.42)
Number of antiepileptic drugs at last follow-up, median (IQR)	2 (IQR 1 – 3)

As an example, below is the magnetic resonance of a patient with neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis on the right.

Figure 3. Magnetic resonance images in a patient with MTLE-HS plus NCC.



3a: Axial, T2-gradient-echo image showing a hypointense nodular lesion in the left parietal cortex (blue arrow), consistent with calcified neurocysticercosis.

3b: Coronal, T2-weighted image showing increased signal intensity and atrophy of the right hippocampus (red circle), compatible with hippocampal sclerosis.

The volumetric analysis of the brain of all patients was performed using the T1 MultiAtlas Segmentation tool (<https://braingps.mricloud.org/t1prep>), part of Brain GPS ©, obtaining the volume of the various brain structures. We selected the most affected structures in the pathologies under analysis.

Statistical analyzes were performed using IBM © SPSS © Statistics, version 25, obtaining the following results:

Figure 4. Cerebral cortex, frontal lobe, parietal lobe and temporal lobe volumes in each of the groups.

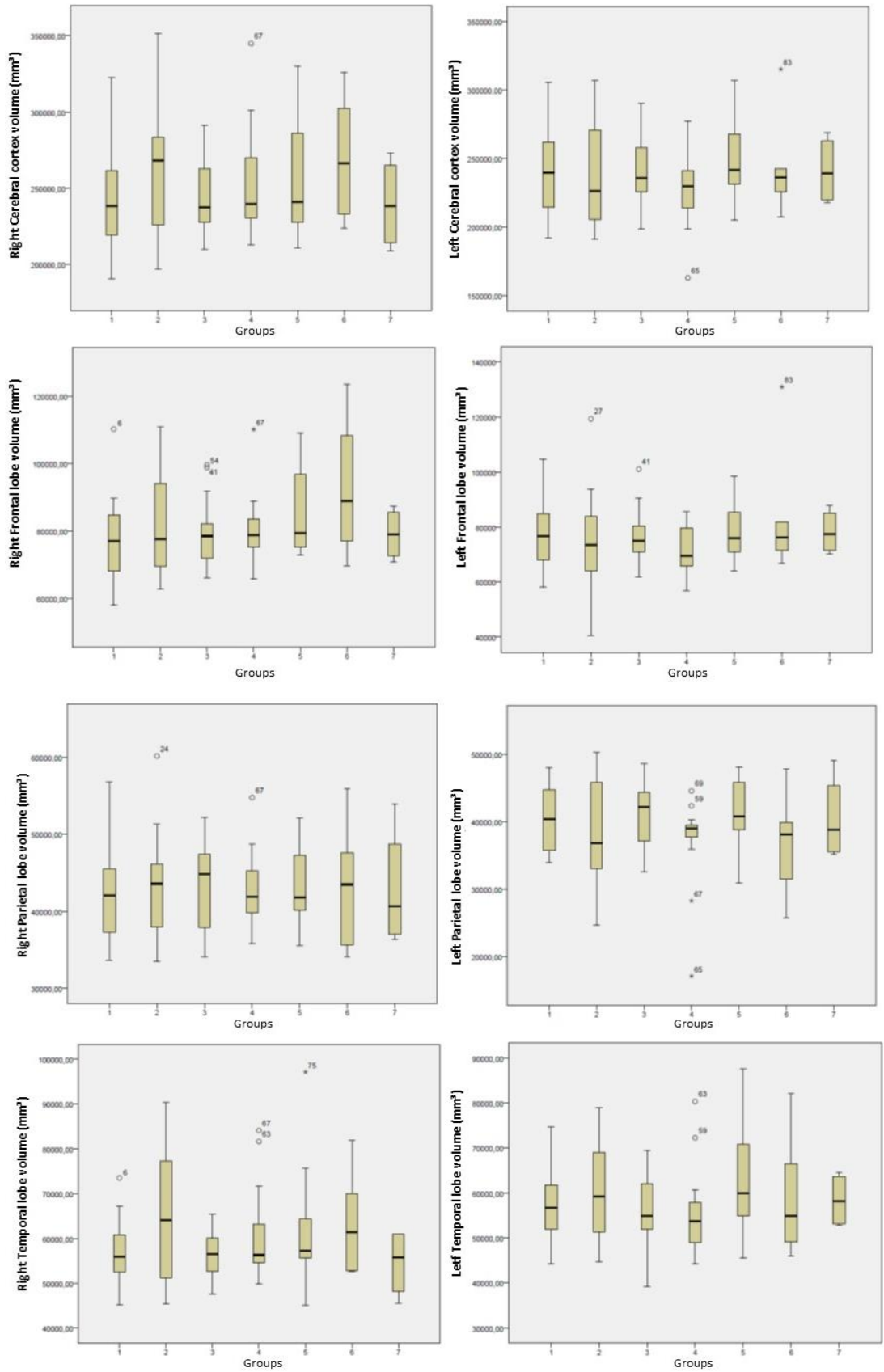


Figure 5. Occipital lobe, cerebellum, limbic system and limbic system white matter (WM) volumes in each of the groups.

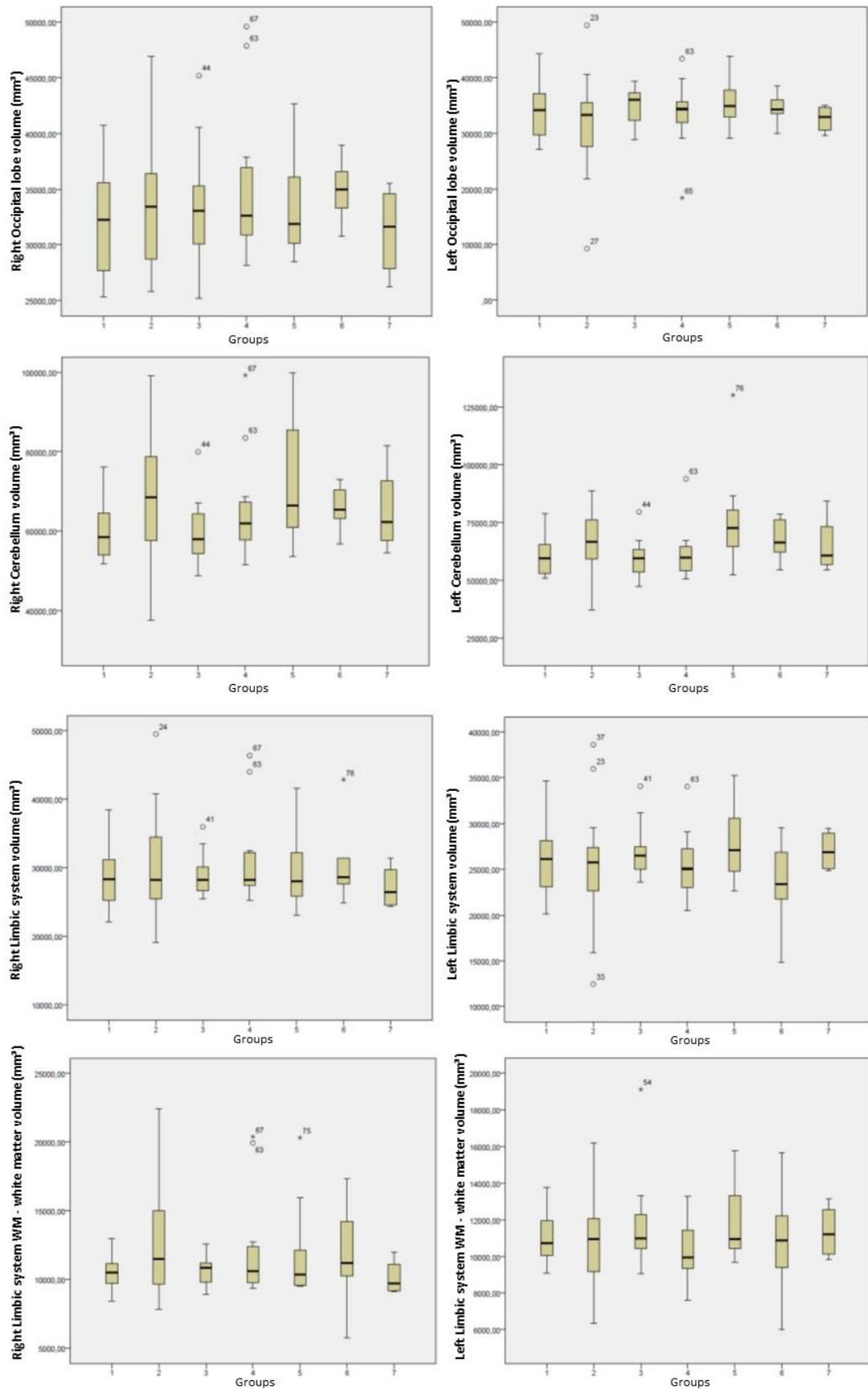


Figure 6. Amygdala, hippocampus and thalamus volumes in each of the groups.

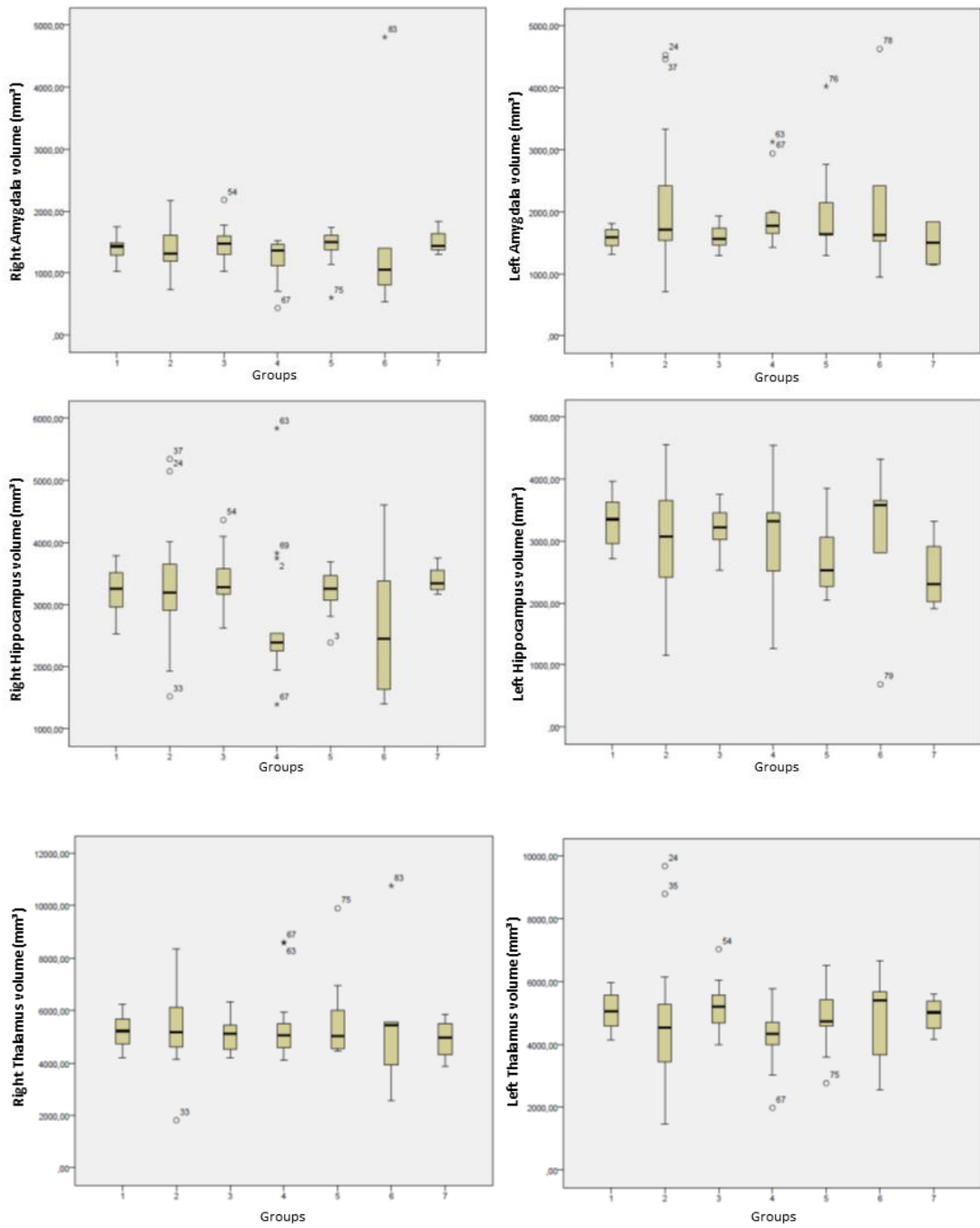


Table 4. Legend of the groups in figures 4, 5 and 6.

GROUPS
1 - Controls
2 - Isolated mesial temporal lobe epilepsy (MTLE)
3 - Isolated neurocysticercosis (NCC)
4 - MTLE – HS left;
5 - MTLE – HS right;
6 - MTLE – HS left plus NCC
7- MTLE – HS right plus NCC

Volume of cerebral structures were analyzed by multivariate analysis of variance (MANOVA) with Pillai's Trace test, but we did not obtain a significant difference, Pillai's Trace: 0.157 ($p > 0.05$), when assessing the volumetry of the brain structures of patients with NCC, MTLE, MTLE-HS alone or in their combinations.

DISCUSSION

The comparison of volumetric brain parameters in conditions such as MTLE, MTLE-HS and neurocysticercosis, alone or in combination, can provide information on the differential contribution of these conditions to brain diseases. In this study, we examined whether the analysis of the volumetry of brain structures showed changes in patients with the pathologies described above in comparison with asymptomatic control patients, or whether they could support the hypothesis that the combinations of the above conditions are worse than the conditions alone. However, our data did not demonstrate consistent differences between the study groups.

We were able to assess that patients with pathologies alone or in combination did not show a significant difference from the volumetric brain evaluation, suggesting that there is no additive action of these pathologies in causing brain morphostructural changes. Another issue to be highlighted was that the study demonstrated the feasibility of measuring the volume of brain structures in clinical magnetic resonance imaging of patients with neurocysticercosis, MTLE and HS, alone or in different combinations. Cerebral volumetry was performed using a validated, fully automated and reliable technique that could be easily replicated in future studies (MILLER et al., 2013).

On the other hand, the present study has some limitations, the most important being the small sample size, which made it impossible to adjust the analyzes for other potentially relevant variables, such as age and head size. Due to the small sample size, the adjustment for multiple tests may have led to a conservative correction with excessive reduction in the ability to detect differences between groups. Other limitations include the fact that MTLE, MTLE-HS and neurocysticercosis were defined based on clinical reports, and not by a single evaluator.

CONCLUSION

In our study, we examined whether the analysis of the volume of different brain structures could show changes in patients with neurocysticercosis and/or medial temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis, compared with control patients. After analyzing the data statistic, we found no consistent differences between the study groups.

One of the hypotheses is that our total sample of patients is small of patients and cannot conclude that there is a definite relationship between the volumetric reduction of structures in patients with neurocysticercosis or temporal lobe epilepsy. Another point to be assessed is that there does not seem to be an additive effect of these conditions when combined, versus isolated, in the production of cerebral atrophy.

It is important to note that the feasibility of assessing brain volume in patients with neurocysticercosis and / or MTLE-HS has been demonstrated, which should lead to further research based on the results of this study, with the possibility of expanding the assessment to other structures and in combination of other pathologies.

REFERENCES

- [1] W. A. Hause, "Incidence and prevalence." In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 47–57, 1998.
- [2] Bianchin, M. M. et al. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? *Pathogens and Global Health*, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 280–285, 2012.
- [3] H. Malikova, L. Kramska, Z. Vojtech, J. Sroubek, J. Lukavsky, R. Liscak. "Relationship between remnant hippocampus and amygdala and memory outcomes after stereotactic surgery for mesial temporal lobe epilepsy". *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 19, no. 11, pp. 2927-2933, 2015.
- [4] Bianchin, M. M. et al. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, [s. l.], v. 116, p. 34– 39, 2015. [5] A. C. White Jr, "Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management," *The Annual Review of Medicine*, vol. 51, pp. 187-206, 2000.
- [6] Bianchin, M. M. et al. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, [s. l.], v. 76, p. 168–177, 2017.
- [7] P.M. Gonçalves Pereira, R. Insausti, E. Artacho-Pérula, T. Salmenperä, R. Kälviäinen, A. Pitkänen. "MR volumetric analysis of the piriform cortex and cortical amygdala in drug-refractory temporal lobe epilepsy". *AJNR Am J Neuroradiol*, vol 26, no.2, pp.:319-332, 2005.
- [8] J. W. Sander, S.D. Shorvon, "Epidemiology of the epilepsies," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 61, no. 5, pp. 433-443, 1996.
- [8] J. W. Sander, "The epidemiology of epilepsy revisited," *Current Opinion in Neurology*, vol. 16, no. 2, pp. 165-170, 2003.
- [9] J. Engel Jr, "Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned?," *The Neuroscientist*, vol. 7, no. 4, pp. 340-352, 2001.
- [10] H. G. Wieser, "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis," *Epilepsia*, vol. 45, no. 6, pp. 695-714, 2004.
- [11] G. W. Mathern, J. K. Pretorius, T. L. Babb, "Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures," *Journal of Neurosurgery*, vol. 82, no. 2, pp. 220-2277, 1995.

- [12] G. W. Mathern, T. L. Babb, B. G. Vickrey, M. Melendez, J. K. Pretorius, "The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy," *Brain*, vol. 118, pt. 1, pp. 105-18, 1995.
- [13] G. W. Mathern, P. D. Adelson, L. D. Cahan, J. P. Leite, "Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited," *Progress in Brain Research*, vol. 135, pp. 237-251, 2002.
- [14] D. V. Lewis, "Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis," *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 7, pp. 39-44, 2005.
- [15] A. A. Raymond, D. R. Fish, J. M. Stevens, M. J. Cook, S. M. Sisodiya, S.D. Shorvon, "Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy," *Neurology*, vol. 44, no. 10, pp. 1841-1845, 1994.
- [16] H. H. Garcia, A. E. Gonzalez, C. A. Evans, R. H. Gilman, "Taenia solium cysticercosis," *The Lancet*, vol. 362, no. 9383, pp. 547-556, 2003.
- [17] T. E. Nash, H. H. Garcia, "Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nature Reviews Neurology*," vol. 7, no. 10, pp. 584-94, 2011.
- [18] A. Pitkänen, J. Tuunanen, R. Kälviäinen, K. Partanen, T. Salmenperä. "Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, vol 32, pp. 233-253, 1998.
- [19] Center for Disease Control and Prevention, "Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication (ITFDE)," *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, vol. 42, no. 16, pp. 1-25, 1993.
- [20] S. Ong, D.A. Talan, G.J. Moran, W. Mower, M. Newdow, V.C. Tsang, et al. "Neurocysticercosis in radiographically imaged seizure patients in U.S. emergency departments," *Emerging Infectious Disease*, vol. 8, no. 6, pp. 608-613, 2002.
- [21] G.F. McCormick, "Cysticercosis - review of 230 patients," *Bulletin of Clinical Neurosciences*, vol. 50, pp. 76-101, 1985.
- [22] W. X. Shandera, A. C. White Jr., J. C. Chen, P. Diaz, R. Armstrong. "Neurocysticercosis in Houston, Texas. A report of 112 cases," *Medicine (Baltimore)*, vol. 73, no. 1, pp. 37-52, 1994.
- [23] A. Carpio, A. Escobar, W.A. Hauser, "Cysticercosis and epilepsy: a critical review," *Epilepsia*, vol. 39, no. 10, pp. 1025-1040, 1998.
- [24] N. Senanayake, G.C. Roman, "Epidemiology of epilepsy in developing countries," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 71, no. 2, pp. 247-258, 1993.
- [25] O. H. Del Brutto, N. H. Wadia, M. Dumas, M. Cruz, V. C. Tsang, P. M. Schantz, "Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis," *Journal of Neurological Science*, vol. 142, no. 1-2, pp. 1-6, 1996.

- [26] O. V. Forlenza, A. H. Filho, J. P. Nobrega, et al., "Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 62, no. 6, pp. 612-616, 1997.
- [27] M. C. Boppre, P. R. Wille, R. Guarnieri, "Cognitive performance of patients with epilepsy and calcified neurocysticercotic lesions: a case-control study," *Epilepsy & Behavior*, 2001; 2(6):558-562.
- [28] C. N. da Gama, E. Kobayashi, L.M. Li, F. Cendes, "Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications," *Seizure*, vol. 14, no. 2, pp. 85-88, 2005.
- [29] E. Kobayashi, C.A. Guerreiro, F. Cendes, "Late onset temporal lobe epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis: case report," *Arquivos de Neuropsiquiatria*, vol. 59, no. 2-A, pp. 255-258, 2001.
- [30] J. P. Leite, V.C. Terra-Bustamante, R.M. Fernandes, et al. "Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 55, no. 10, pp. 1485-1491, 2000.
- [31] J. M. Murthy, V. S. Reddy, "Clinical characteristics, seizure spread patterns and prognosis of seizures associated with a single small cerebral calcific CT lesion," *Seizure*, vol. 7, no. 2, pp. 153-157, 1998.
- [32] C. K. Chung, S. K. Lee, J. G. Chi, "Temporal lobe epilepsy caused by intrahippocampal calcified cysticercus: a case report," *Journal of Korean Medical Science*, vol. 13, no. 4, pp. 445-448, 1998.
- [33] P. Goldsmith, M. C. Sandmann, D. S. Souza, S. Mazer, A. Antoniuk, P.R.M. Bittencourt, "The relationship between parasite location and electroclinical abnormality in neurocysticercosis," *Neurological Infections and Epidemiology*, vol. 1, pp. 127-133, 1996.
- [34] P.A. Kowacs, E. Rogacheski, J. Muzzio, L. C. Werneck, "The role of the irritative zone and of the number and distribution of calcifications in the severity of epilepsy associated with intracranial calcifications," *Arquivos de Neuropsiquiatria*, vol. 64, no. 4, pp. 905-911, 2006.
- [35] G. Singh, M. S. Sachdev, A. Tirath, A.K. Gupta, G. Avasthi, "Focal cortical-subcortical calcifications (FCSCs) and epilepsy in the Indian subcontinent," *Epilepsia*, vol. 41, no. 6, pp. 718-26, 2000.
- [36] M. H. Scheinfeld, J. Y. Moon, M. J. Fagan, R. Davoudzadeh, D. Wang e B. H. Taragin, "MRI usage in a pediatric emergency department: an analysis of usage and usage trends over 5 years," *Pediatric Radiology*, vol. 47, pp. 327-332, Mar 2017.
- [37] Celiker Uslu S, Yuksel B, Tekin B, Sariahmetoglu H, Atakli D. "Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Behav.* 2018 Dec 18;90:162-167. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.034.

[37] Celiker Uslu S, Yuksel B, Tekin B, Sariahmetoglu H, Atakli D. “Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy”. *Epilepsy Behav.* 2018 Dec 18;90:162-167. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.034.

[38] Camacho, D. L. A.; CASTILLO, M. MR Imaging of Temporal Lobe Epilepsy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 424–436, 2007.

[39] De Oliveira Taveira, M. et al. Neurocysticercotic Calcifications and Hippocampal Sclerosis: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, [s. l.], v. 10, n. 7, p. e0131180, 2015.

[40] Del Bruto, O. H. et al. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2016.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Conclusão

Acreditamos que compreender melhor a relação entre NCC e epilepsia do lobo temporal mesial e suas alterações morfoestruturais cerebrais pode oferecer uma ferramenta auxiliar na compreensão dessas patologias e no controle evolutivo dos pacientes, contribuindo para seu potencial tratamento efetivo.

A presença simultânea de neurocisticercose e ELTM-EH é comum, sendo que a primeira pode representar um fator causal para o desenvolvimento da segunda, conforme estudos já publicados.

Uma questão a ser salientada no estudo é o fato de que pacientes com NCC e ELTM-EH de forma combinada não apresentaram redução volumétrica mais acentuada que os pacientes portadores das patologias isoladas. Parece realmente não haver efeito aditivo dessas condições quando combinadas, versus isoladas, na produção da atrofia cerebral.

8.2 Perspectivas Futuras

A neuroimagem é necessária não apenas para o diagnóstico, mas também para a pesquisa destas condições, e pode auxiliar na investigação de uma relação entre neurocisticercose e ELTM-EH. Embora o pequeno tamanho amostral impeça o estabelecimento de conclusões definitivas, a viabilidade da avaliação do volume cerebral em pacientes com neurocisticercose e/ou ELTM-EH foi bem demonstrada, o que levará ao desenvolvimento de mais pesquisas baseadas nos resultados deste estudo.

9. ANEXOS E/OU APÊNDICES

9.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À REDUÇÃO DO VOLUME DA AMÍGDALA

1. Introdução

Você (ou o paciente que você representa) está sendo convidado a participar de um estudo clínico porque você (ou o paciente que você representa) é portador de epilepsia do lobo temporal mesial e/ou neurocisticercose. A epilepsia do lobo temporal mesial é muito comum no Brasil e a neurocisticercose é um dos seus causadores mais comuns, afetando milhões de pacientes em todo o mundo.

Estudos recentes demonstram que a ressonância magnética, um exame de imagem, consegue detectar essas lesões de forma adequada. Assim sendo, a ressonância magnética pode ajudar a diferenciar as possíveis causas de epilepsia.

Os resultados deste estudo podem fornecer bases para o futuro tratamento destes pacientes.

2. O que envolve a participação nesta pesquisa?

Procedimentos

Após os procedimentos de rotina da instituição, se você (ou o familiar que você representa) concordar em participar deste estudo, você (ou o familiar que você representa) será encaminhado para realização de um exame de ressonância magnética de encéfalo.

3. Riscos e Benefícios

Quais são os possíveis riscos da realização da ressonância magnética?

A ressonância magnética possui algumas condições que contra-indicam o exame. Estas condições serão perguntadas a você (ou ao paciente que você representa) antes da sua realização, para impedir que algum imprevisto aconteça.

Quais os possíveis benefícios da realização da ressonância magnética?

O principal benefício é estudar as causas de epilepsia e sua associação com a neurocisticercose.

4. Sua participação é voluntária

A participação nessa pesquisa não é a sua única opção. Se você decidir por não consentir em participar, você irá receber o acompanhamento ambulatorial de rotina dado aos pacientes com epilepsia do lobo temporal. Se você decidir pela participação e posteriormente mudar de idéia, você está livre para sair do estudo em qualquer etapa.

A sua decisão em participar ou não, ou participar e depois sair do estudo, não vai afetar seu tratamento de rotina, seu relacionamento com aqueles que estão cuidando de você, ou sua relação com o hospital em que você está sendo atendido.

5. Custos

Você ou seu familiar não terão nenhum custo em participar deste estudo.

6. Confidencialidade

Todas as informações coletadas sobre você (ou seu familiar) para esta pesquisa serão confidenciais e somente os pesquisadores deste estudo, monitores do estudo, autoridades regulatórias e comitê de ética podem ter acesso direto a elas. Todas as informações coletadas de você (ou de seu familiar) serão armazenadas eletronicamente em um banco de dados. Estas informações serão identificadas pelas suas iniciais, data de nascimento e número de registro no estudo. Qualquer informação transferida eletronicamente será codificada para proteger sua confidencialidade. Todos os registros no computador serão protegidos por uma senha. Os resultados deste estudo podem ser apresentados em uma conferência ou em uma publicação científica, mas participantes individuais não serão identificados nestas apresentações.

7. Mais informações

Se você quiser qualquer informação adicional sobre este estudo ou se você tiver qualquer problema médico que puder estar relacionado com o seu envolvimento neste estudo, você pode contatar o pesquisador principal (Professor Marino Muxfeldt Bianchin-Professor do serviço de Medicina Interna).

8. Aprovação ética e reclamações

A realização deste estudo foi autorizado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Qualquer pessoa que tenha dúvidas a respeito deste estudo pode contatar o comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de segunda à sexta, das 8 às 17h (Rua Ramiro Barcelos 2350, segundo andar, telefone 51 33597640).

CONSENTIMENTO

Eu,.....(no
me), residente
em.....(endereço),
declaro que li e entendi o termo de consentimento livre e esclarecido referente ao “Estudo
da relação entre neurocisticercose e epilepsia do lobo temporal mesial associada à
esclerose hipocampal” e conversei sobre o estudo com
.....(investigador do estudo que obteve
o consentimento).

Eu compreendi os procedimentos envolvidos no estudo, incluindo qualquer
inconveniência conhecida ou esperada, risco, desconforto ou potencial efeito adverso e
suas implicações hoje conhecidas pelos pesquisadores.

Eu entendo que a minha participação (ou de meu familiar) neste estudo permitirá
aos pesquisadores e outros, como foi listado no texto, ter acesso aos meus registros
médicos (ou do meu familiar) e eu concordo com isso.

Eu permito a estas pessoas o acesso às informações à respeito da minha doença e
tratamento (ou à doença e tratamento do meu familiar) que sejam necessárias ao estudo.

Eu entendo que estas informações permanecerão confidenciais.

Eu tive oportunidade de perguntar e estou satisfeito com as respostas que recebi.

Eu entendo que receberei uma cópia assinada deste documento.

Eu decidi livremente participar deste estudo (ou autorizar a participação de meu
familiar) e compreendi que eu (ou meu familiar) posso sair deste estudo a qualquer
momento.

Eu concordo em participar do “Estudo da relação entre neurocisticercose e
epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal” (ou eu concordo
com a participação de meu familiar).

Paciente:.....

Assinatura:.....

Data:.....

Representante do paciente

Assinatura:.....

Data:.....



Pesquisador que está obtendo o consentimento:.....

Assinatura:.....

Data:.....

Nome da Testemunha:.....

Assinatura:.....

Data:.....

9.2 STROBE

STROBE Statement

Checklist of items that should be included in reports of cohort studies reproduzido do endereço https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined_PlosMedicine.docx.

Após a revisão do artigo do presente estudo cada item foi marcado com [OK] ou [Não se aplica].

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract [OK] (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found [OK]
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported [OK]
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses [OK]
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper [OK]
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection [OK]
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up [OK]
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable [OK]
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group [OK]
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias [OK]
Study size	10	Explain how the study size was arrived at [OK]
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why [OK]
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding [OK] (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions [Não se aplica] (c) Explain how missing data were addressed [OK] (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed [não se aplica] (e) Describe any sensitivity analyses [Não se aplica]
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed

		eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed [OK]
		(b) Give reasons for non-participation at each stage [OK]
		(c) Consider use of a flow diagram [OK]
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders [OK] (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest [Não se aplica] (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) [OK]
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time [OK]
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included [OK] (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized [Não se aplica] (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period [Não se aplica]
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses [Não se aplica]
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives [OK]
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias [OK]
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence [OK]
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results [OK]
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based [Não se aplica]

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.