



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**CLARA SANTANA DA ROCHA LIMA
HENRY AKIO RIBEIRO ONUMA**

**MENINGITE TUBERCULOSA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO NO PERÍODO DE 1999 A 2006.**

**BELÉM
2009**

**CLARA SANTANA DA ROCHA LIMA
HENRY AKIO RIBEIRO ONUMA**

**MENINGITE TUBERCULOSA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO NO PERÍODO DE 1999 A 2006.**

Monografia apresentada como Trabalho
de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina da Universidade Federal do
Pará.

Orientadora: Dra. Rita Catarina Medeiros
Sousa.

**BELÉM
2009**

**CLARA SANTANA DA ROCHA LIMA
HENRY AKIO RIBEIRO ONUMA**

**MENINGITE TUBERCULOSA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO NO PERÍODO DE 1999 A 2006.**

**Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina da Universidade Federal do Pará.**

Orientadora: Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

Banca Examinadora:

Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

Dra. Lúcia Sales

Dra. Liliam Rodrigues

Julgado em 18 de maio de 2009

**BELÉM
2009**

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a nossos pais, que nunca mediram esforços em prol de nosso crescimento intelectual e aos nossos professores que foram verdadeiros mestres, como a Dra Rita Catarina Medeiros de Sousa, mostrando-nos o caminho e sempre disposta a compartilhar seu vasto conhecimento.

Akio Onuma.
Clara Rocha Lima.

AGRADECIMENTOS

À professora Rita Catarina Medeiros Sousa pelo apoio, paciência e orientação.

Aos funcionários do DAME pela imensa ajuda na revisão dos prontuários.

Ao LACEN pela colaboração, principalmente à Dra Rosimar Neres Martins e à Simone Sebastiana Silva, que disponibilizaram de seu tempo para nos orientar.

À Dra. Liliam Rodrigues que contribuiu com seu conhecimento, realizando a análise prévia deste trabalho e fazendo valiosas sugestões.

À Dra. Lúcia Sales que contribuiu desde o início do curso, despertando o interesse de seus alunos para os temas bem abordados em suas aulas.

RESUMO

O acometimento do sistema nervoso central pelo *Mycobacterium Tuberculosis* apresenta-se como um grande desafio para a saúde pública frente à crescente pauperização de nossa população e a grande prevalência da Tuberculose em nosso meio. Aliado a isso, temos a propagação do Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida que produz contornos importantes à convergência das duas patologias. O Hospital Universitário João de Barros Barreto é a instituição de referência para doenças infecto-parasitárias no Pará, o qual se mantém, dentro da região Norte, como o estado com o maior número de internações e casos notificados de meningite tuberculosa. Esta dissertação tem como objetivo geral descrever o perfil clínico-epidemiológico da meningoencefalite tuberculosa em pacientes internados no referido hospital no período compreendido entre janeiro de 1999 a dezembro de 2006. Foram analisados os prontuários de todos os pacientes com casos notificados de meningoencefalite por *Mycobacterium tuberculosis* pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica totalizando 106 pacientes, dos quais 77 corresponderam a pacientes acometidos por meningite tuberculosa e 29 pacientes co-infectados meningite tuberculosa-HIV. Entre os pacientes somente com meningite tuberculosa, observou-se predominância da faixa etária entre 20 a 39 anos e em menores de 3 anos, enquanto que nos co-infectados, a faixa etária predominante foi entre 30 a 39 anos. Evidenciou-se predominância de pacientes procedentes do interior do estado, no grupo acometido apenas pela meningoencefalite tuberculosa; já entre os co-infectados, a maioria era procedente da capital. Na maioria dos pacientes, em ambos os grupos, houve predomínio da meningite como foco único, sem evidência de foco pulmonar. Os principais sintomas foram febre e cefaléia, em ambos os grupos. Com relação aos sinais neurológicos apresentados, houve predomínio de alteração do nível de consciência nos pacientes acometidos apenas por Meningite Tuberculosa e de distúrbios focais nos co-infectados. O diagnóstico foi clínico na maioria dos casos, em ambos os grupos, sem isolamento do agente etiológico. O esquema II associado ao corticóide foi instituído à maioria dos pacientes, independente do grupo. A pesquisa evidenciou a alta taxa de letalidade causada pela MT bem como a influência de tal a co-infecção na evolução clínica destes pacientes.

Palavras-chave: co-infecção, meningoencefalite, tuberculose, hiv.

ABSTRACT

The central nervous system by *Mycobacterium tuberculosis* is a major challenge to public health ahead of the increasing impoverishment of our population and high prevalence of tuberculosis in our country. Allied to this we have the spread of Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome produces contours that the convergence of two important diseases. The University Hospital João de Barros Barreto is the institution of reference for infectious and parasitic diseases in Pará, which remains within the northern region, as the state with the highest number of hospitalizations and cases of tuberculous meningitis. The disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* in the central nervous system affects not only the meninges but also the brain parenchyma and the vessels of the brain. This dissertation aims to describe the general clinical and epidemiological profile of meningoencephalite in hospitalized patients in the hospital during the period from January 1999 to December 2006. We analyzed the charts of all patients with reported cases of meningoencephalitis by *Mycobacterium Tuberculosis* by the Center for Epidemiological Surveillance totaling 106 patients of which 77 corresponded to patients with tuberculous meningitis and 29 patients co-infected HIV-TB meningitis. There was predominance of the age group between 20 to 39 years and in children under 3 years only in patients with tuberculous meningitis, while in co-infected patients, the predominant age range was between 30 to 39 years. Most patients were unmarried as marital status, in both groups. It was evidenced a predominance of patients from the interior of the state, the only group affected by tuberculous meningoencephalitis. While in co-infected the majority of the capital was founded.. In the analysis of cerebrospinal fluid obtained is that only patients with tuberculous meningitis, have an approximately 4 times greater chance of having the type mononuclear cells for patients co-infected. The diagnosis was clinical in most cases in both groups. With respect to the proposed treatment, we observed that the scheme II associated with corticosteroids was introduced to most patients, regardless of the group. The research evidenciou the high rate of mortality caused by the MT as well as the influence of such co-infection on clinical outcome of these patients.

Keywords: co-infection, tuberculosis, meningoencephalitis, hiv

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o gênero.

FIGURA 02: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a faixa-etária.

FIGURA 03: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo estado civil e co-infecção.

FIGURA 04: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo procedência e co-infecção.

FIGURA 05: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo escolaridade e co-infecção.

FIGURA 06: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a patologia.

FIGURA 07: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo os sintomas gerais.

FIGURA 08: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo sinais neurológicos.

FIGURA 09: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo proteinorraquia.

FIGURA 10: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a glicorraquia.

FIGURA 11: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo tipo celular.

FIGURA 12: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o aspecto líquórico.

FIGURA 13: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o diagnóstico.

FIGURA 14: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o meio diagnóstico utilizado.

FIGURA 15: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o teste PPD.

FIGURA 16: CD4 dos pacientes co-infectados MT-HIV.

FIGURA 17: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o tratamento.

FIGURA 18: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a evolução.

FIGURA 19: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo óbito por faixa etária.

FIGURA 20: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo óbito e níveis de CD4.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BCG	Bacille Calmette-Guerin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
INH	Isoniazida
LCR	líquido céfalo-raquidiano
MS	Ministério da Saúde
MT	Meningoencefalite tuberculosa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PPD	Purified protein derivative
PZA	Pirazinamida
RMP	Rifampicina
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TB	Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada
TH1	T Helper 1

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Revisão de Literatura	14
2.1 Definição	14
2.2 Epidemiologia	14
2.3. Etiopatogenia	15
2.4 Manifestações clínicas	16
2.5. Diagnóstico	19
2.6. Prognóstico	21
2.7. Tratamento	22
3. Casuística e método	25
4. Resultados	26
4.1 Características epidemiológicas	26
4.2 Características clínicas	30
4.3 Características do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)	32
4.4 Diagnóstico	35
4.5 Tratamento e Evolução	38
5. Discussão	42
6. Conclusão	47
7. Referências	48

1. Introdução

O acometimento do sistema nervoso central pelo *Mycobacterium tuberculosis* apresenta-se como um grande desafio para a saúde pública frente à crescente pauperização de nossa população e a grande prevalência da Tuberculose em nosso meio. Aliado a isso temos a propagação do Vírus da Imunodeficiência humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS) que produz contornos importantes à convergência das duas patologias. O Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) representa a instituição de referência para doenças infecto-parasitárias no Pará, que se mantém, dentro da região Norte, como o estado com o maior número de internações e casos notificados de meningite tuberculosa (SIH-SUS, 2000).

Meningoencefalite tuberculosa (MT) acomete não somente as meninges, mas também o parênquima e vasos cerebrais. Seu agente etiológico é um parasita intracelular obrigatório aeróbio que pode atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) após infecção primária pulmonar, por disseminação hematogênica ou após reativação da doença. (BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1059). Em ambos os casos, a infecção atinge o SNC, através da corrente sanguínea, com a implantação de focos no córtex ou na meninge – a lesão caseosa pode ocasionalmente estar na medula espinhal. Raramente se estende para as meninges a partir de uma espondilite, otite ou osteíte tuberculosa (BRASIL et al., 2005, p.301).

A MT incide, em geral, proporcionalmente à prevalência da infecção tuberculosa na comunidade. Em nível mundial, a tuberculose representa um problema de saúde pública levando dois milhões de pessoas ao óbito a cada ano. O Brasil está entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Do total de casos de tuberculose notificados no país (78.870) em 1999, 15,44% (12.178) foram extrapulmonares, sendo que 2,29% (n= 279) corresponderam à MT. O risco de adoecimento por esta doença é mais elevado nos primeiros anos de vida (excluídos os 6 primeiros meses), menor na idade escolar e novamente elevado na adolescência e início da idade adulta. Apresentam também grande risco, os grupos etários mais avançados e os indivíduos HIV positivos. Os maiores índices de incidência concentram-se na faixa

do adulto jovem (20 a 49 anos) e em menores de 5 anos. No Brasil a letalidade por MT é, em média, de cerca de 30% para todas as idades (BRASIL et al., 2005, p.298).

Na região Norte, área de alta endemicidade de MT e com avanço da AIDS, o Hospital Universitário João de Barros Barreto torna-se o local ideal para o estudo das atuais características clínicas da meningite tuberculosa em nosso meio, ressaltando aspectos de morbimortalidade em pacientes com ou sem AIDS.

Assim, esta dissertação tem como objetivo geral descrever o perfil clínico-epidemiológico da MT em pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2006, e como objetivos específicos avaliar as características demográficas e sociais da população em estudo; descrever as características clínicas e laboratoriais da MT nos pacientes com ou sem infecção pelo HIV; descrever os resultados dos testes utilizados para auxílio ao diagnóstico e verificar a evolução clínica no que concerne a cura, óbito e seqüelas.

2. Revisão de literatura:

2.1. Definição:

A meningite crônica é definida como uma síndrome clínica ocasionada por agentes infecciosos e não infecciosos caracterizada pela persistência de sinais e sintomas de meningite como cefaléia holocraniana, febre, rigidez de nuca, náuseas vômitos, letargia e confusão, associados à pleocitose (discreta a moderada) e hiperproteinorraquia com duração superior a quatro semanas, sem melhora (CASTRO et al., 2005, p.1044).

A tuberculose é uma doença infecciosa de evolução crônica, que compromete principalmente os pulmões, tendo sido o agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis*, descoberto por Robert Koch, em 1882, que isolou e descreveu o bacilo, conseguiu seu cultivo e reproduziu a doença em animais de laboratório (FARIA S.M., FARHAT C.K., 2005, p.1149).

O envolvimento do SNC é a apresentação mais grave da tuberculose (TB) onde o agente etiológico, parasita intracelular obrigatório aeróbico, pode atingir o neuroeixo após a infecção primária pulmonar (BACHA H. A., LEITE O. H. M, 2005, p.1059).

Ainda está em debate a dimensão da proteção que a vacinação com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) oferece contra a MT (THWAITES et al, 2000, p.289).

2.2. Epidemiologia:

Dois bilhões de pessoas estão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, e a cada ano nove milhões de pessoas desenvolvem tuberculose. Apesar do aumento da incidência da doença, sua prevalência e mortalidade estão em declínio. Ainda assim, anualmente, dois milhões de pessoas morrem como resultado desta doença (GIJS et al., 2009, p. 1).

De acordo com as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil teria o maior número de casos na América Latina, com 110.000 casos a cada ano

e o 16º número mais elevado de casos de TB entre todos os países do mundo. Em 2004, 91.855 casos de TB foram notificados no Brasil, com taxa de incidência de 49,4 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2007/2008 p. 161).

Os motivos pelo quais algumas pessoas desenvolvem doença clínica ainda não estão claros. As razões parecem ser multifatoriais: inerentes não somente ao indivíduo, mas à população e ao meio ambiente (THWAITES et al, 2000, p.289).

A convergência das epidemias de tuberculose e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um dos maiores desafios para a saúde pública no mundo (BRASIL, 2007/2008 p. 161).

Antes do surgimento do HIV a idade consistia em fator determinante para o desenvolvimento de MT. Sabe-se que em populações com alta prevalência de TB, a MT, diferente da forma pulmonar e outras formas extrapulmonares, mostrava maior incidência nas idades de zero a quatro anos. E nas populações com baixa prevalência de TB, a maioria dos casos de MT acometia adultos. Os fatores de risco identificáveis nestas populações são etilismo, *diabetes mellitus*, malignidades e uso recente de corticosteróide. A co-infecção MT-HIV agora sobrepuja esses fatores de risco. Além disso, o HIV aumenta o risco de desenvolver TB clínica, pós-infecção, de um para três vezes. O HIV também predispõe ao desenvolvimento de TB extrapulmonar, e em particular MT, um risco que aumenta à medida que a contagem de CD4 diminui (Ibid).

2.3. Etiopatogenia:

Os bacilos da tuberculose são bactérias aeróbias, pertencentes ao gênero *Mycobacterium*, em forma de bastonetes, medindo de 2 a 5 μ de comprimento por 0,2 a 0,5 μ de espessura, que não formam esporos. Embora não sejam facilmente coradas, uma vez coradas, resistem à descoloração por álcool ou por ácido, daí a denominação bacilos álcool-ácido resistentes. *Mycobacterium tuberculosis* é a causa mais freqüente de meningite crônica em indivíduos imunocomprometidos (MENEZES et al, 2005, p. 132-133).

Green publicou a primeira descrição de MT como entidade específica em 1836, aproximadamente meio século antes da descoberta de Koch em 1882, que o *Mycobacterium tuberculosis* era o agente causador da tuberculose humana (DREVETS et al, 2004, p. 331).

Na grande maioria dos casos, a tuberculose é adquirida através da inalação de gotículas contendo bacilos para os pulmões. Os bacilos são transportados para os linfonodos, e a resposta inflamatória subsequente normalmente leva a formação do granuloma característico e a ativação da resposta imune mediada por células Th. Durante o estágio inicial da infecção antes de desenvolver uma resposta de contenção, há uma bacteremia de baixos títulos, na qual a bactéria se dissemina à distância. A tuberculose ativa se desenvolve quando a contenção falha, e há então replicação do bacilo com necrose caseosa de granulomas pré-existentes. A tuberculose extrapulmonar pode ser encontrada em praticamente todos os órgãos. A imunodeficiência induzida pela presença da infecção pelo HIV/AIDS é fator de especial importância para o desenvolvimento de tuberculose disseminada e corrobora o aumento de casos extrapulmonares. Entretanto, não está claro se a co-infecção TB-HIV também aumenta os casos de meningite (Ibid).

2.4 Manifestações clínicas:

A MT representa doença que possui apresentação clínica bastante variável, similar a outras afecções que atingem o sistema nervoso central. Assim, a etiologia tuberculosa deve ser sempre cogitada nos casos de meningite subagudas e crônicas, pois o diagnóstico e tratamento precoces são extremamente importantes para diminuir a letalidade e reduzir as seqüelas (MENEZES et al, 2005, p.133).

O quadro clínico da MT é dependente da idade do paciente, da gravidade da infecção, da imunidade ou hipersensibilidade do paciente, da duração da doença e do tipo de tratamento recebido. É clínica e patologicamente correto designar a doença como meningoencefalite, visto que apenas a meningite não produziria a reação inflamatória do sistema nervoso central justificando a gravidade do quadro clínico: espesso exsudato basilar (paralisia de nervos cranianos, hidrocefalia); vasculite e oclusão vascular (déficits neurológicos focais); reação de hipersensibilidade à

tuberculoproteína (alterações do líquido cefalorraquidiano); edema cerebral (redução do nível de consciência e hipertensão intracraniana); e presença de tuberculomas (expressando-se como lesões expansivas) (BRASIL et al., 2005, p.303).

A meningoencefalite tuberculosa geralmente tem início insidioso, exceto em crianças pequenas quando parece assumir característica aguda. Uma história de tuberculose prévia é obtida em menos de 20% dos casos. Os sintomas gerais incluem febre baixa, anorexia e adinamia. Em crianças, a apatia, a perda do interesse por brincadeiras, a irritabilidade, a agitação noturna, as cefaléias de pequena intensidade, a perda do apetite, as náuseas, os vômitos e as dores abdominais são sintomas comuns de apresentação. Com o início da irritação meníngea, a cefaléia e os vômitos tornam-se as maiores queixas. Outros sintomas específicos que podem se desenvolver em duas a três semanas são: alteração do comportamento, redução do nível de consciência e confusão mental. O processo inflamatório cerebral determina o aparecimento de convulsões, vômitos, além de alterações visuais e da fala. As convulsões são encontradas em todos os estágios da doença. As crises focais são mais comuns nos adultos, enquanto as crises generalizadas predominam na criança (Ibid).

Os achados no exame físico estão relacionados ao estágio da doença e da região mais comprometida. A febre é inconstante podendo ser observada em 50 a 98% dos casos. Os sinais de irritação meníngea, alterações dos nervos cranianos, principalmente o VI, seguido dos III, IV, VIII e II pares, além de alterações cerebelares, são os achados mais comuns. Pode ocorrer infarto isquêmico na topografia da artéria cerebral média resultando em hemiparesia. A presença de tubérculos coróides na retina é bastante sugestiva de tuberculose e podendo estar presente em até 80% dos casos. O comprometimento difuso do SNC leva à hipertensão intracraniana podendo culminar em posturas de decorticação e descerebração (Ibid).

Os sintomas clássicos como febre, meningismo, cefaléia, mudanças no comportamento e envolvimento de nervos cranianos são descritos com frequências variáveis. O tempo de evolução desses sintomas e sinais também é muito variável, e o início dos sintomas pode ser agudo ou com meses de evolução de sintomas inespecíficos, antecedendo a apresentação mais típica da doença (BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1060).

A MT pode ser dividida em três fases de acordo com a evolução clínica: Estágio I, que representa a fase prodrômica com duração de semanas a meses, apresentando-se com sintomas inespecíficos como febre baixa, mal-estar geral, anorexia, irritabilidade, cefaléia, dores lombares e sem sinais neurológicos ou alteração do nível de consciência; Estágio II, onde há presença de sinais neurológicos evidentes, com cefaléia progressiva, letargia, alterações de personalidade, distúrbios de memória. As alterações cognitivas nesta fase são freqüentes, e a febre orienta para o comprometimento meníngeo; com a progressão da doença, ocorre comprometimento de nervos cranianos, convulsões focais e outros distúrbios focais; Estágio III, onde ocorre progressão para estupor e coma, podendo ocorrer hidrocefalia, hipertensão intracraniana, trombozes vasculares. Nesta fase, os pacientes que sobrevivem têm alto risco de desenvolvimento de seqüelas irreversíveis (BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1060).

Embora pacientes com co-infecção TB-HIV apresentem risco aumentado de desenvolver MT, a apresentação clínica e evolução da doença não parecem ser alteradas (THWAITES et al, 2000, p.291).

Embora a infecção pelo HIV, por ela mesma, seja considerada um fator de risco para mortalidade em pacientes com MT, os fatores prognósticos nesta população permanecem incertos (CECCHINI et al, 2007, p. 373).

Pacientes infectados pelo HIV com MT formam um grupo heterogêneo. A contagem de células T CD4 abaixo de 50 células/ml está associada com maior taxa de mortalidade. Este fato é independente da infecção por cepas multi-resistentes à drogas, e sugere que os pacientes infectados pelo HIV incluídos em grupos de MT devem ser estratificados de acordo com a contagem de células T CD4, para análise da taxa de mortalidade (CECCHINI et al, 2007, p. 374).

Pessoas infectadas pelo HIV possuem um risco marcadamente aumentado para tuberculose primária ou por reativação, e por segundo episódios de reinfecção exógena. A suscetibilidade à tuberculose está relacionada ao tipo de citocina produzida pelo linfócito T. Linfócitos T1, que produzem interferon gamma, são fundamentais para a defesa imune contra micobactérias. Em contraste com linfócitos T1, linfócitos T2, que produzem interleucina 4 e 10, não contribuem para a imunidade contra micobactérias.

Quando linfócitos do sangue periférico de pacientes infectados pelo HIV com TB são expostos ao *Mycobacterium tuberculosis in vitro*, eles produzem menos interferon gamma, mas quantidades similares de interleucinas 4 e 10, se comparados com linfócitos de paciente HIV negativos com TB. Esses achados sugerem que a redução da resposta T1 em infectados pelo HIV contribui para a suscetibilidade destes pacientes à tuberculose (HAVLIR, D.V.; BARNES, P. F., 1999).

Lesões focais da TB são raras e podem apresentar-se como tuberculomas e, ainda mais raro, como abscesso cerebral (ARAÚJO FILHO et al, 2008, p. 259).

Idosos com MT são um grupo significativo, particularmente em países desenvolvidos e assim como em outras condições, a apresentação pode ser atípica. Sinais de meningismo podem estar ausentes, tonturas ocorrem com maior frequência e os achados liquóricos podem ser atípicos e mostrarem-se até mesmo acelulares (THWAITES et al, 2000, p.292).

2.5. Diagnóstico:

A dificuldade diagnóstica da meningoencefalite tuberculosa é descrita por diversos autores. O método mais simples e exequível de diagnóstico, a pesquisa direta do bacilo pela técnica de Ziehl-Nielsen, tem baixa sensibilidade: no LCR a positividade varia de 10 a 40% e no Brasil foram observadas taxas ainda menores, de até 4,8%. A cultura do *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de representar padrão-ouro de confirmação diagnóstica, apresenta grande limitação em face ao tempo necessário para o crescimento do bacilo, que pode chegar a 45 dias. As técnicas mais modernas de confirmação diagnóstica, como a PCR (*polymerase chain reaction*), têm ainda o seu uso limitado a laboratórios de pesquisa clínica e não estão disponíveis na prática clínica diária (NUNES et al, 1998, p. 442).

Com todos os problemas enfrentados pelas equipes médicas para esclarecimento diagnóstico destes pacientes, o que vemos com frequência é o diagnóstico baseado no quadro clínico e na avaliação liquórica (Ibid).

Em crianças, a constatação de tuberculose pulmonar constitui forte evidência de que as alterações do sistema nervoso central tenham a mesma etiologia. Porém apenas a metade dos casos de neurotuberculose ainda mantém alterações pulmonares constatáveis quando a patologia se manifesta clinicamente. Nesta fase, as radiografias torácicas podem apresentar variado aspecto, na maior parte das vezes sem peculiaridades sugestivas da etiologia tuberculosa. A comprovação laboratorial da infecção tuberculosa pulmonar é ainda mais difícil pela limitação na obtenção de escarro da criança (HSIN, 1999, p.195).

Nos adultos as alterações radiográficas incluem: cicatriz apical, calcificações dos complexos de Ghon e doença nodular do lobo superior. A doença miliar foi documentada em 25 a 50% dos adultos com meningite tuberculosa (BRASIL et al., 2005, p.309).

A punção lombar com exame adequado do líquido é de fundamental importância no diagnóstico da meningite tuberculosa. O líquido geralmente é hipertenso e opalescente (MENEZES et al, 2005, p.133).

Na meningite tuberculosa a glicorraquia costuma estar bastante reduzida (50% menor em relação ao plasma). A glicose do líquido céfalo-raquidiano (LCR) pode estar normal em 2/3 desses pacientes quando acometidos pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). A proteína está em geral elevada, às vezes acima de 1.000mg/dl, sugerindo obstrução aracnóidea. A proteína C reativa (PCR), quando em níveis normais, tem um valor preditivo negativo de 99% para meningite bacteriana aguda. A pró-calitonina em nível maior que 0,2ng/ml corresponde a sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de meningite bacteriana (BRASIL et al., 2005, p.307).

A baciloscopia do líquido feita com a coloração de Ziehl-Nielsen é raramente positiva. Quando volumes maiores de líquido são colhidos (10 a 20 mL) e realiza-se a coloração do sedimento ou da película que se forma no sobrenadante, a sensibilidade do exame aumenta bastante (MENEZES et al, 2005, p.133).

O achado do *M. tuberculosis* por exame direto não é comum, porém obteve-se aumento de 86% na positividade pelo exame direto com quatro amostras separadas de LCR (Ibid).

A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear magnética (RNM) são sensíveis às alterações ocorridas na MT, principalmente quando há hidrocefalia e exsudato meníngeo basal, mas esses não são exames com alta especificidade. Os diagnósticos diferenciais radiológicos incluem: meningite criptocócica, encefalite por citomegalovírus, sarcoidose, metástases meníngeas e linfoma. A maior função da neurorradiologia é auxiliar na conduta, diagnóstico e seguimento das complicações que possam necessitar de intervenção neurocirúrgica (THWAITES et al, 2000, p.293).

Com as dificuldades descritas, novas técnicas têm sido avaliadas para melhorar a sensibilidade e especificidade diagnóstica. Essas novas técnicas incluem medidas bioquímicas, testes imunológicos para a detecção de antígenos e anticorpos no líquido e técnica de amplificação de ácidos nucléicos (BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1062).

2.6. Prognóstico:

O comprometimento acentuado do nível de consciência caracteriza o Estágio III da doença e está relacionado à evolução a óbito em frequência que varia de 46 a 100%. Alguns pacientes, mesmo com curto tempo de doença, já chegam ao hospital em estágios avançados, limitando a atuação médica. A agressividade da doença observada nestes casos pode ser multifatorial, relacionada à virulência do bacilo, carga bacilar ou a características do hospedeiro a exemplo da desnutrição, alcoolismo e associação com outras doenças (NUNES et al, 1998, p. 776).

A demora ou interrupção do tratamento da MT constitui-se em importante preditor de mortalidade. De fato, os indivíduos que levaram três semanas ou mais antes de procurar tratamento, ou interromperam seu tratamento por duas semanas ou mais, têm um aumento no risco de evoluir a óbito em cinco vezes comparados àqueles que iniciaram tratamento precoce e contínuo. A presença de convulsão à admissão

representa fator de risco independente para evolução a óbito. Paciente em coma à admissão também representa fator de risco para mortalidade. Apresentações com sinais neurológicos focais são preditoras de seqüelas neurológicas persistentes. A presença de tuberculose extra-meníngea também foi demonstrada como um fator preditor, independente, para seqüelas. (HOSOGLU et al, 2002, p. 68).

O HIV é um vírus que age integrando seu genoma às de seu hospedeiro, onde três importantes populações celulares são infectadas: os linfócitos T *helper* ou CD4; monócitos e macrófagos; células dendríticas. A maior parte da replicação viral ocorre nos linfócitos CD4 e a depleção seletiva destes representa a marca da infecção pelo HIV. Estas células são fundamentais para manter a função imune normal, e com a redução em seu número o paciente torna-se suscetível a infecções oportunistas e cânceres. A história natural da infecção pelo HIV varia de indivíduo para indivíduo onde os níveis plasmáticos de RNA e a contagem de células T CD4 determinam a taxa de progressão da doença. A contagem linfocitária (CD4) é indicador geralmente aceito da competência imunológica do paciente frente à infecção pelo HIV com estreita relação entre esta contagem e as manifestações clínicas da Aids. Já os níveis de RNA prevê o que ocorrerá com a contagem de linfócitos T CD4 e prediz o prognóstico clínico (MARQUES A.R, MASUR H., 2005, p.143).

2.7. Tratamento:

Antes da introdução das drogas quimioterápicas, a MT era quase sempre fatal (THWAITES et al, 2000, p.295).

A associação de rifampicina (RMP) com isoniazida (INH) é a combinação mais eficiente no tratamento da MT. Nos dois primeiros meses deve ser administrada com pirazinamida (PZA). A INH é uma molécula pequena e apresenta capacidade de difusão muito grande no LCR, assim como o PZA. A RMP tem capacidade menor de atravessar a barreira hematoencefálica não inflamada, mesmo assim tem demonstrado eficácia clínica no tratamento da MT. No Brasil, recomenda-se tratamento por nove meses com

o esquema 2 (primeira fase, 2 meses com: RMP, INH e PZA. Segunda fase, 7 meses com: RMP e INH)(BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1063).

Apresentações clínicas mais graves em Estágios II ou III têm recuperação mais lenta e eventualmente pode ser necessário o prolongamento do tratamento para 12 a 18 meses (Ibid).

Existe consenso de que INH, RMP e PZA constituem a melhor forma de iniciar o tratamento. A adição de uma quarta droga é deixada como de escolha local, ou de acordo com a experiência de cada centro, com apoio de alguma evidência para escolher o uso de uma droga em relação à outra (THWAITES et al, 2000, p.296).

Ao esquema quimioterápico deve ser incluído corticosteróide (prednisona 1mg/Kg/dia até a dose máxima de 30mg/dia) no início do tratamento por um a quatro meses. O uso de corticosteróides tem como objetivo diminuir a resposta imunológica responsável pelo exsudato subaracnóide causador das seqüelas neurológicas (BACHA H.A., LEITE O.H.M., 2005, p.1063).

Nos pacientes infectados pelo HIV a estratégia de tratamento é a mesma que no imunocompetente. Nos pacientes que desenvolvem SIDA as toxicidades associadas às medicações são mais freqüentes bem como a ocorrência de grande interação dos medicamentos em uso, e eventualmente devemos lançar mão de drogas alternativas (Ibid).

O tratamento concomitante da TB e do HIV é uma tarefa desafiadora. Existe um grande potencial para efeitos adversos e interações farmacológicas clinicamente significativas. O desenvolvimento de piora clínica paradoxal, no tratamento da TB, pode favorecer complicações no manejo do paciente (SILVA et al, 2002, p. 59).

Pode ocorrer piora paradoxal em pacientes co-infectados e não co-infectados no início do tratamento para TB, fato que é atribuído à uma resposta de hipersensibilidade tardia em resposta ao aumento dos níveis de antígeno da mycobactéria. Recrudescência da febre, aumento das adenopatias, piora do infiltrado pulmonar, derrame pleural, ascite, aumento ou novas lesões no parênquima do SNC e síndrome da veia cava superior foram todos relatados (SILVA et al, 2002, p. 60).

O tratamento cirúrgico da MT deve-se constituir em exceção. Deverá ser reservada apenas nas apresentações clínicas com tuberculomas, acometimento do cordão espinhal, abscessos e lesões ocupando espaço onde o objetivo final será a estabilização de quadros neurológicos (Ibid).

3. Casuística e método

Neste estudo transversal e retrospectivo foram analisados os prontuários de todos os pacientes com meningite tuberculosa notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) no período compreendido entre 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2006, com ou sem infecção pelo vírus HIV.

A pesquisa foi desenvolvida segundo os preceitos da declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Os indicadores estudados foram referentes às características sócio-demográficas como gênero, faixa etária, estado civil, procedência e escolaridade; às manifestações clínicas como febre, sinais e sintomas de comprometimento do sistema nervoso central, tosse, perda de peso, entre outros; o estado referente à infecção pelo HIV; os exames laboratoriais como o estudo do LCR e os níveis de CD4; cultura para *Mycobacterium tuberculosis* no LCR ou outro fluido ou tecido quando era o caso; o tratamento realizado e a evolução.

Os critérios de inclusão adotados foram: pacientes de todas as idades e ambos os sexos, internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto com diagnóstico de MT no relatório de alta hospitalar no período proposto.

Os critérios de exclusão adotados foram os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão propostos neste trabalho.

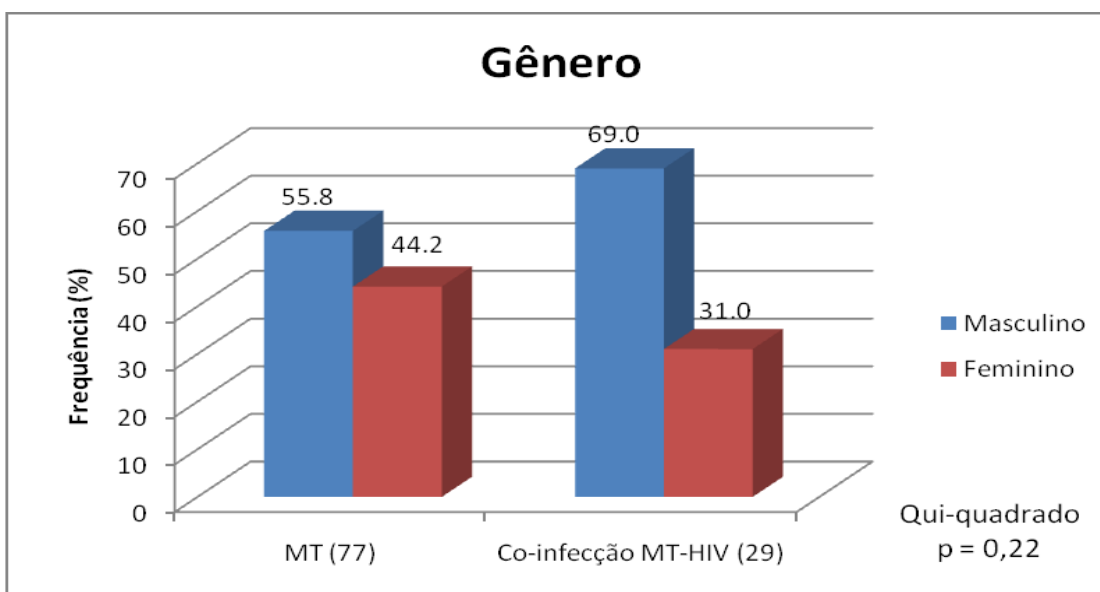
Os dados coletados foram estruturados em um banco de dados no programa Microsoft Excel 2007 e analisados no programa Bioestat 5.0 para a geração de resultados estatísticos que comprovassem a associação de variáveis pertinentes ao estudo considerando o intervalo de confiança (IC) 95% e p-valor $\leq 0,05$. Os testes estatísticos aplicados nas análises foram o Qui-quadrado, o Teste G e o Odds Ratio para a confirmação ($p > 0,05$) ou rejeição ($p \leq 0,05$) da hipótese de nulidade, ou seja, haverá significância estatística quando o valor de “p” for $\leq 0,05$.

4. Resultados

No período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2006 foram revisados prontuários de 106 pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, dos quais 77 correspondiam aos pacientes acometidos por meningite tuberculosa (MT) e 29 pacientes apresentando co-infecção meningite tuberculosa-HIV (co-infecção MT-HIV).

4.1 Características epidemiológicas

Quanto ao gênero dos pacientes portadores apenas de MT, 43 (55,8%) pertenciam ao gênero masculino. Já o grupo de co-infectados mostrou 20 (69%) pacientes do gênero masculino. Não houve diferença estatística significativa entre o gênero e o estado de portador ou não do HIV nos pacientes com meningite tuberculosa ($p = 0,22$) (FIGURA 01).

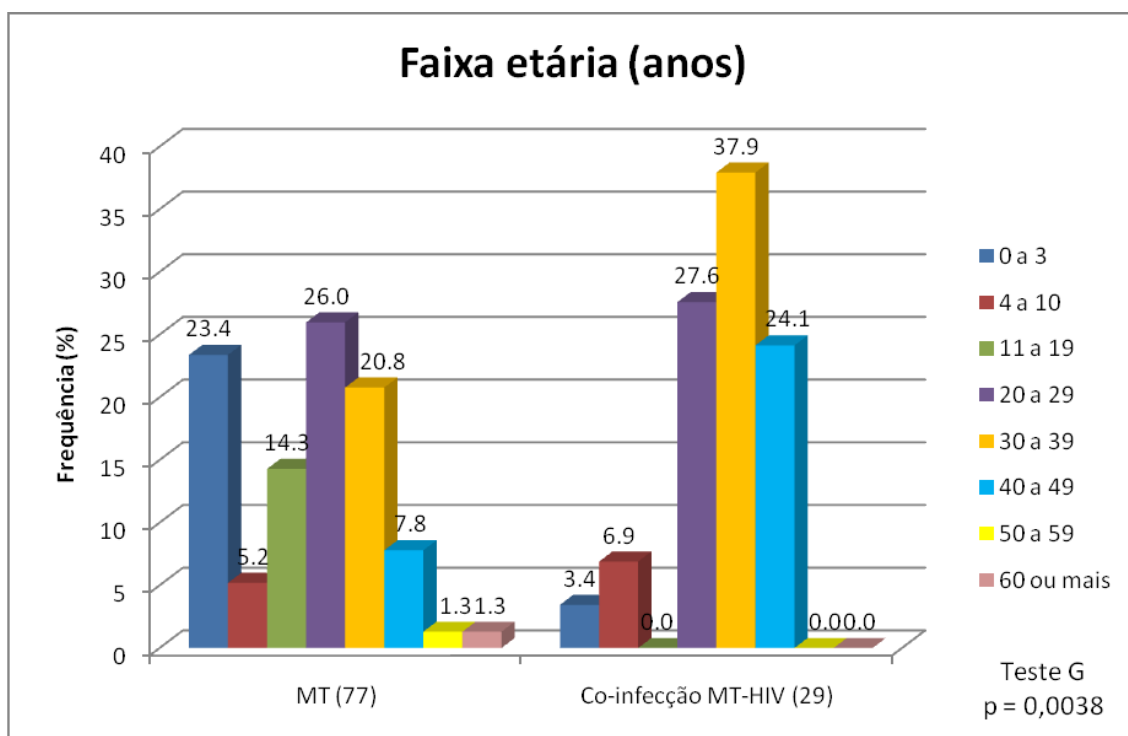


Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 01: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o gênero. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

As idades variaram de menos de 1 a mais de 60 anos, no grupo MT (média de 21,3 anos), e de 1 a 49 anos (média de 31,1 anos) no grupo de co-infecção MT-HIV. Houve diferença estatística significativa no que concerne faixa etária entre indivíduos com MT ou co-infectados com HIV ($p = 0,0038$). Observou-se uma predominância da

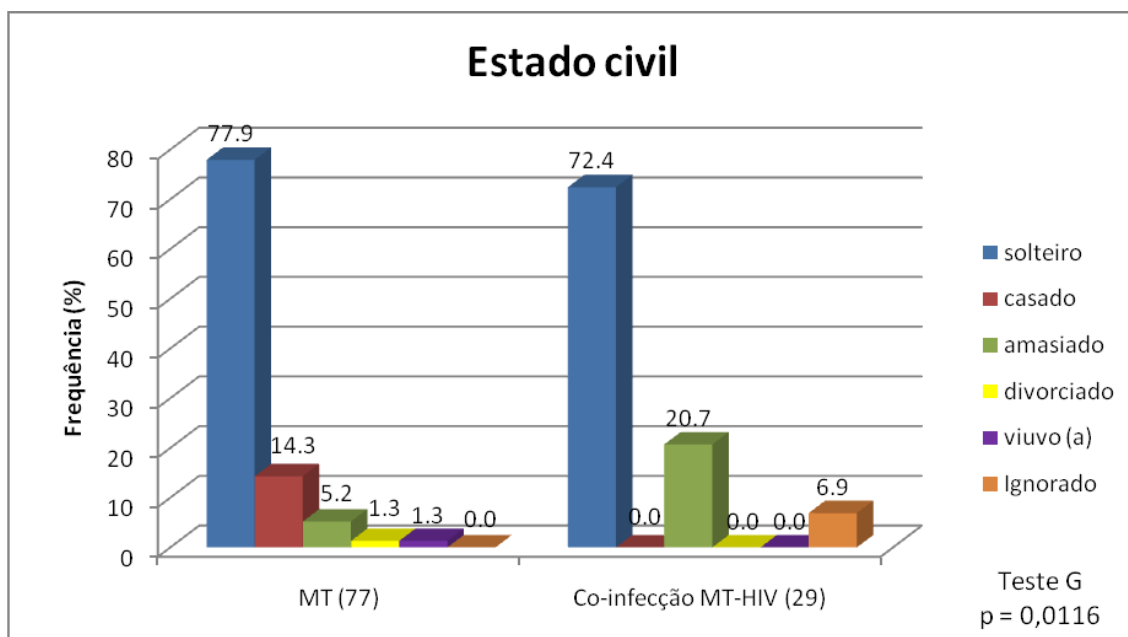
faixa etária entre 20 a 39 anos (26%) e em menores de 3 anos nos pacientes apenas com meningite tuberculosa (23,4%), enquanto que nos pacientes co-infectados, a faixa etária predominante foi entre 30 e 39 anos (37,9%) (FIGURA 02).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 02: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo faixa etária e co-infecção. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

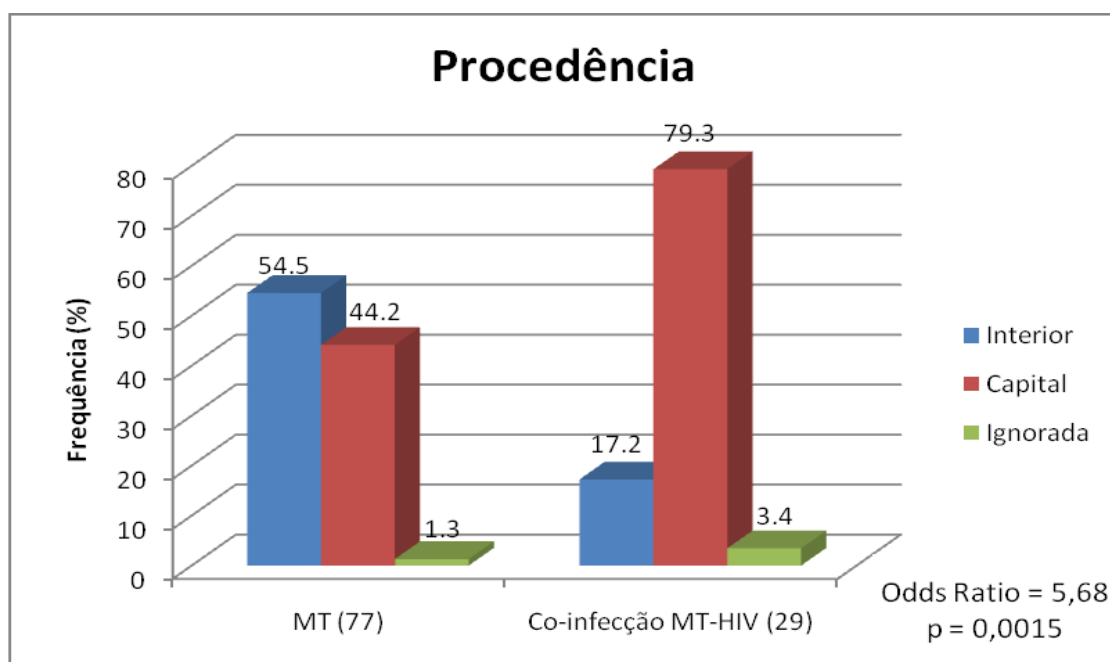
Com relação ao estado civil, 60 pacientes de 77 do grupo MT e 21 de 29 do grupo de co-infectados MT-HIV eram solteiros. Houve diferença estatística significativa ($p = 0,0116$) entre o estado civil e o estado de portador ou não do HIV nos pacientes com meningite tuberculosa (FIGURA03).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 03: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo estado civil e co-infecção. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

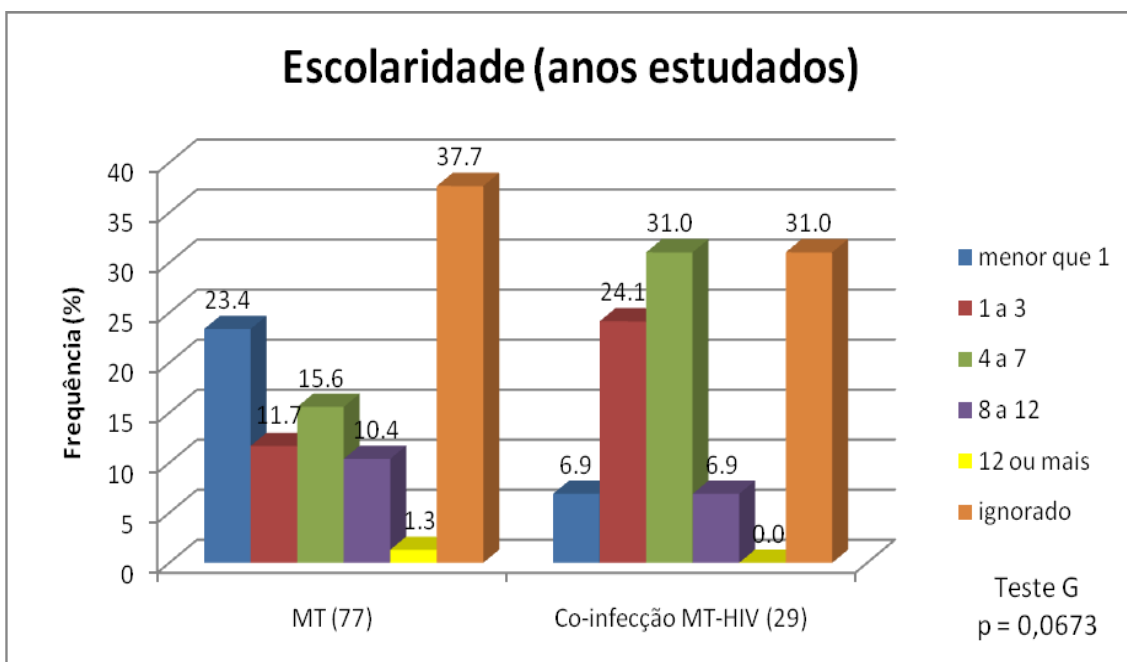
Quando verificou-se a procedência dos pacientes, observou-se uma predominância de indivíduos vindos do interior no grupo MT, com 42 pacientes (54,5%), enquanto que nos pacientes co-infectados, a maioria era procedente da capital (n= 23, 79,3%). Houve diferença estatística significativa entre a procedência e o estado de portador ou não do HIV nos pacientes com meningite tuberculosa ($p = 0,0015$) e, através da análise de medida de associação, observou-se que pacientes procedentes da capital possuem uma chance aproximadamente 5 vezes maior de serem portadores de meningite tuberculosa e do HIV em relação ao pacientes procedentes do interior (FIGURA 04).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 04: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo procedência e co-infecção. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

O tempo de escolaridade variou de menos de 1 até 12 anos estudados. Um pouco mais de um terço dos pacientes, $n=36$ (33,7%) tinham até 03 anos estudados. Não houve diferença estatística significativa quando comparou a escolaridade (anos estudados) dos dois grupos ($p = 0,0673$). Porém, observou-se que a maioria dos pacientes com apenas meningite tuberculosa possuíam menos de um ano de estudo (23,3%), enquanto que nos pacientes co-infectados, a escolaridade observada era superior, com predominância de 4 a 7 anos estudados, com 30% dos pacientes (FIGURA 05).

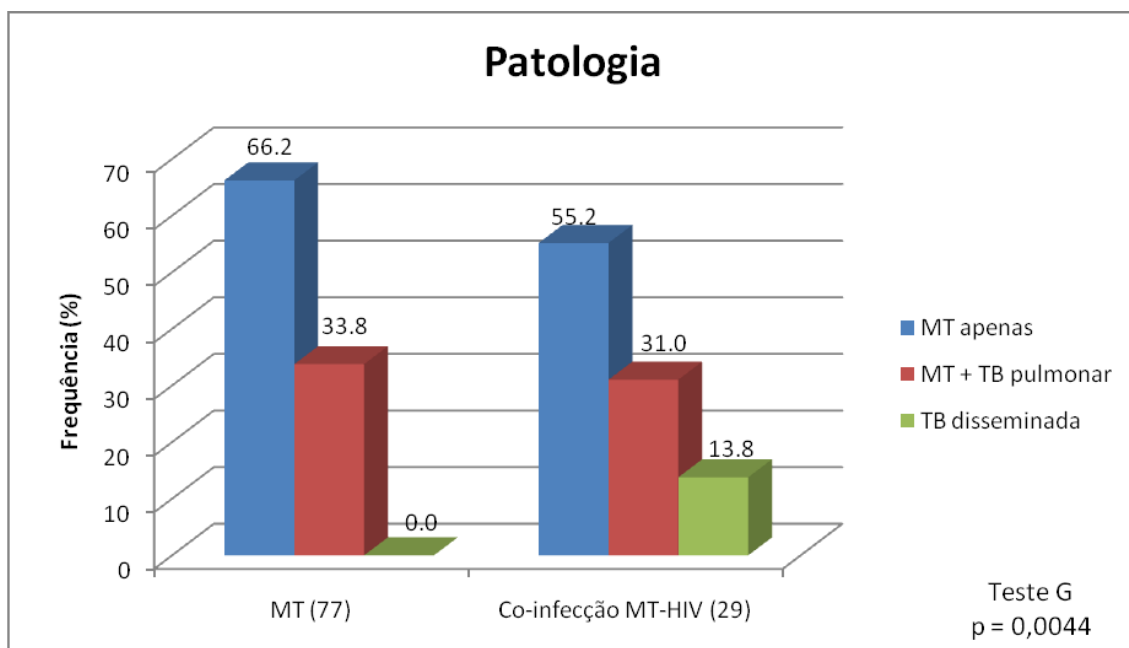


Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HJBB

FIGURA 05: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo escolaridade e co-infecção. HJBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

4.2 Características clínicas

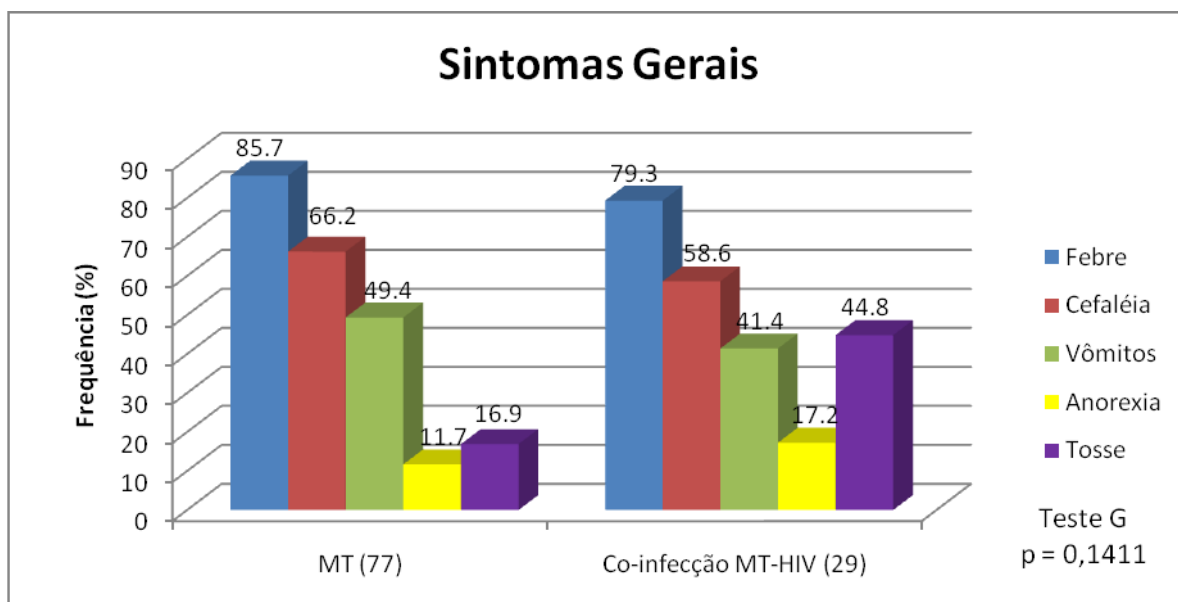
No grupo MT, em 51 casos (66,2%) a doença neurológica mostrava-se como forma única de apresentação clínica; em 26 outros casos (33,8%) havia associação da MT com foco pulmonar ativo nenhum paciente apresentou doença disseminada. Entre os co-infectados, a MT isolada também foi a apresentação clínica mais comum (55,2%), seguida de associação com foco tuberculoso pulmonar (31%) e doença disseminada (13,8%). Houve diferença estatística significativa entre a patologia desenvolvida pelo paciente e o estado de portador ou não do HIV nos pacientes com meningite tuberculosa ($p = 0,0044$) (FIGURA 06).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 06: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a patologia. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

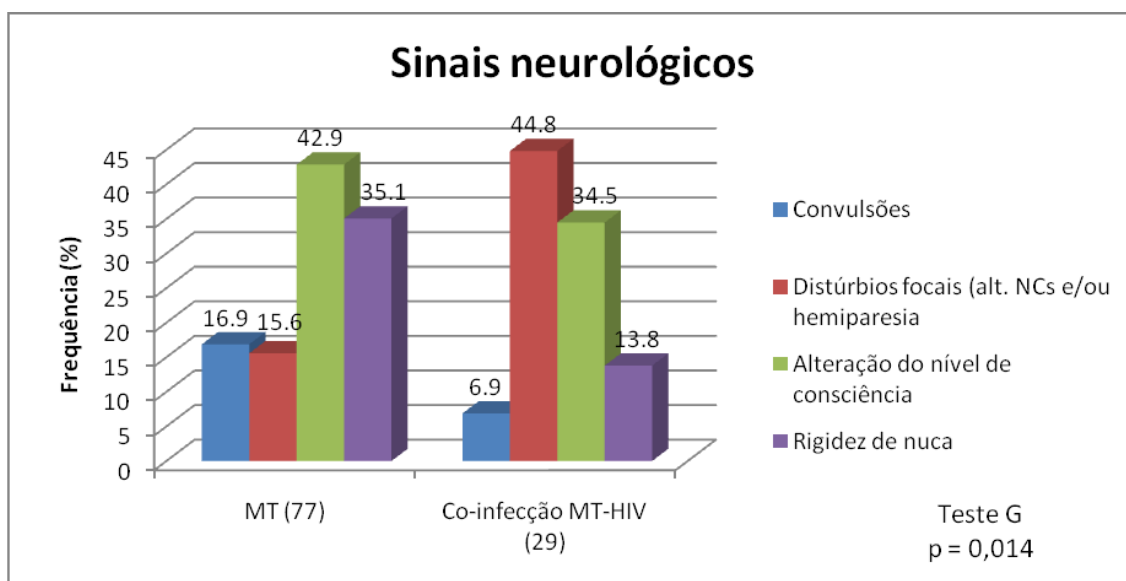
Não houve diferença estatística significativa entre os sintomas apresentados e o estado de portador ou não do HIV ($p = 0,1411$). Observou-se, porém, que a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, apresenta a febre e a cefaléia como principais sintomas (FIGURA 07).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 07: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo os sintomas gerais. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

Com relação aos sinais neurológicos apresentados, observou-se diferença estatística significativa quando relacionados os grupos pesquisados ($p = 0,014$). Observou-se predominância de alteração do nível de consciência nos pacientes acometidos apenas por meningite tuberculosa, com 33 pacientes (42,9%), seguido de rigidez de nuca. Enquanto que nos pacientes co-infectados houve predominância de distúrbios focais (13 casos, 44,8%) seguido da alteração do nível de consciência (FIGURA 08).



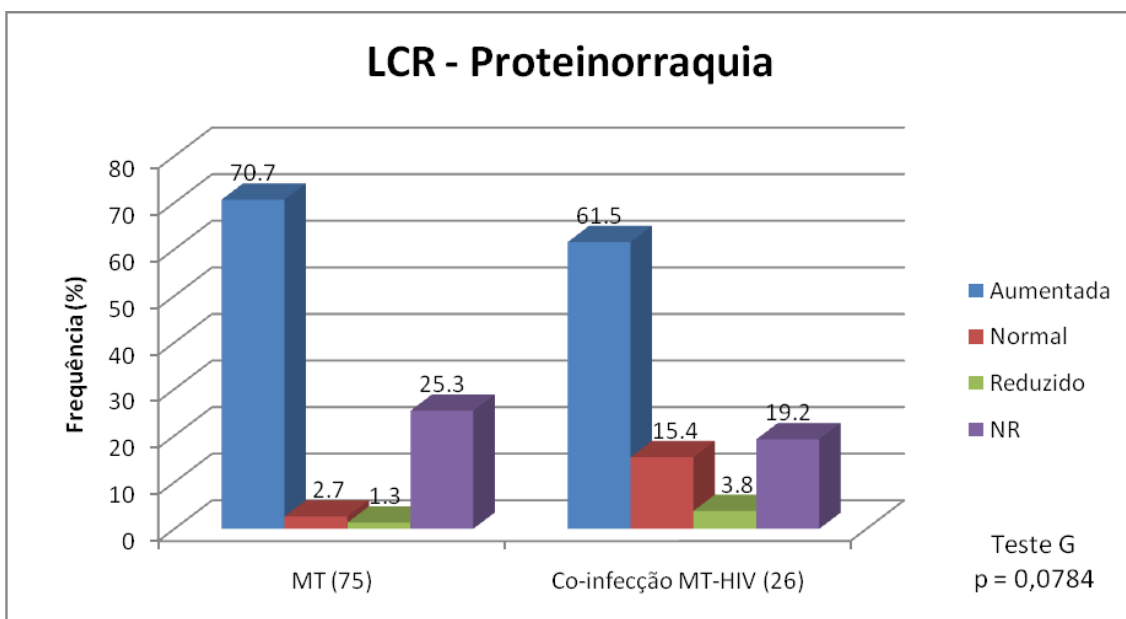
Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HJBB

FIGURA 08: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo sinais neurológicos. HJBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

4.3 Características do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

Os exames do líquido cefalorraquidiano (dosagem de proteínas, glicose e celularidade) foram classificados de acordo com os parâmetros adotados pelo laboratório de análises do HJBB, onde o nível de referência para a contagem de proteínas é de 18 a 40mg/dL, nível de glicorraquia entre 40 e 75mg/dL e celularidade de até 5 células/mm³. Também foram analisadas as características macroscópicas do líquido quanto a seu aspecto.

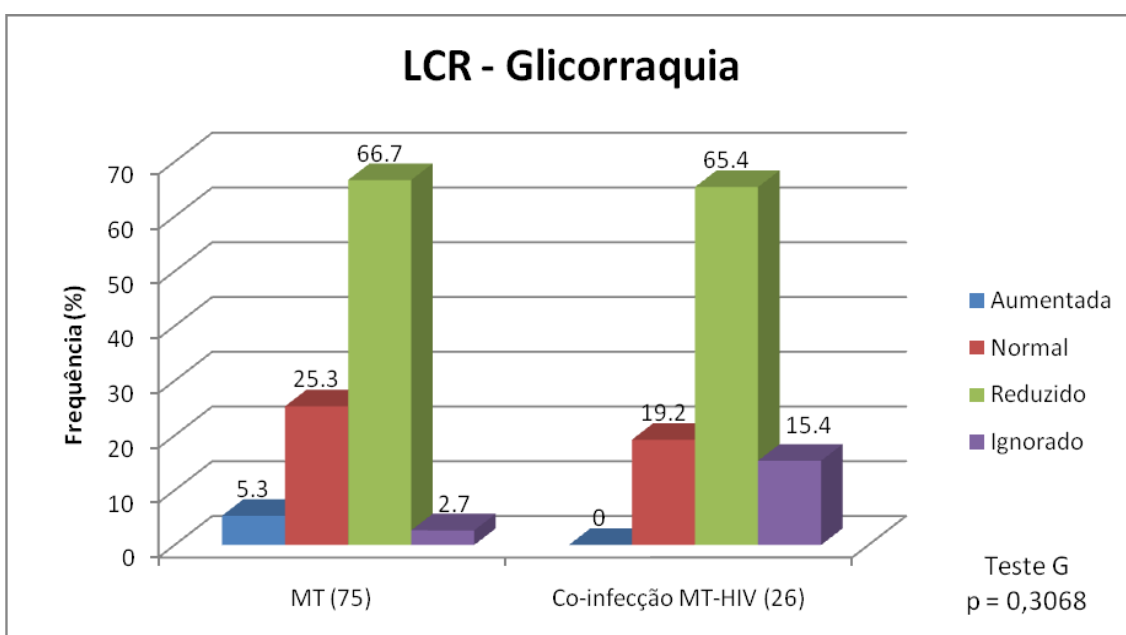
Com relação aos níveis de proteína no LCR, observou-se que estes apresentavam-se aumentados nos dois grupos, com 53 casos (70,7%) no grupo MT e 16 casos (61,5%) no grupo de co-infectados MT-HIV. Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,0784$) nos níveis de proteína no LCR entre os grupos (FIGURA 09).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 09: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo proteinorraquia. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

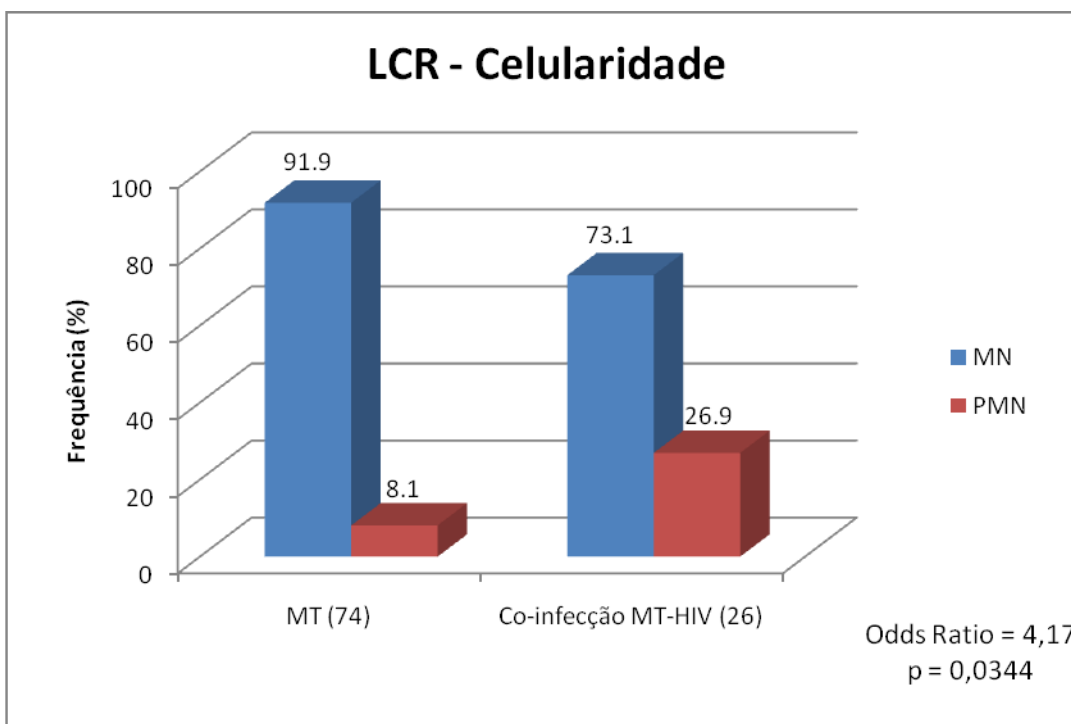
Quanto à glicorraquia, observou-se que os níveis apresentaram-se reduzidos nos dois grupos, com 50 casos (66,7%) no grupo MT e 17 (65,4%) no grupo de co-infectados MT-HIV. Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,3068$) entre os níveis de glicose no LCR e o estado de imunodeficiência nos pacientes com meningite tuberculosa. (FIGURA 10).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 10: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a glicorraquia. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

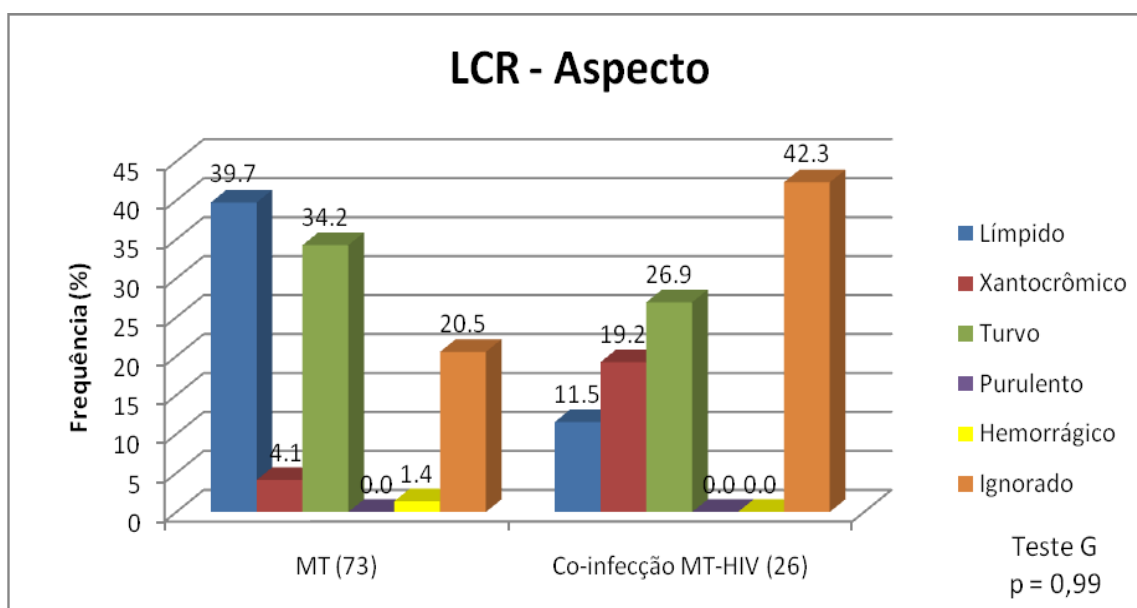
Observou-se predominância de células mononucleares no LCR em ambos os grupos, com 91,9% no grupo MT e 73,1% no grupo de co-infectados (n=29) (FIGURA 11).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 11: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo tipo celular. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,99$) entre o aspecto do LCR e os grupos MT ($n=77$) e co-infectados MT-HIV ($n=29$). Isto é, a infecção pelo HIV não influenciará no aspecto do LCR. O aspecto límpido do LCR foi predominante no grupo MT, com 29 casos (39,7%). Já entre os pacientes co-infectados MT-HIV, a predominância foi do aspecto turvo, com 7 casos (26,9%) (FIGURA 12).

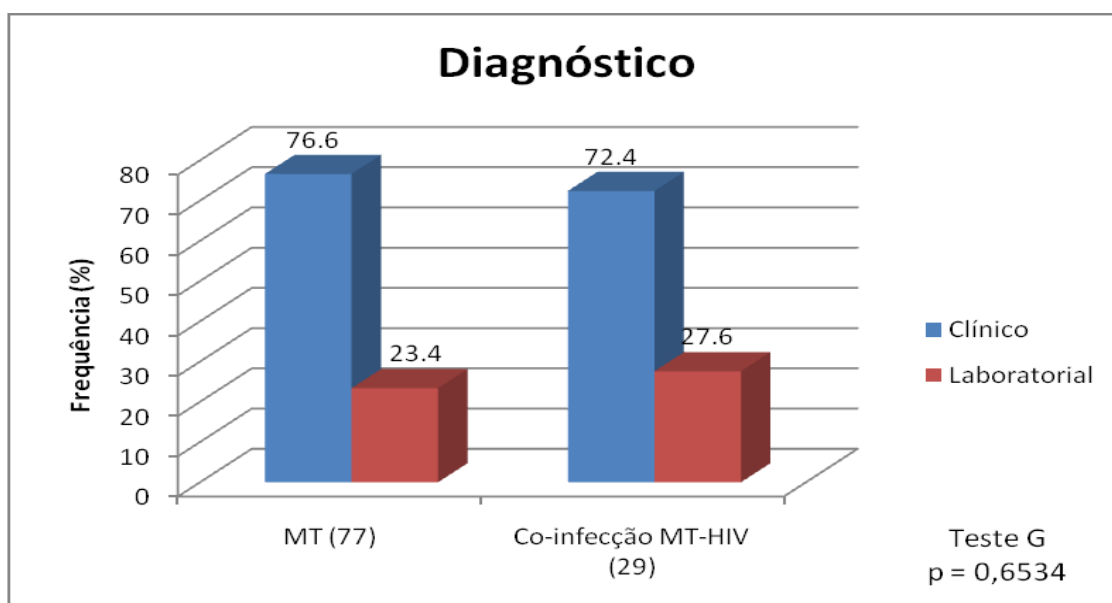


Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 12: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o aspecto líquórico. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

4.4 Diagnóstico

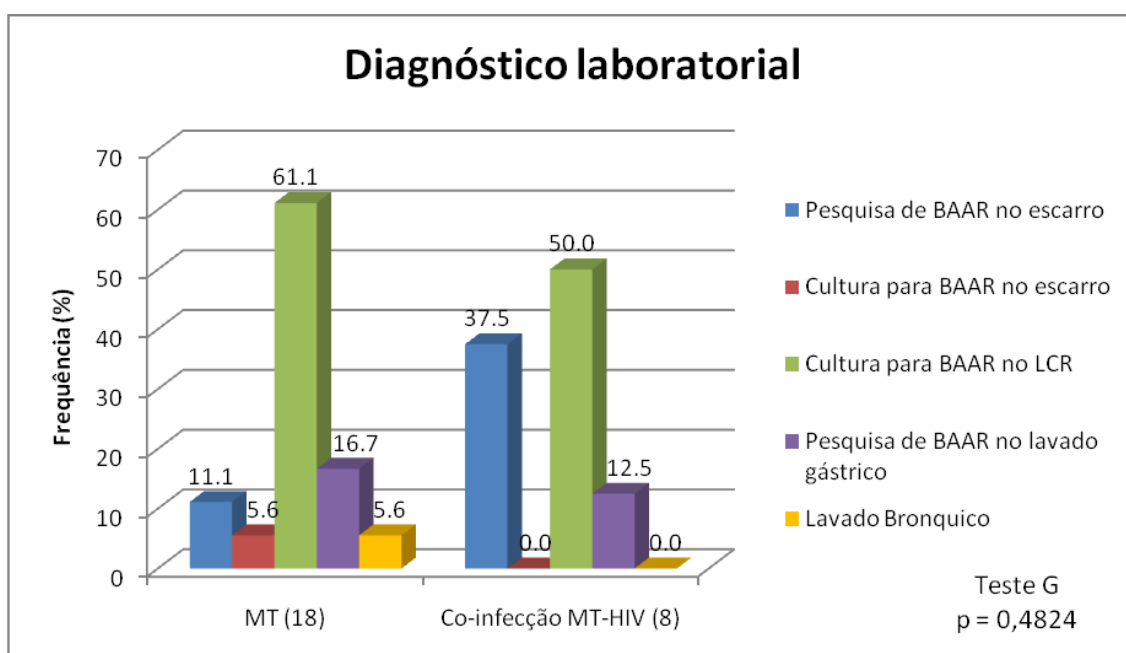
Observou-se que a maioria dos pacientes foram diagnosticados com base nos dados clínicos, com 59 casos (76,6%) no grupo MT (n=77) e 21 casos (72,4%) no grupo de co-infectados MT-HIV (n=29). Não houve diferença estatística significativa entre o tipo diagnóstico entre o grupo apresentado meningite tuberculosa e pacientes co-infectados ($p = 0,6534$) (FIGURA 13).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 13: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o diagnóstico. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

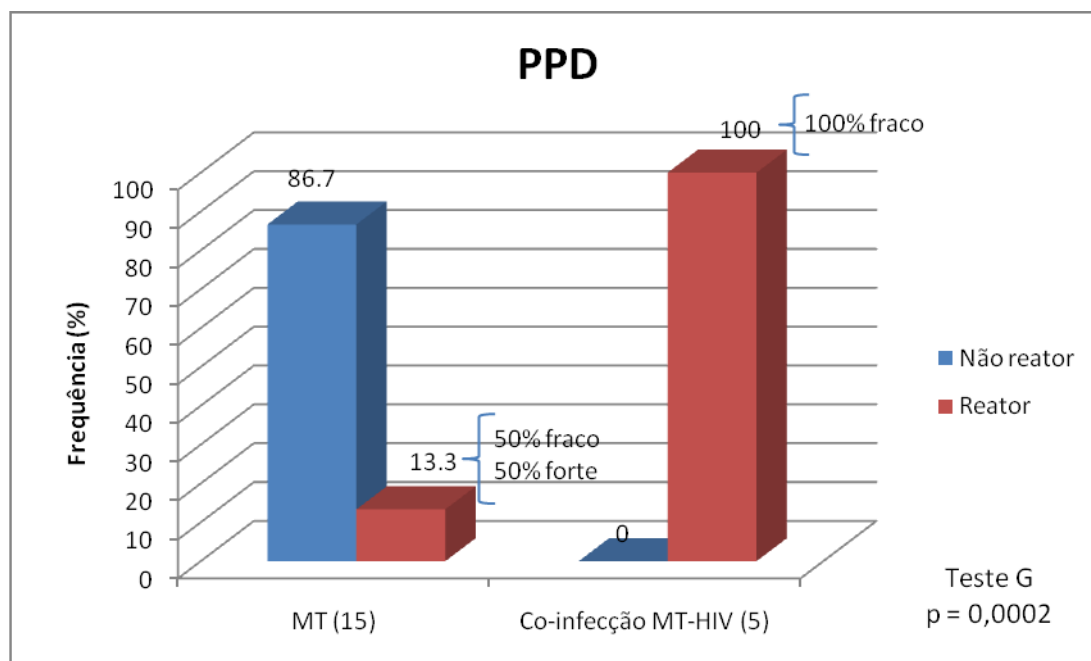
A confirmação diagnóstica considerando ambos os grupos (n=106) através do laboratório ocorreu em somente 26 casos (24,5%) Destes, a cultura positiva de LCR foi obtida em 15 casos, a baciloscopia no lavado gástrico em 4 e baciloscopia no escarro em 5 casos. Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,4824$) entre o tipo diagnóstico laboratorial entre os dois grupos analisados (FIGURA 14).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 14: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o meio diagnóstico utilizado. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

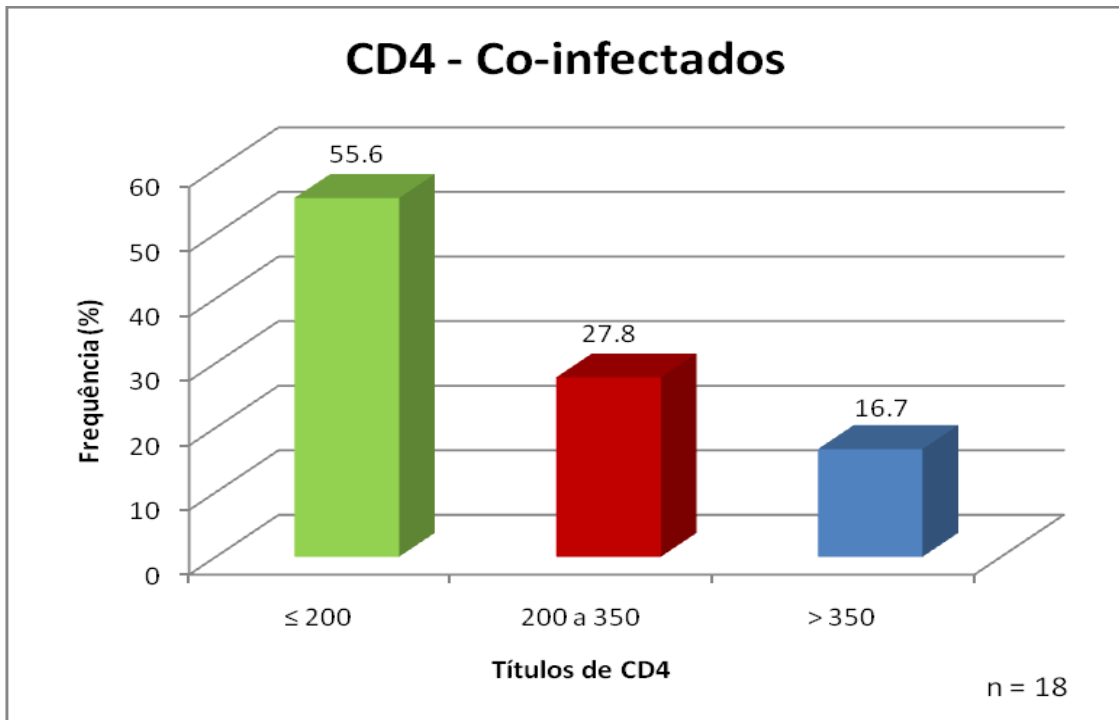
Com relação ao PPD pôde-se observar que a maioria dos pacientes com meningite tuberculosa apresentou PPD não reator (86,7%), e entre os reatores metade era fraco e a outra metade forte. Já nos pacientes co-infectados todos apresentaram PPD reator fraco (100%). Houve diferença estatística significativa entre o resultado do PPD entre os dois grupos estudados ($p = 0,0002$). (FIGURA 15).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 15: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o teste PPD. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

Quanto à contagem de linfócitos T CD4, a qual foi verificada em 17 de 29 pacientes co-infectados, dez (55,6%) apresentaram níveis menores que 200 células/mm³. A média apresentada foi de 217 células com mínimo de 7 e máximo de 653 células.

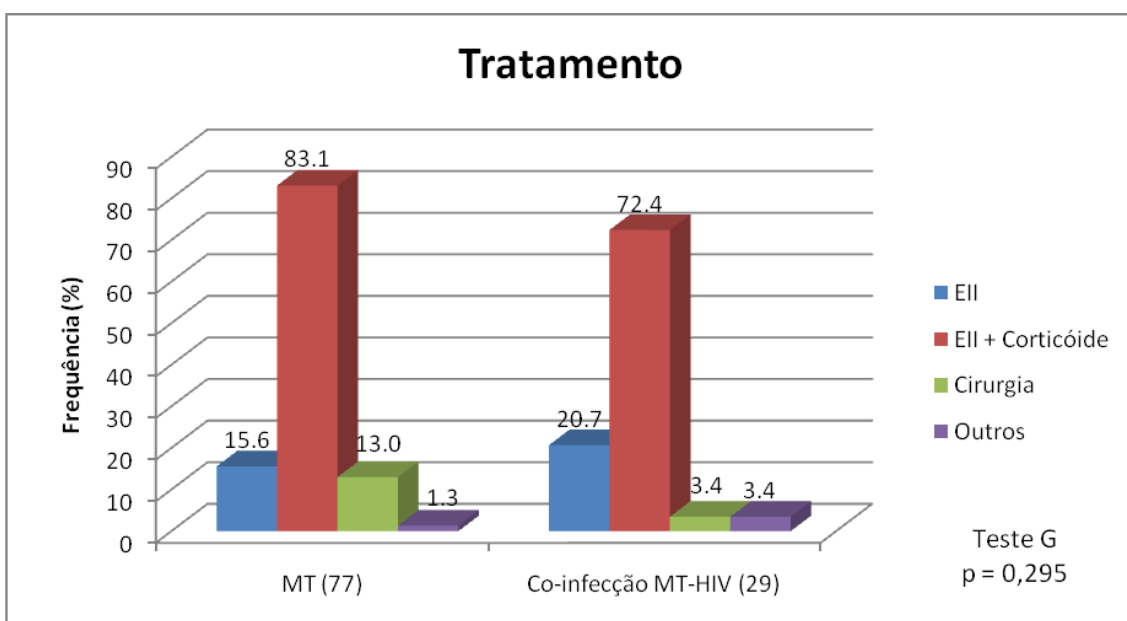


Fonte: Laboratório Central do Estado do Pará

FIGURA 16: Níveis de CD4 dos pacientes co-infectados MT-HIV. Laboratório Central do Estado do Pará.

4.5 Tratamento e Evolução

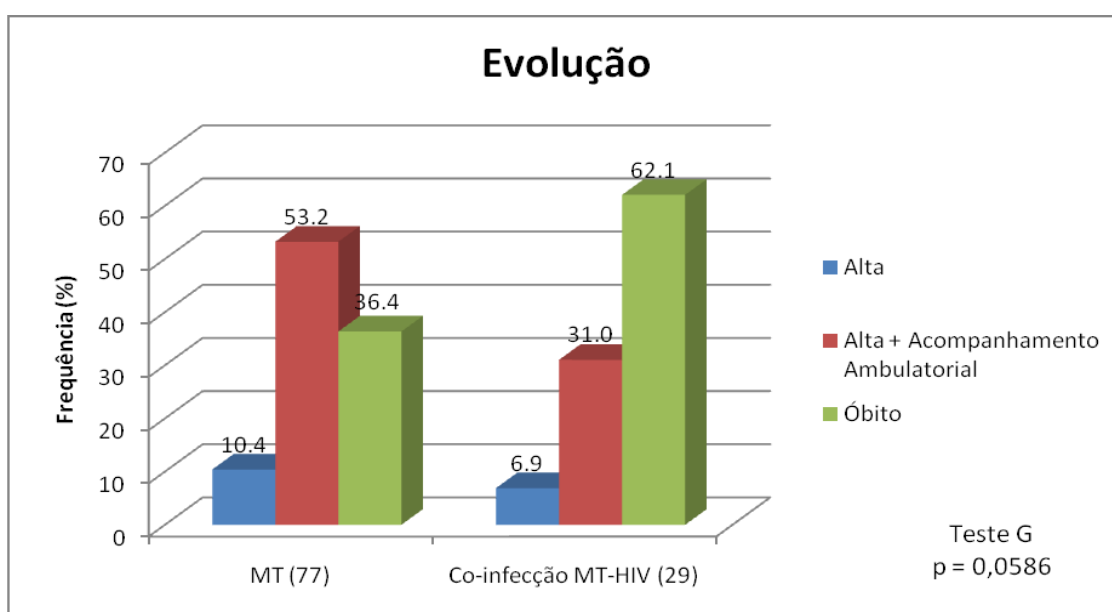
Com relação ao tratamento proposto, observou-se que o Esquema II foi instituído à maioria dos pacientes em associação com corticóide, independente do grupo a que pertencia. (FIGURA 17).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 17: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo o tratamento. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

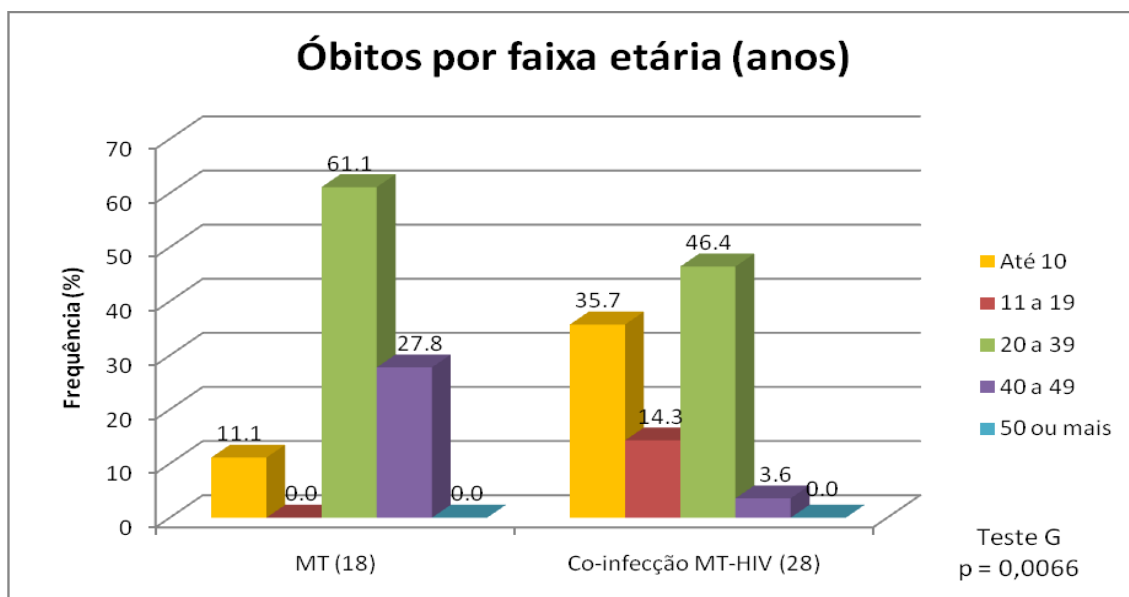
Quanto à evolução, considerando ambos os grupos, MT e MT-HIV (n=106), 46 pacientes (43,4%) evoluíram a óbito, 50 (47,2%) com alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial e 10 (9,4%) apenas com alta hospitalar. A letalidade ocorreu em 36,4% dos pacientes do grupo MT e em 62,1% daqueles do grupo de co-infectados.



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUIBB

FIGURA 18: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo a evolução. HUIBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

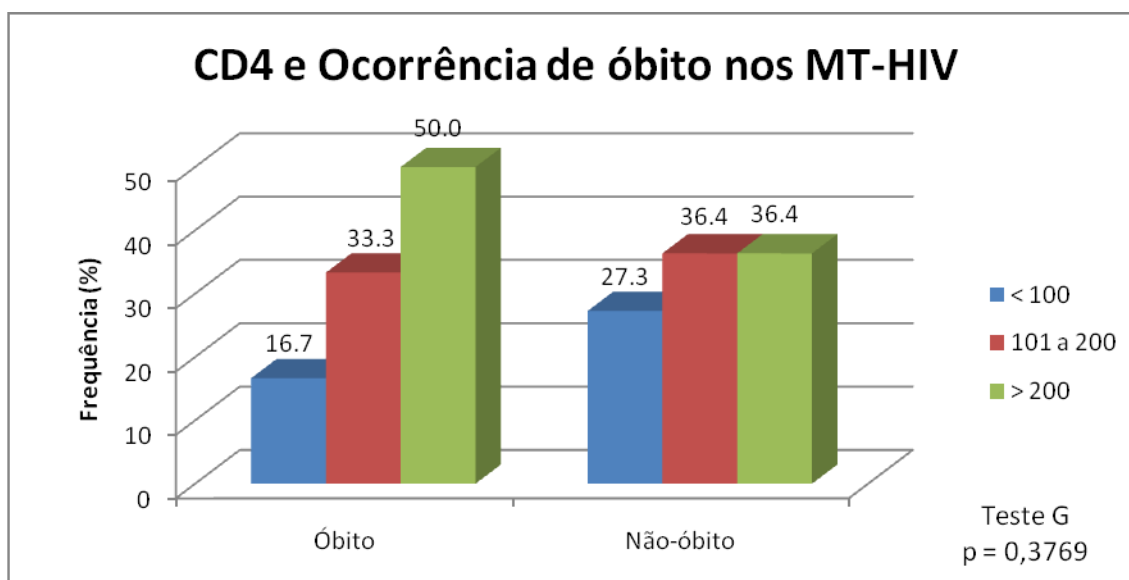
Com relação ao óbito distribuído por faixa etária, observou-se uma predominância da faixa etária entre 20 a 39 anos tanto nos pacientes com meningite tuberculosa (61,1%), quanto nos pacientes co-infectados (46,4%). Porém observa-se um incremento maior nos pacientes que evoluem a óbito com idade até 10 anos no grupo de co-infectados (35,7%). Há diferença estatística significativa entre a faixa etária que ocorreu o óbito e o estado de imunodeficiência nos pacientes com meningite tuberculosa (p = 0,0066) (FIGURA 19).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HJBB

FIGURA 19: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo óbito por faixa etária. HJBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

Com relação ao óbito e o nível de células T CD4, este medido em 17 pacientes (16%) do total da amostra (n= 106), 7 evoluíram a óbito e não houve diferença estatística significativa entre os níveis de CD4 e a ocorrência de óbitos nos pacientes co-infectados MT-HIV ($p = 0,9450$).



Fonte: Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HJBB

FIGURA 20: Distribuição dos pacientes com meningite tuberculosa segundo óbito e níveis de CD4. HJBB, Belém/PA, janeiro de 1999 a dezembro de 2006.

5. Discussão:

A discussão desta pesquisa foi organizada de maneira a oferecer análise comparativa entre os pacientes acometidos exclusivamente por MT e pacientes apresentando co-infecção MT e HIV.

Foi observado o acometimento de mais de um quinto dos pacientes na faixa de 0 a 3 anos pertencentes ao grupo MT, fato este evidenciado por outros autores. A alta prevalência dessa infecção na faixa etária de 0 a 4 anos é determinada pelo estreito contato intra-domiciliar com pacientes bacilíferos (NUNES et al, 1998, p.776). Evidenciou-se ainda alta prevalência nos indivíduos de 20 a 49 anos em ambos os grupos. Antes da era do HIV, o fator determinante mais importante para o desenvolvimento de MT era a idade. Em populações com alta prevalência de TB, a MT, diferente das formas pulmonares, e outras formas extrapulmonares, tem pico na faixa etária de 0 a 4 anos. Em populações com baixa prevalência de TB, a maioria dos casos de MT é em adultos. Fatores de risco para esse grupo são alcoolismo, *diabetes mellitus*, malignidades e uso recente de corticosteróides. Atualmente, a co-infecção com HIV sobrepuja esses fatores de risco. A infecção pelo HIV aumenta de 1 para 3 o risco de desenvolver TB durante a vida. Essa condição que leva a imunodepressão também predispõe ao desenvolvimento de tuberculose extrapulmonar, em particular MT, e o risco aumenta à medida que a contagem de CD4 diminui (THWAITES et al, 2000, p. 289).

Este estudo não evidenciou diferença significativa entre os grupos MT e co-infecção MT-HIV quanto ao gênero, porém mostrou predomínio do sexo masculino em ambos os grupos, o que ratifica a literatura. Segundo Menezes et al (2005, p. 139), que estudou co-infectados, essa informação também se aplica. E quanto ao estado civil, em ambos os grupos, mais de 70% dos pacientes eram solteiros. Certamente esse dado foi influenciado pela alta frequência de pacientes abaixo de 18 anos.

Quanto à procedência, foi identificado que a maioria dos pacientes do grupo MT era oriunda do interior do estado, característica inversa foi evidenciada nos co-infectados onde a maioria era proveniente da capital. Com o avanço da interiorização da infecção pelo HIV em nosso estado, é esperado que a co-infecção com tuberculose seja cada vez mais observada.

A escolaridade não mostrou diferença de entre os dois grupos. Porém, a análise desta variável foi prejudicada pelo preenchimento incompleto dos prontuários.

A co-infecção MT-HIV mostrou influência significativa no desenvolvimento de tuberculose disseminada. Na era pré-AIDS, tuberculose extrapulmonar era encontrada em 10 a 20% dos casos de tuberculose em atividade. Meningite era a característica predominante em 5 a 8 % dos casos de tuberculose extrapulmonar, assim a estimativa global de infecção do SNC era aproximadamente 1% dos casos ativos. A presença do HIV induzindo imunodeficiência, no entanto, tornou-se um importante cofator para o desenvolvimento de tuberculose disseminada, e, portanto a proporção de tuberculose disseminada tem aumentado. Ainda assim, não está completamente clara se a co-infecção pelo HIV também aumenta a ocorrência de meningite (DREVETS, D.A.; LEENEN, P. J. M.; GREENFIELD, R. A., 2004, p. 331).

Os sintomas gerais não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos, onde os mais prevalentes em ambos foram febre, cefaléia e vômitos, resultantes da irritação meníngea e hipertensão intracraniana de graus variados decorrentes da meningoencefalite tuberculosa.

Clinicamente, a dispersão do bacilo da tuberculose no LCR é seguida por um período prodrômico insidioso, caracterizado por febre gradual e flutuante, astenia, perda de peso, mudança comportamental, cefaléia e vômito. A demora no esclarecimento diagnóstico implica na evolução da doença, quando surgem sinais e sintomas decorrentes de déficits neurológicos, perda de consciência e convulsões. Infelizmente, é geralmente neste ponto que o diagnóstico de MT é considerado e, frequentemente, danos neurológicos irreversíveis já ocorreram (DONALD, P. R.; SCHOEMAN, J. F., 2004).

Quanto aos sinais neurológicos, o grupo de co-infectados mostrou maior número de distúrbios focais, enquanto que o grupo MT mostrou maior número de pacientes apresentado rigidez de nuca. Poucos trabalhos foram realizados com o objetivo de demonstrar a existência de diferenças significativas no quadro clínico e laboratorial da MT entre pacientes com ou sem co-infecção pelo HIV. Os resultados do estudo

desenvolvido por Marinho et. al (1997) sugerem que o comprometimento encefálico é mais freqüente nos pacientes soropositivos para o HIV, e que nesse grupo a ocorrência de sinais meníngeos seja menos usual (MENEZES, apud, 2005, p.137).

As manifestações clínicas, laboratoriais e seqüelas da MT não diferem significativamente em pacientes co-infectados e não co-infectados (KARSTAEDT et al, 1998, p. 745).

Os dois grupos estudados mostraram proteinorraquia aumentada com celularidade predominantemente linfomononuclear e níveis de glicose baixos segundo os padrões adotados no HUIBB (proteínas: 18 a 40mg/dL, glicorraquia: 40 e 75mg/dL e celularidade de até 5 células/mm³). De acordo com a literatura, o exame de LCR na MT mostra um aumento de pressão, aspecto ligeiramente turvo, com formação de coágulos, pleocitose de 10 a 500 leucócitos/ mm³, com predomínio de linfócitos. A concentração de proteínas no LCR está acima do normal (100-500 mg/dl) e aumenta ainda mais se o fluxo do LCR estiver obstruído. Os níveis de glicose estão reduzidos, abaixo de 40 mg/dL e a concentração do lactato está aumentada (acima de 19mg/dL) (SOHLER, M. P.; BRANDÃO, C. O. 2007, p. 50-51).

A análise macroscópica teve análise prejudicada em função da ausência de dados em grande parte dos prontuários. Mesmo assim, foi possível observar que, no grupo MT, o aspecto límpido foi mais observado seguido muito de perto pela descrição do aspecto turvo, com poucos casos de liquor xantocrômico; já no grupo de co-infectados os aspectos turvo e xantocrômico era amplamente mais evidentes. Segundo Heringer et al (2005, p. 545), o LCR da meningite tuberculosa apresenta-se límpido ou xantocrômico, sem descrever diferença entre grupos de MT e co-infectados MT-HIV. Para uma melhor análise do que foi observado neste estudo, seria necessário ter dados mais precisos sobre a proteinorraquia entre os diferentes grupos, a qual pode influenciar no aspecto do liquor, uma vez que altas concentrações contribuem para dar ao liquor um aspecto mais turvo ou xantocrômico.

O diagnóstico clínico foi adotado em mais de 70% nos dois grupos. Com todos os problemas enfrentados pelas equipes médicas para esclarecimento diagnóstico destes pacientes, o que vemos com freqüência é o diagnóstico baseado no quadro clínico e na

avaliação liquórica (NUNES et al, 1998, p. 442). Segundo Hsin et al (1999, p. 191), o diagnóstico da neurotuberculose tem duas fases distintas - a de suspeita e a de comprovação. A suspeita desta doença pode ocorrer na presença de um quadro neurológico subagudo febril, particularmente quando há sinais de acometimento focal. Muitas vezes esta possibilidade etiológica não é cogitada inicialmente, o que só ocorre após a análise do resultado liquórico. De fato, a suspeita da presença de neurotuberculose nem sempre é simples, pois as manifestações clínicas iniciais podem ser discretas, inespecíficas e compatíveis com várias outras possibilidades nosológicas, especialmente nos co-infectados (MENEZES et al, 2005, p. 137).

Dentre os poucos pacientes que obtiveram confirmação laboratorial, o meio diagnóstico mais importante, também nos dois grupos, foi a cultura de LCR. De fato, de acordo com a literatura, a confirmação do diagnóstico deve ser realizada a partir da cultura específica para micobactérias no líquido. As desvantagens desse método são o tempo de determinação muito longo e a sensibilidade baixa. Técnicas mais modernas, como PCR e outros testes de amplificação do DNA, são promissoras; entretanto, não estão disponíveis na nossa prática clínica diária (Ibid). O método mais simples e exequível de diagnóstico, a pesquisa direta do bacilo pela técnica de Ziehl-Nielsen, tem baixa sensibilidade: a positividade varia de 10 a 40% e no Brasil foram observadas taxas ainda menores, de até 4,8% (NUNES et al, 1998, p. 442). Alguns autores sugerem que pacientes co-infectados pelo HIV apresentam proliferação bacteriana mais intensa e maior concentração do bacilo nas meninges, que pacientes não co-infectados (SOHLER, M. P.; BRANDÃO, C. O. 2007, p. 52). Em nosso estudo não se evidenciou frequência mais elevada de isolamento da *M. Tuberculosis* em indivíduos HIV, o que seria de se esperar caso a carga micobacteriana no LCR fosse de fato maior nesse grupo de pacientes quando comparado com os indivíduos com MT mas sem HIV.

A conduta terapêutica adotada para a maioria dos pacientes foi condizente com o preconizado pelo Ministério da Saúde com instituição do Esquema II associado à corticoterapia. Lembrando que nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, deve-se sempre usar o esquema II. Nos casos de tuberculose meningoencefálica em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides (prednisona, dexametasona ou outros), por um período de 1 a 4 meses, a partir do início do tratamento. A fisioterapia motora, na tuberculose

meningoencefálica, deverá ser iniciada o mais cedo possível e a internação é mandatória, sempre que se suspeitar do diagnóstico de tuberculose meningoencefálica (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE-CAMPINAS-SP, 2009).

A gravidade da meningoencefalite tuberculosa pôde ser atestada pela alta letalidade nos dois grupos, especialmente nos pacientes co-infectados onde 62% dos casos evoluíram a óbito.

Analisando-se a distribuição etária nos dois grupos, destaca-se a evolução a óbito dos pacientes entre 20 e 39 anos assim como em mais de 35% dos pacientes entre 0 a 10 anos no grupo de co-infectados. De acordo com Nunes et al (1998, p. 777) os principais preditores de letalidade são: faixa etária de 0 a 4 anos, convulsão e coma. E segundo Menezes et al (2005, p. 137), nos duplamente infectados HIV e tuberculose, o risco de mortalidade é em média 50% durante a síndrome.

6. Conclusão

A maioria dos pacientes apresentavam apenas MT, sem co-infecção com o HIV.

O sexo masculino foi o mais acometido em ambos os grupos.

As faixas etárias mais acometidas em ambos os grupos foram crianças abaixo de 3 anos de idade e adulto jovens.

Quanto à procedência, observou-se que a maioria dos pacientes do grupo MT eram provenientes do interior do Estado, enquanto que o grupo de co-infectados mostrou maior número com procedência da capital.

A TB disseminada foi forma clínica exclusiva dos pacientes co-infectados MT-HIV.

Febre, cefaléia e vômitos foram os principais sintomas gerais em ambos os grupos.

Rigidez de nuca foi mais freqüente no grupo MT, enquanto que os distúrbios focais foram mais freqüentes no grupo MT-HIV.

A hiperglicorraquia, hiperproteínoorraquia com predomínio de mononucleares foi o resultado mais freqüente em ambos os grupos.

A suspeição clínica foi o critério diagnóstico norteador para tratamento da doença. Quando houve confirmação laboratorial, a cultura para micobactéria no LCR foi o método positivo mais encontrado em ambos os grupos.

O PPD se mostrou reator fraco em todos os pacientes pesquisados no grupo co-infectados, e na maioria dos indivíduos do grupo MT.

O tratamento mais utilizado em ambos os grupos foi a associação do Esquema II e corticoterapia.

O óbito foi mais freqüente na faixa etária entre 20 a 39 anos em ambos os grupos pesquisados. A letalidade foi mais elevada no grupo dos co-infectados.

7. Referências bibliográficas:

7.1 ARAÚJO FILHO et al. Mesencephalic tuberculous abcess in patient with AIDS. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2008;66(2-A):259-260.

7.2 BACHA H.A., LEITE O.H.M. Tuberculose do Sistema Nervoso Central in FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3°.ed. São Paulo/Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005. v. 01. p.1059

7.3 BRASIL et al. Meningoencefalites Infeciosas in COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infeciosas e Parasitárias**. 1°. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. v. 02. 2025 p

7.4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008**. Brasília: MS, 2007/2008. p. 161-173.

7.5 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação Hospitalar – Sistema Único de Saúde. Brasília: MS, 2007/2008.

7.6 CAMPINAS (Cidade). Secretaria Municipal de Saúde. **Meningites**. 2009.

7.7 CASTRO et al. Tuberculose do Sistema Nervoso Central in FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3°.ed. São Paulo/Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005. v. 01. p.1044

7.8 CECCHINI et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. **AIDS** 2007, 21:365–379.

7.9 DONALD, P. R.; SCHOEMAN, J. F. Tuberculous Meningitis. **The New England Journal of Medicine**, Volume 351(17), 21 October 2004, pp 1719-1720.

7.10 DREVETS et al. Invasion of the Central Nervous System by Intracellular Bactéria. **Clinical Microbiology Reviews**, p. 323–347, v. 17, n. 2, Apr. 2004.

7.11 FARIA S.M., FARHAT C.K. Meningites Bacterianas no Período Neonatal in FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3°.ed. São Paulo/Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005. v. 01. p.1059

- 7.12 VAN WELL. et al. Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study in the Western Cape of South Africa. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, jan. 2009.
- 7.13 HAVLIR, D.V.; BARNES, P. F. Current Concepts: Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. **The New England Journal of Medicine**, Volume 340(5), 4 February 1999, pp 367-373.
- 7.14 HERINGER et al. Localização da lesão e achados no líquido cefalorraqueano na Meningite Tuberculosa. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2005;63(2-B):543-547.
- 7.15 HOSOGU et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 6(1): 64–70, 2002.
- 7.16 HSIN et al. Diagnóstico da neurotuberculose. **Pediatria (São Paulo)**, 21(3) : 191-201, 1999.
- 7.17 KARSTAED et al. Tuberculous Meningitis in South African Urban Adults. **Q J Med** 91: 743-747, 1998.
- 7.18 MARQUES A.R, MASUR H. História Natural da Infecção pelo HIV in FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3°.ed. São Paulo/Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005. p.143-145, v. 01.
- 7.19 MENEZES et al, apud. Meningite Causada por *Mycobacterium Tuberculosis* em Pacientes com SIDA. **NewsLab**, ed.72, 2005.
- 7.20 MENEZES et al. Meningite Causada por *Mycobacterium Tuberculosis* em Pacientes com SIDA. **NewsLab**, ed.72, 2005.
- 7.21 NUNES et al. Meningoencefalite Tuberculosa: avaliação de 231 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 31(5): 441-447, set-out, 1998.
- 7.22 NUNES et al. Fatores prognósticos de letalidade na Meningoencefalite Tuberculosa. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 1998; 56(4): 772-777.

SOHLER, M. P.; BRANDÃO, C. O. Factors associate to the positive cerebrospinal fluid culture in Tuberculous Meningitis. **Arquivos de Neuropsiquiatria** 2007; 65(1): 48-53.

7.23 SILVA et al. Paradoxical reaction to the treatment of tuberculosis uncovering previously silent meningeal disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 35(1): 59-61, jan-fev, 2002.

7.24 Thwaite G., et al. Tuberculous meningitis. **Journal Neurological Neurosurgery Psychiatry** v.68,2000.