



MENINGITE TUBERCULOSA NO DOENTE CO-INFECTADO POR VIH

André Filipe Dias de Frias

Naturalidade: Coimbra

Data de nascimento: 18 de Março de 1992

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

andre.frias1992@gmail.com

Abreviaturas e acrónimos

ADA - Adenosina desaminase

ADH - Hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*)

ADN - Ácido desoxirribonucléico

BAAR - Bacilo ácido-álcool resistente

BCG - *Bacillus Calmette-Guérin*

BHE - Barreira hemato-encefálica

BK - Bacilo de Koch

CD - *Cluster* de diferenciação

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CYP - Citocromo P450

DGS - Direcção-Geral da Saúde

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* (o mesmo que VIH)

IGRA - *Interferon-Gamma Release Assay*

IP - Inibidor da protease

LCR - Líquido céfalo-raquídeano

MDR - Multi-resistente (*Multiple drug resistance*)

MODS - Microscopic Observation Drug Susceptibility

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Reacção em cadeia da polimerase (*Polymerase chain reaction*)

PNV - Programa Nacional de Vacinação

RMN - Ressonância Magnética

RMN-CE - Ressonância Magnética Crâneo-Encefálica

SIADH - Síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética.

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIRI - Síndrome inflamatória de reconstituição imune

SNC - Sistema Nervoso Central

TAAN - Testes de amplificação de ácidos nucléicos

TC - Tomografia computadorizada

TC-CE - Tomografia computadorizada crâneo-encefálica

TARV - Terapêutica anti-retrovírica

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor- α*

TSA - Teste de susceptibilidade aos antibióticos

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VS - Velocidade de sedimentação

XDR - Extensively Drug-Resistant

Índice

	Página
1. Resumo	1
2. Abstract	2
3. Introdução	3
4. Materiais e Métodos	6
5. Agente Etiológico	7
6. Patogénese	8
7. Diagnóstico	10
7.1. Clínica	10
7.2. Imagiologia	12
7.3. Laboratório	13
8. Diagnóstico Diferencial	20
9. Tratamento	21
9.1. Tratamento recomendado da meningite tuberculosa	21
9.2. Reacções adversas	29
9.3. Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)	33
9.4. Tratamento das complicações	35
1. Hidrocefalia	35
2. Enfartes cerebrais	37
3. Hiponatremia	38
4. Expansão de tuberculomas	40
10. Prognóstico	40
11. Prevenção	42
12. Conclusão	45
13. Agradecimentos	50
14. Referências bibliográficas	51

1. Resumo

A meningite tuberculosa em doentes co-infectados por VIH está associada a elevada morbimortalidade. Este artigo de revisão pretende apresentar as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas particulares desta patologia no co-infectado por VIH, estabelecendo sempre que possível o paralelismo com o indivíduo imunocompetente.

O VIH detém um papel facilitador e potenciador da meningite tuberculosa, aumentando o risco de desenvolvimento de todas as formas de tuberculose extrapulmonar, incluindo a forma meníngea, sendo o risco tanto maior quanto mais avançado o grau de imunodepressão.

O carácter inespecífico da maioria dos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos, aliado a um maior leque de diagnósticos diferenciais a equacionar no doente co-infectado por VIH dificultam o diagnóstico desta entidade. São necessárias com urgência técnicas diagnósticas mais sensíveis, mais específicas, mais baratas e mais céleres, uma vez que o prognóstico desta patologia está intimamente relacionado com o momento de instituição de terapêutica anti-bacilar.

A co-infecção por VIH está independentemente associada a multirresistências do *Mycobacterium tuberculosis*. As terapêuticas recomendadas para o tratamento da meningite tuberculosa foram extrapoladas dos esquemas terapêuticos da tuberculose pulmonar, e a sua eficácia não se encontra evidenciada em ensaios clínicos.

A meningite tuberculosa é indicação para iniciar tratamento anti-retrovírico em todos os doentes co-infectados por VIH. Os perfis de toxicidade das terapêuticas destas duas entidades são sobreponíveis, colocando novo problema ao clínico.

Palavras-chave

Tuberculose; meningite; meningite tuberculosa; VIH; diagnóstico; tratamento; prognóstico.

2. Abstract

Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals is associated with high morbidity and mortality. In this review are presented the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this disease in HIV-infected individuals, thereby comparing it to the disease in HIV-uninfected individuals.

HIV has an enabling and promoting role in tuberculous meningitis, increasing the risk for all forms of extrapulmonary tuberculosis, including tuberculous meningitis, and the risk is higher for more advanced levels of immunosuppression.

The non-specific nature of most clinical, laboratory and imaging findings, combined with a wider range of differential diagnoses to equate in HIV-infected patients, hampers the diagnosis of this entity. Thus, more sensitive, more specific, cheaper and quicker laboratory methods are urgently required, since the prognosis of this disease is closely related to the time of anti-tuberculosis therapy institution.

Multidrug resistance was independently associated with HIV infection. The current recommended therapy for tuberculous meningitis is based on the treatment of pulmonary tuberculosis and its efficacy has not been shown in clinical trials.

Starting anti-retroviral therapy is recommended for all patients with HIV and tuberculous meningitis. The toxicity profiles of both treatments are overlapping, posing additional management challenges.

Keywords

Tuberculosis; meningitis; tuberculous meningitis; HIV; diagnosis; management; prognosis.

3. Introdução

A infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e por *Mycobacterium tuberculosis* constituem no mundo a primeira e segunda causas de morte, respectivamente, de etiologia infecciosa. Estima-se que em 2014 se registaram 9,6 milhões de novos casos de tuberculose activa (1,2 milhões em co-infectados por VIH) e 1,5 milhões de mortes devido a esta infecção (0,4 milhões em co-infectados por VIH), encontrando-se documentado o estado do doente em relação à infecção por VIH em apenas 51% dos casos.¹ No panorama português, a incidência de tuberculose estima-se nos 25 novos casos por 100000 habitantes, com 15% dos casos a ocorrerem em co-infectados por VIH, sendo que o estado do doente com tuberculose em relação à infecção por VIH é conhecido em 64% dos mesmos.² Portugal é considerado um país de incidência intermédia de tuberculose, uma vez que a incidência se cifra entre os 20 e os 50 novos casos por 100000 habitantes, sendo o único da Europa Ocidental (região de baixa incidência).

Estes números traduzem uma melhoria sustentada ao longo das últimas décadas, uma vez que segundo o relatório global da OMS referente ao ano de 2014:¹

- a mortalidade por tuberculose diminuiu 47% nos últimos 25 anos, sendo metade desta redução verificada neste século;
- a incidência de tuberculose sofreu uma redução de 18% comparada com os números do ano 2000;
- a mortalidade associada à co-infecção por VIH e tuberculose sofreu uma redução de 32% desde 2004, ano em que atingiu o seu valor máximo (570000 óbitos registados), contabilizando-se um total de 390000 óbitos em 2014.

Das diversas manifestações extrapulmonares de tuberculose, o envolvimento do SNC ocorre somente em 5-10% dos casos e sob três formas: meningite tuberculosa,

tuberculoma e abscesso tuberculoso. Destes três, a meningite tuberculosa constitui a sua manifestação mais frequente e grave:³ a mortalidade pode ultrapassar os 50% em países de alta incidência de tuberculose.⁴

As crianças com menos de quatro anos constituem o grupo etário de maior risco, especialmente nos países de alta incidência de tuberculose;^{5,6} nos países de baixa incidência de tuberculose, a maioria dos casos ocorre na população adulta, com números crescentes associados à infecção por VIH.⁶ Outros factores de risco para desenvolvimento de meningite tuberculosa são: malnutrição e infecção por rubéola recente no caso das crianças; más condições socioeconómicas, alcoolismo, tumores malignos e terapêutica com agentes imunossupressores no caso dos adultos.⁷ Um dos grupos de risco nos países desenvolvidos é a comunidade de imigrantes, especialmente os oriundos de países de alta prevalência de tuberculose.⁸

A infecção por VIH é responsável por um aumento da incidência das formas activas da tuberculose, com um risco individual de 33% de desenvolver tuberculose ao longo da vida,⁹ e das suas manifestações extrapulmonares, particularmente da meningite tuberculosa.^{10,11} Como consequência da sobreposição entre as epidemias de VIH e de tuberculose, esta é uma infecção particularmente importante no Sudeste Asiático e na África Subsaariana. Apesar de os três países com maior número total de casos de tuberculose serem a Índia, a Indonésia e a China (23%, 10% e 10%, respectivamente), é no continente Africano (com 28% do número total de casos) que a taxa de incidência é maior - 281 casos por cada 100000 habitantes.¹ O *Mycobacterium tuberculosis* é actualmente o principal agente etiológico de meningite nalgumas populações destas regiões, sendo mais frequente que outras bactérias, como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.¹²

Assim, perante a elevada morbimortalidade desta patologia no co-infectado por VIH e tratando-se Portugal de um país de incidência intermédia de tuberculose, a presente monografia tem como objectivo principal sumariar o conhecimento actual sobre a meningite tuberculosa no doente co-infectado por VIH.

4. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foi feita inicialmente uma pesquisa de artigos publicados nas bases electrónicas de referência -EBSCOhost (BioMed, MEDLINE, PUBMED), através de um filtro com as seguintes palavras-chave: “meningeal tuberculosis” e “HIV infection”, entre os meses de Julho e Outubro de 2015. Houve preferência por artigos publicados nos últimos 15 anos e nas línguas Inglesa ou Portuguesa, embora também tenham sido utilizados artigos publicados em anos anteriores, sempre que se justificasse. A selecção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos “abstract” dos vários artigos, de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática em estudo e posteriormente na leitura integral dos artigos previamente seleccionados. Entre os artigos escolhidos contam-se artigos científicos originais e artigos de revisão.

À medida que o estudo foi evoluindo, foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados, e sempre que se tornaram relevantes, foram também incluídos na bibliografia.

Foram igualmente consultados “sites” internacionais e nacionais de referência – OMS e DGS Portugal, de onde se obtiveram os dados referentes à população portuguesa.

5. Agente etiológico

M. tuberculosis foi descoberto em 1882 por Robert Koch, recebendo a designação de bacilo de Koch em sua honra. Esta bactéria pertence à família Mycobacteriaceae e à ordem Actinomycetales, sendo o agente causador de doença mais comum e importante dos oito subgrupos patogênicos que constituem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*.¹³

M. tuberculosis é um bacilo não-formador de esporos, sem flagelos e não produtor de toxinas.¹⁴ É uma bactéria aeróbica, medindo 0,5µm por 3µm, em média.¹³ É habitualmente descrita como levemente Gram positivo,⁶ ou neutro à coloração de Gram,¹³ devido à fraca penetração dos corantes através da sua parede espessa constituída por lípidos, peptidoglicanos e arabinomananos.⁶ Quando corado pela técnica de Ziehl-Neelsen, fixa a fucsina, não descolorando após tratamento pelos álcoois, recebendo a designação de bactéria ácido-álcool resistente.¹⁴

Distinguem-se diversas estirpes de *M. tuberculosis*, agrupando-se em quatro grandes linhagens: Indo-Oceânica, do Sudeste Asiático, do Leste Africano-Indiano e Euro-Americana.¹⁵ Das quatro linhagens, a linhagem Euro-Americana é a que menos vezes se associa a desenvolvimento de meningite tuberculosa, ao passo que o genótipo Beijing, da linhagem do Sudeste Asiático, é a estirpe mais patogénica e mais associada ao desenvolvimento desta doença.¹⁶

A meningite tuberculosa por genótipo Beijing encontra-se fortemente associada a co-infecção por VIH e a resistência aos fármacos de primeira linha no tratamento da tuberculose.¹⁷ Faksri e seus colaboradores mostraram que este genótipo está associado a doença mais severa, sem aumentar a taxa de mortalidade em doentes VIH-negativos,¹⁶ ao passo que Tho e seus colaboradores demonstraram que esta estirpe se associava a uma taxa de mortalidade inferior em doentes co-infectados por VIH.¹⁸ A explicação

para estes achados aparentemente contraditórios prende-se com as propriedades pró-inflamatórias desta estirpe: a potenciação do processo inflamatório no doente imunocompetente é prejudicial, ao passo que no imunocomprometido é protectora.¹⁵

6. Patogénese

A exposição a *Mycobacterium tuberculosis* dá-se por transmissão interpessoal, via gotículas aerossolizadas contendo BK, através de espirros, tosse ou fala. Outras vias de transmissão (soluções de continuidade na pele ou mucosas ou via placentar) são extremamente raras, não possuindo expressão epidemiológica; considera-se o Homem o único reservatório desta bactéria, apesar de um pequeno número de animais também poder ser veículo da mesma.¹⁴

O BK ao depositar-se nos alvéolos, interage com os macrófagos alveolares, desencadeando uma resposta inata que levará a uma reacção inflamatória mediada por células T-helper1 e, em última instância, à formação de um granuloma de forma a conter a infecção. Numa fase precoce, a infecção localizada progride com invasão dos gânglios linfáticos regionais e, conseqüentemente, leva à formação do complexo primário e a um período breve de bacteriémia, suficiente para disseminar a infecção, com focalização secundária predominantemente em territórios bem vascularizados e oxigenados como, por exemplo, o cérebro.^{6,19}

Desta interacção bactéria-hospedeiro podem resultar duas situações distintas: a infecção latente, ficando em estado quiescente sem tradução clínica aparente; ou a infecção torna-se clinicamente aparente. Desta forma, a evolução para meningite tuberculosa (e para as outras formas de tuberculose extrapulmonar em geral) pode dar-se aquando da primo-infecção ou posteriormente, isto é, pode ocorrer como parte da tuberculose miliar ou como doença isolada.¹⁹

No SNC, a focalização do BK pode ocorrer tanto no parênquima cerebral, na espinal medula ou nas meninges, formando pequenos focos sub-piais e subependimários, com localização preferencial na Fissura de Sylvius²⁰ - os chamados focos de Rich. É a ruptura destes tuberculomas que permite a invasão do espaço sub-aracnoideu por parte do BK e, conseqüentemente, o desenvolvimento de meningite tuberculosa, com formação de exsudato tuberculoso, constituído por neutrófilos, células mononucleadas, eritrócitos e BK.¹⁹

A microglia é o principal alvo do BK a nível do SNC, onde se pode replicar. As células infectadas libertam grandes quantidades de TNF- α , cujo papel é ainda duvidoso, uma vez que apesar de ser claro que é indispensável no controlo de infecções por micobactérias e na formação de granulomas, foi também implicado na progressão de meningite tuberculosa em modelos animais.⁷

Três processos patológicos explicam os défices neurológicos associados: obstrução à passagem do LCR por parte do exsudato tuberculoso, resultando em hidrocefalia; coalescência de granulomas com subsequente formação de abscessos ou tuberculomas, resultando em sinais neurológicos focais; e/ou vasculite obliterativa resultando em enfartes cerebrais (predominantemente no gânglios da base).^{19,21} A paralisia dos nervos cranianos pode ocorrer secundariamente aos enfartes cerebrais ou por compressão directa por parte do exsudato tuberculoso.⁷

A infecção por VIH tem um papel determinante no desenvolvimento de meningite tuberculosa, uma vez que promove a activação de formas latentes de tuberculose, tal como a sua disseminação extrapulmonar em geral, e meníngea em particular, como provado por diversos estudos.^{22,23} O risco é tanto maior quanto menor a contagem de linfócitos T CD4+.²⁴ Nos co-infectados por VIH verificamos as seguintes particularidades: o exsudato tuberculoso é mínimo, mais fino e do tipo seroso, o que

leva a que seja mais raro o desenvolvimento de hidrocefalia; o LCR apresenta maior quantidade de BK e menos células inflamatórias; menores contagens de leucócitos no sangue periférico e há maior probabilidade de o doente apresentar outros focos de tuberculose extrapulmonar activos.²⁵

O conhecimento da patogénese desta doença é ainda muito limitado, em parte devido à falta de modelos animais fiáveis. Actualmente, o coelho é o modelo animal que melhor mimetiza o modelo humano; contudo, certas ferramentas imunológicas não se encontram disponíveis para o estudo em coelhos, o que constitui um sério revés à investigação nesta área.⁷

7. Diagnóstico

7.1. Clínica

Tradicionalmente, a meningite tuberculosa é descrita como uma meningite linfocítica subaguda; no entanto, o espectro de apresentação desta doença é muito variado, o que implica um grande grau de suspeição por parte do clínico.⁶ A duração dos pródromos é muito variável, entre um dia e seis meses,¹⁹ sendo geralmente de duas a quatro semanas,²⁶ daí o carácter tipicamente subagudo desta patologia.

As manifestações clínicas são também variáveis de acordo com o grupo etário: apesar de serem sobreponíveis, a prevalência dos sintomas e sinais é distinta entre os grupos "adolescentes e adultos" e "crianças". A Tabela 1 sumaria as manifestações clínicas da meningite tuberculosa. No que toca à co-infecção por VIH, vários estudos demonstraram que esta infecção não altera a apresentação clínica da meningite tuberculosa, exceptuando uma menor incidência de hidrocefalia e maior prevalência de tuberculose extra-meníngea, como referido anteriormente, fazendo-se acompanhar de tuberculose pulmonar entre 30 a 60% dos casos.¹⁹

Tabela 1 - Sintomas e sinais de meningite tuberculosa de acordo com o grupo etário

	Sintomas	Sinais
Crianças	<p>Sintomas iniciais não específicos: febre, tosse, perda de peso, mal-estar e vômitos.</p> <p>Convulsões mais frequentes que no adulto.</p> <p>Agravamento do quadro mais rápido que no adulto.</p>	<p>Apatia, irritabilidade, sinais meníngeos, diminuição do nível de consciência, paralisia do VI par craniano, atrofia óptica, movimentos anormais e sinais neurológicos focais.</p> <p>Fontanela anterior hipertensa no período pós neonatal.</p>
Adolescentes e Adultos	<p>Pródromos inicial com febre, mal-estar e perda de peso com aparecimento gradual de cefaleias (1-2semanas).</p> <p>Agravamento das cefaleias, vômitos, confusão, coma.</p>	<p>Sinais meníngeos (mais frequentes que na criança), confusão, coma.</p> <p>Paralisia dos pares cranianos - VI, III, IV.</p> <p>Sinais neurológicos focais.</p> <p>Retenção urinária</p>

Adaptado de Török²¹

Desta forma, as primeiras manifestações clínicas são inespecíficas e comumente flutuantes,¹⁹ criando grandes problemas em termos de diagnóstico

diferencial. Com o agravamento do quadro e surgimento de sintomas neurológicos em fases mais avançadas, o diagnóstico começa a tornar-se mais evidente, ao passo que o prognóstico se torna mais reservado. Coma profundo, acompanhado de espasticidade ou mesmo de opistótono, é um achado característico de doença avançada.¹⁹

Com base na clínica, é possível classificar a meningite tuberculosa em três graus de severidade, de acordo com o postulado pelo *British Medical Research Council*:⁶ doentes com meningite tuberculosa de grau 1 apresentam um score de 15 na Escala de Glasgow e exame neurológico normal; doentes em grau 2 apresentam score de Glasgow de 15 e sinais neurológicos focais ou score de Glasgow entre 11 e 14, sem sinais neurológicos focais; doentes em grau 3 apresentam um score de Glasgow inferior a 11.

Em suma, a clínica permite colocar como hipótese de diagnóstico meningite tuberculosa, mas não possibilita por si só afirmá-lo ou excluí-lo. É necessário complementar o estudo com recurso a exames complementares de diagnóstico, nomeadamente imagiologia, bioquímica e análise do LCR, de forma a obter um diagnóstico precoce, devido ao prognóstico reservado desta doença.

7.2. Imagiologia

Perante esta hipótese de diagnóstico, os doentes deverão ser sujeitos a uma radiografia torácica e a uma TC-CE/RMN-CE.²⁷

A radiografia torácica revela achados compatíveis com tuberculose pulmonar em 50% dos doentes com meningite tuberculosa e tuberculose miliar em 10% dos casos, que sugere fortemente envolvimento do SNC.²⁸ Caso a radiografia torácica seja negativa, poderá ser útil realizar TC torácica, devido à maior sensibilidade desta técnica.

A RMN-CE tem um poder de resolução superior ao da TC-CE na detecção de lesões infra-tentoriais e das primeiras alterações cerebrais nesta patologia; no entanto, a sua sensibilidade e especificidade não estão comprovadas²⁷ e, uma vez que se trata de

uma situação emergente, a TC-CE está indicada como primeira linha devido à sua acessibilidade.

Os achados mais frequentes na TC-CE são hidrocefalia e reforço meníngeo, particularmente na base do crânio, sendo ambos mais frequentes nas crianças (80% versus 40% nos adultos).²⁹ Outros possíveis achados são enfartes cerebrais e tuberculomas, sendo que, paradoxalmente, o número de doentes que apresentam tuberculomas aumenta com o decorrer do tratamento (20% à apresentação e 70% pós-tratamento).³⁰ A TC-CE e a RMN-CE são insuficientes no que toca a distinguir entre hidrocefalia comunicante e não-comunicante, sendo que o tipo comunicante é mais prevalente (82% dos casos).¹⁵ O reforço meníngeo, enfartes cerebrais e tuberculomas são achados mais frequentes no co-infectado por VIH do que nos doentes VIH-negativos, ao passo que a percentagem de doentes com hidrocefalia é menor.³¹

Estes exames imagiológicos não permitem afirmar ou excluir o diagnóstico, mas sim reforçar o grau de certeza do clínico. Têm também como intuito avaliar a existência de condições para a realização de punção lombar em segurança.

7.3. Laboratório

A bioquímica sérica, o hemograma e a fórmula leucocitária não apresentam grande valor diagnóstico, uma vez que as alterações encontradas são inespecíficas. Anemia e hiponatrémia são achados comuns,¹⁹ sendo que a anemia é justificada pelo carácter crónico desta doença e a hiponatrémia, comum a outras doenças intracranianas, deve-se à síndrome cerebral perdedora de sal ou à SIADH, estando presente em mais de 50% dos doentes.²¹

A análise do LCR é então o estudo mais importante para o diagnóstico de meningite tuberculosa, sendo obtida uma amostra por punção lombar. Como já foi referido anteriormente, a meningite tuberculosa é classicamente uma meningite

linfocítica subaguda, estando sumariados na Tabela 2 os achados habituais do estudo físico e bioquímico do LCR, que permitem, por vezes, fazer o diagnóstico diferencial com meningite bacteriana ou vírica. De salientar que apresentações atípicas não são incomuns, particularmente nos imunodeprimidos, onde o LCR pode ser acelular ou com predomínio neutrofílico.²⁸

Tabela 2 – Achados físicos e bioquímicos no LCR

	LCR
Aspecto claro	80-90%
Pressão abertura > 25 cm H ₂ O	50%
Contagem leucócitos (x 10 ³ / ml)	5-1000
Neutrófilos	10-70%
Linfócitos	30-90%
Proteínas (g/L)	0,45-3
Lactato (mmol/L)	5-10
Glicose LCR : Glicose Sangue < 0,5	95%

Adaptado de Thwaites²⁷

Três grupos de estudo distintos desenvolveram algoritmos diagnósticos baseando-se somente no grupo etário, duração do quadro, clínica e análise física e bioquímica do LCR. Contudo, para além de ainda não apresentarem validade na prática clínica, não é recomendada a sua aplicação a doentes imunocomprometidos,²⁷ pelo que não serão referidos neste artigo.

A pesquisa de BAAR continua a ser o método mais utilizado para diagnosticar tuberculose. No caso da meningite tuberculosa, a pesquisa é feita no LCR, com recurso à técnica de coloração de Ziehl-Neelsen. É necessária a presença de pelo menos 10000 bacilos para que a pesquisa seja positiva, o que justifica em parte a baixa sensibilidade

desta técnica.²¹ Inicialmente realizada ao microscópio óptico, actualmente é recomendada a observação por microscopia de fluorescência pela OMS.³² São também recomendadas colheitas de maiores quantidades de LCR (>6mL exclusivamente para pesquisa de BAAR) e observação ao microscópio por um período de 30 minutos, de forma a aumentar a sensibilidade desta técnica,²⁸ que se estima ser até 80% nos adultos, mas apenas de 15-20% nas crianças.²⁷ Um recente estudo chinês refere aumento da sensibilidade desta técnica se a amostra de LCR for pré-tratada com citocentrifugação após aplicação de Tritão X-100;³³ contudo, carece de validação na prática clínica. Nos doentes co-infectados por VIH estimam-se taxas de sensibilidade maiores para esta técnica, devido à maior quantidade de BK no LCR destes doentes.²⁵ As grandes vantagens desta técnica são o facto de ser rápida, pouco dispendiosa e de possuir um elevado valor preditivo.³⁴ Uma das maiores desvantagens prende-se com o facto de a sua sensibilidade diminuir rapidamente após a administração de antibióticos.

A cultura de LCR continua a ser o teste padrão para a identificação de BK e realização de TSA.³⁴ Existem vários métodos e meios de cultura disponíveis actualmente, apresentando cada um vantagens e desvantagens em relação aos demais. Classicamente, o LCR era cultivado em meio de cultura sólido, sendo o mais conhecido o meio de Lowenstein-Jensen; contudo, o tempo que a cultura demorava a positivar ascendia a 4-8 semanas,³⁴ o que é inaceitável para uma situação emergente como a meningite tuberculosa. Recentemente, surgiram vários sistemas comerciais de cultura automáticos que apresentam resultados mais rapidamente, mas que não se encontram disponíveis para uso rotineiro devido ao elevado custo dos mesmos.³⁵ Uma solução de baixo custo e que oferece resultados, em média, em 1-2 semanas é a técnica MODS, em meio líquido Middlebrook 7H9.²¹ Esta técnica permite o diagnóstico de meningite tuberculosa, com observação de crescimento micobacteriano ao microscópio invertido,

e a detecção de possíveis resistências a antibióticos com recurso a TSA.³⁶ O teste de sensibilidade à isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas é descrito como fiável, tanto em meio líquido como sólido, sendo que para o etambutol e a pirazinamida, tal como para outra medicação de segunda linha, não se encontra ainda padronizado.³⁷ É então perceptível que, apesar de se terem desenvolvido novos métodos de cultura de LCR, o diagnóstico não pode assentar somente na cultura de LCR, uma vez que o tempo para obtenção de resultados é ainda inaceitável; é sim, numa segunda fase, um importante meio para permitir uma correcta adaptação e melhoria da terapêutica instituída, reajustando-se a terapêutica empírica em função do perfil de resistências detectado. De referir que, tal como na pesquisa de BAAR por microscopia, a sua sensibilidade diminui rapidamente após a administração de antibióticos.

As TAAN são altamente específicas, chegando a detectar a presença de menos de 10 BK em fluidos biológicos, sendo a PCR o método mais comumente utilizado.²¹ Várias sequências de ADN específicas do BK foram já estudadas em TAAN, sendo o gene MBP64 considerado a sequência de ADN mais específica em estudos de PCR, com sensibilidade e especificidade entre 53-100% e 85-100%, respectivamente.³⁴ Contudo, e uma vez que a PCR se baseia na amplificação de um só gene, este pode estar ausente em certas estirpes de BK, motivando falsos negativos.³⁴ É na procura de superar esta dificuldade que surgem novas técnicas, nomeadamente a PCR-multiplex e a *Nested* PCR. A PCR-multiplex, usando como *primers* três genes específicos do BK, apresentou uma sensibilidade de 94.4% e especificidade de 100% em casos de meningite tuberculosa confirmados;³⁸ a *Nested* PCR apresentou valores semelhantes e capacidade de detectar até 1-10 cópias de ADN/2µl, sendo que actualmente não tem grande interesse na prática clínica, uma vez que este procedimento é complexo e moroso.³⁹ Desta forma, a PCR mantém-se como a TAAN mais utilizada no mundo e é

recomendada a sua utilização em todos os casos em que se suspeita de meningite tuberculosa.²⁷ Por ter alta especificidade e baixa sensibilidade, um resultado positivo confirma o diagnóstico, mas um resultado negativo não o exclui. As duas grandes vantagens desta técnica são a rapidez com que disponibiliza os resultados e o facto de, ao contrário das técnicas de microscopia e de cultura, a sua sensibilidade não diminuir após a administração de antibióticos, sendo a primeira escolha nestas circunstâncias.²⁷ O sistema GeneXpert MTB/RIF é um sistema de PCR em tempo real, que detecta a presença de BK e possível resistência à rifampicina em duas horas, com excelentes resultados na tuberculose pulmonar.⁴⁰ Por esta razão, pensou-se em estender o seu uso às formas extrapulmonares da tuberculose, entre elas a meningite tuberculosa. Uma meta-análise sistemática revelou que a capacidade diagnóstica deste teste para meningite tuberculosa é apenas moderada.⁴¹ Mais estudos serão necessários para determinar o seu real valor e utilidade, havendo ainda a preocupação de que o seu baixo valor preditivo positivo levará a vários falsos positivos, no que toca à resistência à rifampicina, em países onde esta é de baixa incidência.²¹

O facto de não existir um método de diagnóstico perfeito, que concilie alta sensibilidade e alta especificidade com acessibilidade, baixo custo e rapidez de resultados tem levado os investigadores a procurar novos métodos de diagnóstico e marcadores biológicos. A pesquisa de anticorpos anti-BK, apesar de prometer muito inicialmente, não se encontra recomendada actualmente, uma vez que não permite a distinção entre infecção actual e prévia e devido aos fenómenos de reactividade cruzada.⁷ O teste de actividade da ADA é um teste rápido e barato útil no diagnóstico das formas pleural, pericárdica e peritoneal da tuberculose.²¹ Por esta razão, tem-se estudado o seu interesse e validade no diagnóstico de meningite tuberculosa. Através de valores de *cut-off* arbitrários de 1-10U/l, uma meta-análise revelou que valores

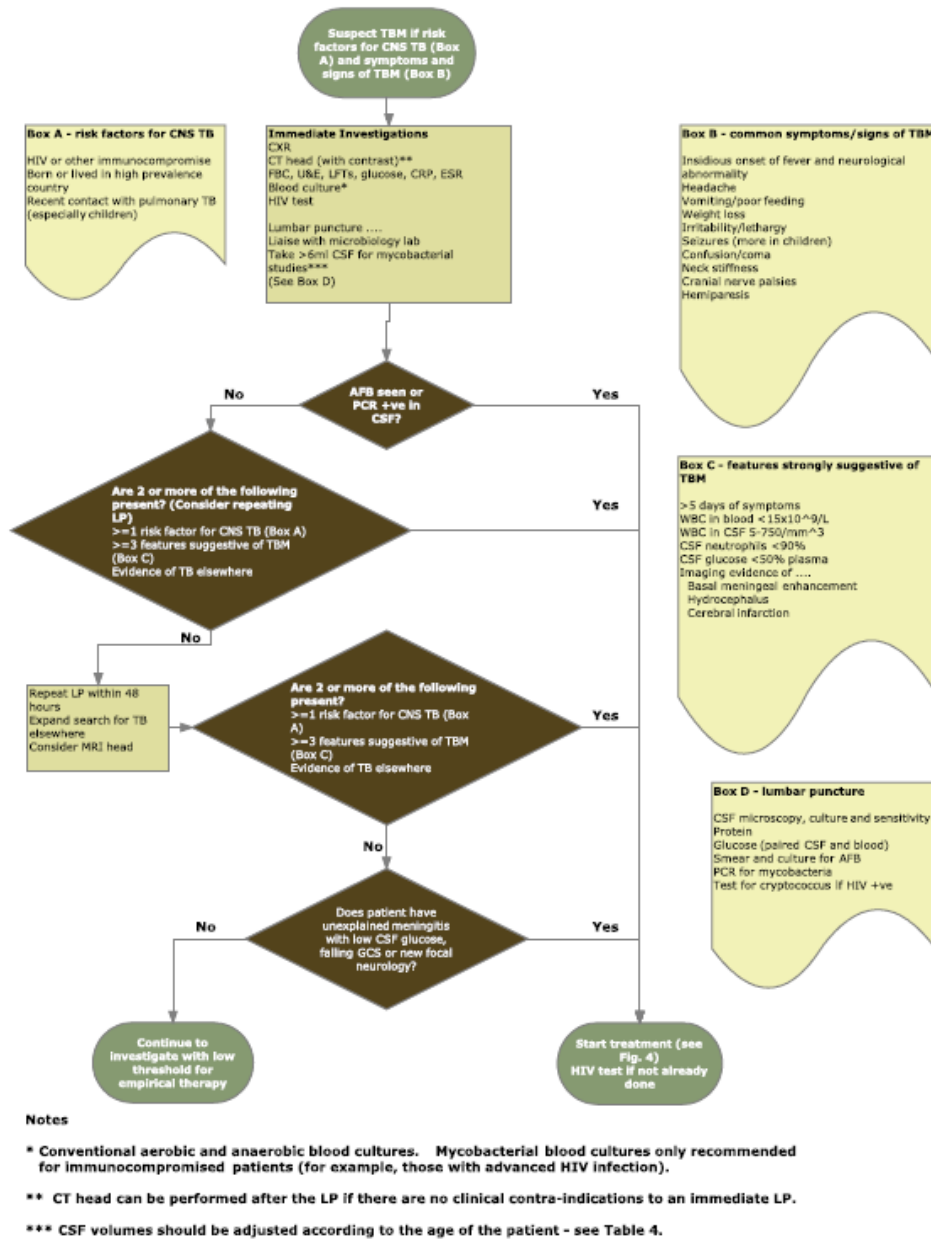
inferiores a 4U/l ajudavam a excluir meningite tuberculosa e que valores superiores a 8U/l reforçavam a probabilidade diagnóstica, sendo que os valores intermédios não tinham relevância para o diagnóstico.²¹ Contudo, um viés de publicação poderá ter resultado em sobrestimação da capacidade diagnóstica deste teste, já que várias outras doenças do SNC podem elevar o seu valor.¹⁵ Concluindo, uma vez que este teste não distingue entre meningite tuberculosa e bacteriana, o seu interesse passa por confirmar o diagnóstico de meningite tuberculosa, mas só após se ter excluído outra etiologia bacteriana.²¹ Distintos estudos demonstraram baixa especificidade do teste ADA em doentes VIH-positivos, pelo que se desaconselha a sua realização nesta população.¹⁵ Outro biomarcador em estudo é o lactato no LCR. Um estudo vietnamita mostrou que valores entre 5 e 10 mmol/l apoiavam o diagnóstico de meningite tuberculosa e que valores iniciais elevados estavam associados a mau prognóstico;²⁸ no entanto, este marcador carece de validação formal para ser usado na prática clínica como teste diagnóstico.

Erdem e colaboradores desenvolveram um estudo em que compararam os vários métodos diagnósticos disponíveis, concluindo que a abordagem diagnóstica deverá ser individualizada em função das capacidades técnicas do hospital em questão, nomeadamente em países subdesenvolvidos.⁴² A *British Infection Society*, em 2009, publicou as suas normas para o diagnóstico e tratamento de meningite tuberculosa. Na figura 1 estão resumidos os passos destinados ao diagnóstico:

As normas postulam que em casos de suspeita de meningite tuberculosa se deverá proceder a uma investigação imediata com recurso a: radiografia de tórax, TC-CE com contraste, hemograma, fórmula leucocitária e contagem de plaquetas, bioquímica sérica (função renal, provas hepáticas completas, glicémia, PCR e VS), hemocultura (aeróbios e anaeróbios em todos, e de micobactérias no

imunocomprometido), teste de VIH e punção lombar. Se BAAR e/ou PCR no LCR positivos, o diagnóstico está confirmado; se negativos, considera-se a repetição da punção lombar ou assume-se o diagnóstico se, pelo menos, 2 dos seguintes 3 estiverem presentes: pelo menos um factor de risco identificado para meningite tuberculosa; pelo menos três achados sugestivos de meningite tuberculosa; evidência de outro foco de tuberculose. Se não for possível assumir-se o diagnóstico, dever-se-á repetir a punção lombar em 48 horas, procurar outros focos de tuberculose e considerar RMN-CE. Após este estudo, se não for possível assumir-se o diagnóstico, dever-se-á iniciar o tratamento empírico se o doente apresentar uma meningite de etiologia desconhecida, com diminuição da glicose no LCR, agravamento na escala de Glasgow ou novos defeitos neurológicos focais.

Figura 1 - Diagnóstico de Meningite Tuberculosa



Adaptado de Thwaites²⁷

8. Diagnóstico diferencial

As causas de meningite em doentes infectados por VIH são múltiplas. A meningite tuberculosa deve então ser distinguida das outras possíveis etiologias: meningites víricas, bacterianas, fúngicas e carcinomatosas, sendo que a clínica e os achados na análise do LCR podem ser similares em qualquer uma destas etiologias.²⁶

Os dois agentes etiológicos mais comuns causadores de meningite nestes doentes são o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Cryptococcus neoformans*.²⁶

De entre as causas bacterianas convencionais, o *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais comum. A incidência de meningite bacteriana convencional encontra-se aumentada no co-infectado por VIH e acompanha-se de um prognóstico mais sombrio.²⁶ As meningites linfocíticas assépticas/víricas são causadas essencialmente pela acção directa do VIH ou por *Herpesvirus*, particularmente por vírus varicela-zoster.²⁶ Já as meningites fúngicas são causadas por supracitado *Cryptococcus neoformans* e por *Candida albicans*, sendo este último implicado na presença de outros factores predisponentes: consumo de drogas intravenosas e antibioterapia prévia.⁴³

A presença de uma lesão captadora de contraste no parênquima cerebral por técnicas imagiológicas, que no contexto de meningite tuberculosa corresponde a um tuberculoma, coloca como outras hipóteses de diagnóstico a toxoplasmose cerebral e o linfoma primário do SNC.⁴⁴

Atendendo ao carácter não específico da sintomatologia e ao facto de os sinais meníngeos poderem estar ausentes, é necessário considerar outros diagnósticos diferenciais que possam levar a um aumento da PIC e a alterações do estado de consciência, como hematomas subdurais ou abscessos cerebrais.¹⁴ Em países endémicos, como é o caso de Portugal, deve-se colocar a hipótese de se tratar de neurobrucelose, uma vez que estas duas patologias são, por vezes, indistinguíveis.²⁶

9. Tratamento

9.1. Tratamento recomendado da meningite tuberculosa

A nova era do tratamento da tuberculose iniciou-se em 1948, com a demonstração da eficácia da estreptomicina no tratamento desta doença.²¹ Desde então, novas armas terapêuticas foram estudadas e introduzidas nos esquemas terapêuticos. A

maioria dos ensaios clínicos centrou-se na tuberculose pulmonar, uma vez que esta é a forma mais comum de apresentação da infecção por *M. tuberculosis*. Os esquemas terapêuticos actuais foram validados para esta manifestação, extrapolando-se a sua utilidade para as formas extrapulmonares, entre elas a meningite tuberculosa.¹⁹ Uma vez que os esquemas terapêuticos na meningite tuberculosa não foram validados por ensaios clínicos randomizados, não existe uniformização das normas internacionais de tratamento desta doença,¹⁵ sendo esta situação ainda mais evidente no doente co-infectado por VIH. É então consensual que a abordagem da meningite tuberculosa no co-infectado por VIH seja feita por uma equipa multidisciplinar de médicos especialistas no tratamento de tuberculose e de VIH.⁴⁵

O esquema terapêutico para todas as formas de tuberculose é composto pela combinação de quatro fármacos de primeira linha em duas fases: fase de indução, seguida de fase de manutenção. Nos primeiros dois meses de tratamento decorre a fase de indução, com a administração conjunta de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E) ou estreptomicina (S), sucedendo-lhe a fase de manutenção, com a administração de isoniazida e de rifampicina, por um período variável entre quatro e dez meses, de acordo com a localização da infecção.²¹ No caso da co-infecção por VIH e meningite tuberculosa, o período mínimo de tratamento recomendado é de 12 meses, podendo ser maior em casos de maior severidade, má penetração da BHE por parte dos fármacos utilizados, resistência aos mesmos ou má adesão ao tratamento por parte do doente.²⁷ A medicação é feita, quando possível, por via oral e requer a co-administração de 10-25mg/dia de piridoxina (vitamina B6), de forma a prevenir a neurotoxicidade da isoniazida.⁴⁵ Na tabela 3, encontram-se as doses diárias habituais dos quatro fármacos mais utilizados no tratamento desta doença.

Tabela 3 – Tratamento da meningite tuberculosa no co-infectado por VIH

Fármaco	Dose na criança	Dose no adulto	Duração
Isoniazida	10-20 mg/kg/dia (máx. 500 mg/dia)	300 mg	12 meses
Rifampicina	10-20 mg/kg/dia (máx. 600 mg/dia)	450 mg (< 50 kg) 600 mg (> 50kg)	12 meses
Pirazinamida	15-30 mg/kg/dia (máx. 2 g/dia)	1.5 g (≤ 50 kg) 2 g (> 50 kg)	2 meses
Etambutol	15-20 mg/kg/dia (máx. 1 g/dia)	15 mg/kg	2 meses

Adaptado de Török²¹

A isoniazida e a pirazinamida são, de entre os quatro, os fármacos com a maior capacidade de atravessar a BHE, atingindo concentrações no SNC semelhantes às concentrações sanguíneas.⁴⁴ A esta vantagem, a isoniazida alia a sua elevada acção bactericida.²⁷ Seria então de esperar que estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a este fármaco conduzissem a um maior número de óbitos; contudo, apenas se verificou um aumento do período de tratamento, sem alteração do prognóstico destes doentes.²⁸

A pirazinamida é essencialmente um bacteriostático (pode ter acção bactericida em bacilos que replicam activamente) com boa absorção oral e boa penetração do SNC, conforme previamente referido; no entanto, o seu papel no tratamento da meningite tuberculosa não está bem esclarecido,¹⁹ mas é um fármaco essencial na redução da duração do tratamento, conforme comprova a necessidade de manter a terapêutica farmacológica por 18 meses, quando este fármaco não é tolerado.⁴⁶

A rifampicina apresenta baixa penetração do SNC, variável com o grau de inflamação das meninges, sendo a sua concentração máxima no LCR 30% da

concentração sanguínea,²⁷ sendo este valor pouco superior à concentração mínima inibitória de *M. tuberculosis*.⁴⁴ Ao contrário da resistência à isoniazida, a resistência a este fármaco acompanha-se de alta taxa de mortalidade,²⁸ justificando a sua utilização e conferindo-lhe o papel de maior destaque no tratamento desta infecção.

A escolha do quarto fármaco, por inexistência de evidência clínica, fica a cargo da equipa médica, sendo que a maior parte advoga o recurso ao etambutol ou à estreptomicina. Contudo, estes fármacos apresentam várias reacções adversas, toxicidade a longo prazo (limitando o seu tempo de utilização) e má penetração do SNC quando as meninges não estão inflamadas.^{27,46} Outros advogam o recurso à etionamida, que apresenta boa penetração do SNC, independentemente do grau de inflamação das meninges, ou à protionamida.²⁷

Mais recentemente, as fluoroquinolonas têm sido sugeridas como um eficaz quarto fármaco, devido à sua eficácia *in vitro*, tolerabilidade, boa biodisponibilidade e facilidade de administração. A levofloxacina foi a fluoroquinolona que melhores resultados apresentou, encontrando-se a decorrer um ensaio clínico randomizado que compara a terapêutica convencional com a terapêutica com recurso a altas doses de rifampicina e de levofloxacina.²¹

A *British Infection Society* defende que, uma vez que se trata de uma emergência médica (devido às sequelas e elevada mortalidade associadas) e ao facto de os testes rápidos de diagnóstico terem baixa sensibilidade, o tratamento empírico deve ser instituído o mais rapidamente possível, de acordo com as dosagens e duração constantes na tabela 3, e deve ser completado, a não ser que outro diagnóstico seja comprovado.²⁷

Apesar de não existir evidência de que a infecção por VIH e seu tratamento obriguem a mudar o tempo de tratamento ou o esquema terapêutico preconizado para a

meningite tuberculosa em doentes não-infectados por VIH,²⁷ há um grande risco de interacção medicamentosa, de efeitos secundários sobreponíveis e de ocorrer SIRI.

Desta forma, colocam-se duas questões fundamentais: quando iniciar TARV e que combinação de medicamentos escolher? No que toca à primeira questão, há que ponderar os benefícios e riscos de iniciar imediatamente ou de atrasar a instituição de TARV. Os riscos de iniciar ao mesmo tempo encontram-se descritos no parágrafo anterior, ao passo que o risco de adiar a TARV se prende com maior progressão da infecção por VIH, infecções oportunistas e mortalidade acrescida.^{19,44} Um estudo no Vietname mostrou que a instituição precoce de TARV não melhorava o prognóstico destes doentes, ao passo que se fazia acompanhar de maior número de eventos adversos, sendo aconselhável adiar a instituição de TARV até terminar a fase de indução do tratamento anti-tuberculose (8 semanas).⁴⁷ A estratégia fortemente recomendada pela OMS passa por iniciar TARV o mais precocemente possível, num período máximo de oito semanas após instituição da terapêutica anti-tuberculose, sendo que para doentes com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/ μ l a TARV deva ser iniciada nas primeiras 2 semanas de tratamento.³² No entanto, a estratégia de fazer tratamento conjunto das duas infecções, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+, é apenas suportada por baixa evidência científica. Mfinanga e seus colaboradores, no maior ensaio clínico até à data a avaliar o momento óptimo de introdução de TARV em doentes recentemente diagnosticados com tuberculose, demonstraram que a instituição de TARV pode ser adiada até à conclusão do tratamento anti-tuberculose em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 220 células/ μ l,⁴⁸ sugerindo uma revisão das linhas orientadoras apresentadas pela OMS.

Quanto à escolha da TARV, há que ter em conta o grande número de interacções entre a rifampicina e vários anti-retrovirais, nomeadamente os IP e a nevirapina, uma

vez que a rifampicina induz o papel metabolizador do CYP 3A, diminuindo a semivida e a concentração plasmática destes agentes e comprometendo a sua acção,¹⁹ pelo que o CDC e a *British Infection Society* aconselham a utilização de um esquema de TARV contendo efavirenz.^{19,27} Em esquemas onde seja imprescindível utilizar um IP, a rifampicina deverá ser substituída pela rifabutina, que tem menor influência na concentração plasmática dos anti-retrovirais, ao ter um menor papel indutor do CYP 3A que a rifampicina.¹⁹ Contudo, apesar de existirem casos descritos em que se obteve sucesso terapêutico com a administração de rifabutina no tratamento de meningite tuberculosa no co-infectado por VIH, a sua dose óptima carece de confirmação por ensaios clínicos.⁴⁹

O problema das resistências aos fármacos de primeira linha é uma preocupação crescente, uma vez que a sua incidência tem vindo a aumentar nos países onde a tuberculosa é endémica,¹⁵ dificultando o tratamento destes doentes. O risco de aquisição de resistências por parte do BK é tanto maior quanto maior a carga bacteriana e a má-absorção dos fármacos.¹⁹ Nos co-infectados por VIH, a má-absorção é um problema, como atestam os resultados de uma equipa de investigadores que registou nesta população metade do valor sanguíneo de rifampicina que na população VIH-negativa e que comprovou que a excreção urinária de rifampicina (e, por maioria de razão, a sua absorção) é directamente proporcional à contagem de linfócitos T CD4+,⁵⁰ isto é, quanto mais avançado o estado da infecção VIH, mais comprometida se encontra a absorção, o que se traduz em doses sub-óptimas de rifampicina, comprometendo o tratamento por um lado, e aumentando o risco de resistências pelo outro.^{19,44}

Como referido anteriormente, a resistência isolada à isoniazida não altera o prognóstico, mas aumenta a duração do tratamento. A resistência à isoniazida classifica-se em alto e baixo grau, sendo que a definição não é consensual. Brossier e seus

colaboradores definem resistência de baixo grau para concentrações de isoniazida entre 0,1 e 0,2 mg/l e resistência de alto grau para concentrações iguais ou superiores a 1 mg/l.⁵¹ Se se suspeitar de resistência de baixo grau, a *British Infection Society* defende que se deva iniciar o tratamento convencional com os quatro fármacos de primeira linha; se se confirmar resistência de baixo grau, ou se as culturas não forem conclusivas, a fase de indução é igual à do tratamento convencional e a fase de manutenção decorre por 10 meses com a administração conjunta de isoniazida, rifampicina e de pirazinamida; se for de alto grau, a levofloxacina substitui a isoniazida, mantendo-se o esquema de quatro fármacos por 2 meses, suspendendo-se apenas o etambutol ao fim de 2 meses.²⁷

A maior preocupação prende-se sim com a tuberculose multirresistente, que por definição é (pelo menos) a resistência conjunta à rifampicina e à isoniazida, sendo esta situação ainda mais gravosa na meningite tuberculosa, uma vez que os fármacos de segunda linha não só têm menor acção bactericida, como têm penetração variável ou desconhecida do SNC.¹⁵ Não só está associada a elevada mortalidade, como está independentemente associada à co-infecção por VIH, ocorrendo em 13% dos casos nesta população, contra 4% dos casos em indivíduos não-infectados.²⁸ Novamente, o tratamento da meningite tuberculosa multirresistente carece de ensaios clínicos que atestem a sua eficácia, sendo extrapolado dos esquemas terapêuticos da OMS para a tuberculose pulmonar multi-resistente.²⁷ Sendo assim, a OMS recomenda o recurso aos fármacos orais de primeira linha aos quais a estirpe seja susceptível, um agente injectável (amicacina ou capreomicina), uma fluoroquinolona e fármaco(s) de segunda linha, até perfazer um total de quatro fármacos em combinação.⁵² Recentemente foram aprovados dois novos fármacos anti-tuberculose promissores no tratamento da tuberculose MDR e XDR: a bedaquilina e a delamanida.⁵³ O facto de os seus

mecanismos de acção serem diferentes dos fármacos de primeira e de segunda linha permite o seu uso nos casos de tuberculose MDR e XDR.⁵⁴ Esta mantém-se como a única indicação para o uso destes fármacos, em associação à terapêutica otimizada de base recomendada pela OMS, e apenas no tratamento do doente adulto^{55,56} uma vez que, apesar da elevada actividade bactericida, aumento do sucesso terapêutico e redução de mortalidade, ambos os fármacos provocam prolongamento do intervalo QT e o seu perfil de toxicidade a longo prazo é desconhecido, justificando-se então o seu uso apenas em situações onde o risco inerente à sua utilização seja suplantado pelos benefícios da mesma.⁵⁴ A sua eficácia foi comprovada somente no tratamento da tuberculose pulmonar, pelo que a sua utilização nas formas extrapulmonares, nomeadamente na meningite tuberculosa, carece de evidência científica no que toca a benefício e a qual o esquema terapêutico mais adequado.

Associado ao tratamento etiológico, desde a década de 1950 que se preconiza a administração concomitante de corticosteróides, uma vez que se atribui grande parte das sequelas neurológicas da meningite tuberculosa a uma resposta inflamatória exuberante que redundava em lesão e edema cerebrais.⁵² Em contrapartida, levantaram-se questões sobre um possível papel deletério desta medicação, nomeadamente redução da capacidade de penetração do SNC por parte dos fármacos anti-tuberculose e compromisso da imunidade celular, sendo este cenário afastado por vários estudos.²⁷ Inicialmente apenas teorizado o papel protector dos corticosteróides, procedeu-se à validação do mesmo através de ensaios clínicos: Prasad e seus colaboradores, através de uma meta-análise, foram os primeiros a comprovar a diminuição da mortalidade associada ao tratamento adjuvante com corticosteróides em crianças;⁵⁷ mais recentemente, Thwaites e seus colaboradores, através de um ensaio clínico alargado, identificou uma significativa redução na mortalidade, sem contudo diminuir a

morbilidade, associada à meningite tuberculosa apenas em doentes VIH-negativo,²⁸ sendo que para a população VIH-positivo a redução de mortalidade não atingiu relevância estatística. A evidência científica actual não permite refutar ou suportar o uso de corticosteróides na meningite tuberculosa no co-infectado por VIH,⁵⁷ pelo que as normas internacionais, numa perspectiva defensiva, aconselham o tratamento concomitante com corticosteróides independentemente da presença ou não de infecção por VIH,²⁷ de forma a prevenir a ocorrência de SIRI. Não existe nenhum ensaio clínico que compare os vários regimes terapêuticos, pelo que são usados os que se verificaram eficientes nos primeiros ensaios clínicos.²⁷ Serão necessários mais estudos para estudar o real mecanismo protector dos corticosteróides nesta doença, o esquema terapêutico mais eficaz e seguro e o real benefício dos mesmos no tratamento de doentes co-infectados por VIH.¹⁹

9.2. Reacções adversas

Na tabela 4 encontram-se resumidos os efeitos secundários mais comuns aos quatro fármacos mais usados no tratamento da tuberculose:

Tabela 4 – Tratamento anti-tuberculose: efeitos secundários comuns

Isoniazida	Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, neuropatia óptica, sintomas gastrointestinais
Rifampicina	Coloração alaranjada dos fluidos corporais, hepatotoxicidade, sintomas gastrointestinais, cefaleias, letargia
Pirazinamida	Hepatotoxicidade
Etambutol	Nevrite óptica, daltonismo vermelho-verde, nevrite periférica

Adaptado de Török²¹

Rash, febre, sintomas gastrointestinais e hepatite são reacções adversas comuns ao tratamento de primeira linha da tuberculose, especialmente à rifampicina, isoniazida

e pirazinamida.⁴⁵ São também comuns aos inibidores da transcriptase reversa não-análogos dos nucleosídeos, como é o caso do efavirenze, um dos medicamentos de primeira linha na TARV em doentes com tuberculose.⁵⁸

Uma vez que o perfil de toxicidade da medicação anti-tuberculose e da TARV é sobreponível e que as reacções adversas medicamentosas são tanto mais frequentes quanto menor a contagem de linfócitos T CD4+, sendo a hepatotoxicidade uma das maiores preocupações,⁴⁵ é mandatório fazer uma monitorização apertada de vários parâmetros analíticos, sumariados na tabela 5. Quando comparados com os doentes VIH-negativo, os co-infectados por *M. tuberculosis* e VIH apresentaram uma maior taxa de reacções adversas graves (grau III e IV), sem contudo mostrarem um maior número de interrupções no tratamento da tuberculose.⁴⁵

A *British HIV Association* defende que as provas hepáticas sejam reavaliadas passado uma a duas semanas do começo do tratamento, mesmo que o doente se encontre assintomático, e, no caso de doença hepática prévia, os doentes sejam reavaliados a cada duas semanas até terminar a fase de indução.⁴⁵

Tabela 5 – Avaliação antes de instituir tratamento anti-tuberculose e TARV

Contagem absoluta e relativa de linfócitos T CD4+
Provas hepáticas: TGO ou TGP, bilirrubina e FA
Creatinina sérica e TFG
Contagem de plaquetas
Serologia de Hepatite B e C
(pré-Etambutol) Teste de Snell e teste de percepção de cores de Ishihara

Adaptado de BHIVA⁴⁵

A contagem absoluta e relativa de linfócitos T CD4+ permite ao clínico saber qual o momento oportuno para iniciar TARV, conforme discutido anteriormente; os

restantes parâmetros avaliados servem como controlo: se o doente apresentar doença hepática prévia ou uma alteração de base quer da acuidade visual, quer da percepção de cores, a vigilância clínica será mais regular; se os valores se encontrarem normais e os testes sem alterações, qualquer futura alteração destes parâmetros permitirá, com um maior grau de certeza, suspeitar de reacção adversa medicamentosa.

A hepatotoxicidade, a reacção adversa grave mais comum ao tratamento anti-tuberculose,²⁷ é definida como uma elevação das transaminases para valores superiores a três vezes o limite superior da normalidade na presença de sintomas, ou para valores superiores a cinco vezes, se o doente se apresentar assintomático.⁴⁵ Alguns dos factores de risco são: idade avançada, doentes mal nutridos, alcoolismo, infecção por VIH ou hepatites B ou C crónicas.⁴⁵ Apesar de comumente ser uma reacção adversa ao tratamento anti-tuberculose, é necessário excluir outras etiologias: hepatites víricas, alcoolismo, outra medicação hepatotóxica que o doente esteja a fazer concomitantemente, entre outras.⁴⁵ Dado que alterações dos valores das enzimas hepáticas podem normalizar espontaneamente e que não existe evidência científica sobre qual a melhor atitude a tomar perante esta situação, a literatura actual não é congruente na resposta a esta reacção adversa. Sendo assim, a *British Infection Society* defende que, dado o mau prognóstico da meningite tuberculosa, só se proceda à suspensão parcial da medicação anti-tuberculose para alterações mais marcadas da função hepática que em outras manifestações de tuberculose. Desta forma, para valores de transaminases superiores a cinco vezes o limite superior da normalidade, apenas a pirazinamida deve ser suspensa, com avaliação diária da função hepática; se a concentração de albumina sérica diminuir e/ou o tempo de protrombina aumentar e/ou os valores de transaminases continuarem a aumentar, dever-se-á suspender a isoniazida e a rifampicina (nível de evidência B II), sendo as mesmas substituídas por

estreptomicina e etambutol (se ainda não fizer parte do esquema terapêutico) e, se o estado clínico for grave, dever-se-á considerar acrescentar levofloxacina. Aquando da normalização dos valores das transaminases, a isoniazida e a rifampicina deverão ser reinstituídas no esquema terapêutico, de forma gradual. Apenas quando estes antibióticos estiverem a ser administrados nas doses ideais se deverá proceder à suspensão de estreptomicina e reinstituição de pirazinamida; se esta não for tolerada, mantém-se o etambutol no esquema terapêutico e prolonga-se o mesmo por 18 meses.²⁷ O fundamento para a reintrodução gradual da medicação suspensa prende-se com uma redução marcada no número de recorrências em comparação com a reintrodução imediata.⁴⁵

Dor epigástrica, náuseas e vômitos são sintomas gastrointestinais secundários à medicação anti-tuberculose, sendo comuns nas primeiras três semanas de tratamento.⁴⁵ Se o doente não apresentar evidência de doença hepática, o tratamento a adoptar deverá ser sintomático, com a administração de antieméticos, sendo que se tal não for suficiente, o doente deverá ser aconselhado a tomar a medicação com as refeições (excepção feita a doses inferiores a 600mg de rifampicina), alterar o horário de administração e, em último recurso, dar preferência a esquemas não influenciados por alimentos.⁴⁵

Conforme referido anteriormente, deverá ser prescrita profilacticamente piridoxina a doentes medicados com isoniazida, de forma a prevenir neuropatia periférica. Recomendam-se 10 mg diariamente, sendo que caso o doente desenvolva esta reacção adversa, a dose administrada poderá ir até 50 mg três vezes ao dia.⁴⁵ Esta mesma reacção adversa está descrita para tratamentos com estavudina e didanosina, dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, sendo que a estavudina potencia o efeito tóxico da isoniazida,⁵⁹ pelo que é recomendado optar por um outro

anti-retroviral nestas condições. Uma vez que a estavudina não integra os esquemas de primeira linha recomendados, este problema não é muito marcado nos países desenvolvidos; contudo, em países de terceiro mundo (onde a incidência e prevalência de meningite tuberculosa e de VIH são mais marcadas), devido ao seu baixo custo, a estavudina é amplamente utilizada como tratamento inicial.⁴⁵

No que toca à nevríte óptica, esta reacção adversa está associada à utilização de etambutol. Mustak e seus colaboradores apontam como possíveis factores de risco para o desenvolvimento desta afecção a co-infecção por VIH e, mais importante ainda, o tratamento concomitante com inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, uma vez que os mesmos lesam directamente o nervo óptico.⁴⁵ Apenas numa minoria dos doentes se regista uma recuperação da acuidade visual após instalação de nevríte óptica e de suspensão do etambutol;⁶⁰ apesar de tudo, atendendo à gravidade da meningite tuberculosa, este risco é aceitável.⁶⁰

9.3. Síndrome inflamatória de reconstituição imune

A SIRI é caracterizada por agravamento da sintomatologia e/ou dos sinais radiológicos de tuberculose, sendo geralmente transitória (apesar de poder durar meses),⁴⁵ após início de TARV. Esta síndrome pode ocorrer para qualquer manifestação de tuberculose.⁵⁹ Em doente VIH positivos, esta síndrome pode também ocorrer noutras infecções oportunistas, sendo contudo mais comum na tuberculose.⁴⁵

A sua etiologia é desconhecida; presume-se que, pelo menos em parte, se deva à recuperação dos níveis de linfócitos T CD4+ e, conseqüentemente, da imunidade, levando a uma resposta imunitária exagerada.⁴⁵ São factores de risco para o desenvolvimento desta síndrome: contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/ μ l, TARV iniciada nos primeiros dois meses de tratamento anti-tuberculose,

rápido aumento de linfócitos T CD4+, rápido decréscimo da carga viral e tuberculose extra-pulmonar.²⁷

Na meningite tuberculosa, a mortalidade associada à SIRS é manifestamente mais elevada que em doentes com tuberculose pulmonar (onde apresenta razoavelmente bom prognóstico),⁴⁷ sendo esta entidade reconhecida como a causa mais frequente de deterioração neurológica em doentes que iniciaram recentemente TARV.⁵² Maior duração de doença, tuberculose extra-meníngea concomitante, contagens de neutrófilos elevadas no LCR e *M. tuberculosis* positivo em cultura de LCR incluem-se nos factores associados ao desenvolvimento de SIRS em contexto de meningite tuberculosa.²¹

Apesar de não existir uma definição consensual desta síndrome, Meintjes e seus colaboradores apresentaram uma definição de caso de SIRS desenvolvida para contextos de recursos limitados,⁶¹ podendo também ser aplicada noutros cenários. Resumidamente, permite afirmar a existência de SIRS, em doentes diagnosticados com tuberculose previamente ao início de TARV, quando estes doentes aparentam sofrer de agravamento/progressão da sua doença, clínica ou radiologicamente, e após serem excluídas outras causas: recidiva/recaída de tuberculose, resistência aos fármacos utilizados, falta de adesão ao tratamento, outras infecções oportunistas e hipersensibilidade medicamentosa. De ressaltar que esta síndrome não tem necessariamente de se manifestar no órgão/sistema afectado por tuberculose, pelo que a sintomatologia pode mimetizar a sintomatologia de qualquer forma de tuberculose, e que resposta positiva ao tratamento com corticóides não confirma este diagnóstico.⁴⁵ As manifestações clínicas mais comuns na SIRS associada a meningite tuberculosa são febre e cefaleia de intensidade crescente.²¹

O tratamento desta síndrome passa pelo recurso a doses moderada a alta de prednisona ou de metilprednisolona, de forma a controlar os sintomas. Doentes

medicados com rifampicina apresentam metabolismo hepático de corticosteróides aumentado, o que justifica uma maior dosagem destes; contudo, esta estratégia acarreta riscos acrescidos de efeitos secundários metabólicos e risco acrescido de infecções graves.⁴⁵ Outros tratamentos possíveis passam pela administração de antagonistas dos leucotrienos, uma vez que estes foram implicados no desenvolvimento desta síndrome, e/ou suspensão temporária da TARV, apesar de ausência de evidência no que concerne à sua eficácia.²⁷

9.4. Tratamento das complicações

Como qualquer outra lesão neurológica, a meningite tuberculosa acarreta consigo grande morbidade. Durante o tratamento anti-tuberculose, as causas mais comuns de deterioração neurológica são a hidrocefalia (e consequente aumento da pressão intracraniana), enfartes cerebrais e expansão de tuberculomas, ao passo que a hiponatremia severa (<120mmol/l) pode induzir coma ou convulsões.²⁷ Todas estas complicações se associam a um prognóstico mais reservado.

1. Hidrocefalia

A hidrocefalia é a principal causa de hipertensão intracraniana e o principal motivo de referência à neurocirurgia em contexto de meningite tuberculosa.²⁷ É uma complicação que afecta 70% dos doentes, sendo mais frequente em crianças.⁶² A acumulação de exsudato tuberculoso promove uma obstrução algures no trajecto do LCR, seguindo tradicionalmente uma evolução lenta e quase invariavelmente redundando em hipertensão intracraniana.⁶² Conforme referido anteriormente, a sua incidência no co-infectado por VIH é menor, uma vez que neste o exsudato tuberculoso produzido é de consistência mais fina e em muito menor quantidade.²⁵

Distinguem-se dois tipos de hidrocefalia, consoante a localização da obstrução: hidrocefalia comunicante, com a obstrução situada ao nível das cisternas basais, e

hidrocefalia não-comunicante, com a obstrução localizada no quarto ventrículo ou no aqueduto de Sylvius.⁶² A hidrocefalia comunicante, assim denominada dado que o LCR produzido nos ventrículos comunica com o LCR do espaço sub-aracnoideu, é bem mais frequente que a não-comunicante, ocorrendo em 82% dos casos.¹⁵

A sintomatologia associada é inespecífica, pelo que se deve pensar nesta complicação em qualquer doente que se apresente com nível de consciência reduzido e fazer estudo imagiológico, com recurso a TC ou RMN, que evidenciará o tamanho dos ventrículos e a causa da hidrocefalia (tuberculoma, enfarte cerebral, exsudato tuberculoso), sem contudo permitir a distinção entre os seus dois tipos.¹⁵ A distinção entre os dois tipos é importante, uma vez que: a hidrocefalia comunicante pode ser tratada medicamente, ao passo que a não-comunicante requer abordagem cirúrgica; a punção lombar é uma das armas terapêuticas no tratamento da hidrocefalia comunicante, sendo contudo nociva no tratamento da não-comunicante, podendo provocar herniação sub-tentorial aguda; a ventriculostomia endoscópica do terceiro ventrículo no tratamento da hidrocefalia comunicante é ineficaz.⁶²

Actualmente, os clínicos apenas podem lançar mão de duas técnicas invasivas para fazer a distinção entre os dois tipos de hidrocefalia: ventriculografia contrastada, a cargo da neurorradiologia, ou pneumoencefalografia, podendo ser realizada pelo clínico e com a vantagem de se poder obter uma amostra de LCR no mesmo procedimento.⁶²

Caso se trate de hidrocefalia comunicante, o tratamento inicial preconizado é a abordagem médica, sendo o protocolo seguido variável consoante o centro hospitalar, com três possibilidades: tratamento farmacológico com furosemida em associação (ou não) com acetazolamida; punções lombares repetidas ou combinação das duas estratégias.^{15,27,62} O tratamento à base de diuréticos implica especial atenção por parte do médico para garantir um estado de euvolemia e de equilíbrio electrolítico e ácido-

base.⁶² Se o tratamento médico falhar ou o doente se apresentar com paraparésia, a descompressão cirúrgica urgente está indicada, através da inserção de um dreno externo (solução temporária) ou de uma derivação ventrículo-peritoneal (solução definitiva).²⁷

Caso se trate de hidrocefalia não-comunicante, o arsenal terapêutico resume-se a métodos invasivos: derivação ventrículo-peritoneal ou ventriculostomia endoscópica do terceiro ventrículo.¹⁵ A escolha de um método em detrimento dos restantes assenta no correcto diagnóstico, severidade da doença e experiência da equipa de neurocirurgia, não havendo consenso internacional no que toca ao melhor método a utilizar. Tradicionalmente, a derivação ventrículo-peritoneal é o método mais utilizado, mas uma vez que implica a inserção de um corpo estranho e tem uma taxa de complicações superior, alguns especialistas defendem que este método deverá ser de segunda linha, reservado para os casos em que a ventriculostomia endoscópica falhe.⁶³ É comum aos dois tratamentos um melhor prognóstico quando instituídos precocemente.¹⁵

2. *Enfartes cerebrais*

Os enfartes cerebrais ocorrem em até 60% dos doentes.¹⁵ A sua etiologia é múltipla em contexto de meningite tuberculosa: o exsudato tuberculoso em contacto com os vasos pode causar vasculite obliterativa; devido a um aumento da pressão intracraniana, poderá ocorrer secundariamente vasoconstrição com isquémia a jusante, entre outros.^{15,21,62}

Na meningite tuberculosa, cerca de 80% dos enfartes cerebrais ocorrem no território da artéria cerebral média e seus ramos colaterais,²⁸ afectando principalmente os gânglios da base, a região supra-tentorial e o tronco cerebral.¹⁹ A incidência de enfartes, principalmente no parênquima cerebral, revelou-se superior no co-infectado por VIH.¹⁹ Desta forma, os doentes podem apresentar-se com um vasto leque de

manifestações clínicas, desde disfunção motora a sinais focais, passando por parésia de nervos cranianos ou diminuição do nível de consciência.²⁸

O diagnóstico imagiológico é relativamente simples, sendo a TC e a RMN os métodos mais utilizados, apresentando este último maior sensibilidade; contudo, são apenas úteis após a ocorrência do enfarte, apresentando como limitação serem limitados a um momento no tempo, não permitindo diagnosticar isquemia cerebral num momento em que a pronta actuação médica possa reverter a mesma.⁶² Um dos métodos diagnósticos que mais interesse poderá ter neste campo é a contínua monitorização da saturação de oxigénio cerebral.⁶² Figaji e seus colaboradores sugerem ter prevenido com sucesso enfarte cerebral em duas crianças com meningite tuberculosa severa, cuja pressão de oxigénio cerebral se encontrava a ser monitorizada (e que havia sofrido uma diminuição abrupta), através de terapêutica agressiva com fluidoterapia, inotrópicos e transfusões sanguíneas.⁶² Sendo um método invasivo, a sua aplicação em todos os doentes é discutível; é sim mais fácil compreender o racional da sua utilização em doentes com patologia severa, uma vez que os mesmos normalmente requerem a colocação de cateteres intracranianos para drenagem de hidrocefalia ou monitorização da pressão intracraniana, por exemplo.⁶² Apesar de este método dificilmente ser passível de aplicação nos países em desenvolvimento, estas observações são importantes e poderão servir de ponto de partida para o estabelecimento de uma estratégia preventiva de enfartes cerebrais.¹⁵

3. *Hiponatrémia*

Como referido anteriormente, a hiponatrémia na meningite tuberculosa pode dever-se tanto a SIADH como a síndrome cerebral perdedora de sal.⁶² A distinção entre estas duas entidades é geralmente difícil, mas importante no estabelecimento da adequada abordagem terapêutica.¹⁵

Na SIADH, os níveis de ADH são elevados, promovendo a nível renal a reabsorção de água e de sódio e espoliação de potássio. Os níveis de sódio corporais encontram-se normais, devendo-se a hiponatremia a um mecanismo de diluição, já que, proporcionalmente, a reabsorção de água é maior que a de sódio. Desta forma os doentes apresentam-se euvolémicos (ou mesmo hipervolémicos), com hiposmolaridade sanguínea e hiperosmolaridade urinária.¹⁵ No caso da síndrome cerebral perdedora de sal, o mecanismo de acção não é totalmente conhecido, tendo sido descritos níveis circulantes aumentados de peptídeo natriurético atrial nestes doentes.²¹ Esta síndrome é então caracterizada por excreção urinária aumentada de sódio (e, conseqüentemente, de água), ocorrendo hiponatremia quando a excreção de sódio suplanta a de água; nestes doentes existe um défice de sódio corporal e podem apresentar-se hipovolémicos.⁶²

É fulcral tratar a hiponatremia adequadamente, uma vez que esta contribui para o agravamento de edema cerebral e é responsável por agravamento de coma e convulsões.²⁷ A distinção entre SIADH e síndrome cerebral perdedora de sal é difícil de se fazer na prática clínica. Classicamente, preconiza-se como tratamento a restrição de fluidos se o doente se encontrar euvolémico e terapêutica com soro hipertónico combinada ou não com fludrocortisona na síndrome cerebral perdedora de sal.¹⁵ Atendendo a que há uma crescente preocupação quanto à possibilidade de sobrediagnóstico de SIADH e a que o tratamento preconizado nesta síndrome (restrição de fluidos) é deletério se o doente se encontrar hipovolémico, a comunidade médica tem levantado algumas questões sobre até que ponto é realmente necessário diferenciar estas duas síndromes na prática clínica. Mais acresce que a restrição de líquidos no tratamento de crianças é geralmente desaconselhada, uma vez que os riscos de desidratação suplantam os benefícios desta terapêutica.²⁷ O tratamento de todos os casos de hiponatremia na meningite tuberculosa passará então por soros hipertónicos, uma vez

que o risco de deterioração neurológica ou herniação nestes doentes é demasiado grande, a restrição de fluidos não só pode ser prejudicial em casos de diagnóstico errado, como apresenta latência de efeito e a administração de soros isotónicos pode provocar a hiponatremia.⁶⁴ O tratamento com restrição de fluidos fica então reservado exclusivamente para os casos em que haja evidência incontestável de hipervolemia.⁶² De salientar que a correção da hiponatremia deve ser feita gradualmente, pelo risco de mielinólise pontina se a mesma for feita abruptamente.¹⁵

Atendendo a esta abordagem unificada das duas síndromes, “cerebral salt wasting syndrome” será uma designação mais apropriada para a entidade causadora de hiponatremia na meningite tuberculosa, evitando possíveis confusões inerentes à utilização das designações SIADH e síndrome cerebral perdedora de sal.⁶⁴

4. *Expansão de tuberculomas*

A expansão de tuberculomas na meningite tuberculosa acontece no contexto de SIRS, discutida previamente em subcapítulo próprio,

Raramente, os tuberculomas cerebrais podem coalescer e liquefazer-se, formando abscessos cerebrais tuberculosos.⁶⁵ Quando diagnosticados, o doente deverá ser referenciado à neurocirurgia, onde as opções terapêuticas passam por aspiração (múltiplos métodos) ou por excisão total, sem que exista consenso quanto ao método ideal.²⁷

10. Prognóstico

A meningite tuberculosa é a manifestação de tuberculose com a maior taxa de mortalidade associada,²¹ sendo que, entre os sobreviventes, a presença de sequelas neurológicas ocorre em até 50% dos casos.⁵²

A mortalidade intra-hospitalar desta doença nos co-infectados por VIH aparenta ser idêntica à registada na restante população (13-72% vs. 21-64%, respectivamente).⁴⁴

Nos doentes co-infectados por VIH, consideram-se como factores de risco para mortalidade: grau de severidade à apresentação; infecção por estirpe multirresistente; contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50 células/ μ l e atraso diagnóstico e terapêutico.¹⁹

Pelo contrário, a maioria dos estudos revela uma diferença estatística significativa entre as taxas de mortalidade ao fim de seis a nove meses após a instituição de tratamento anti-tuberculose, com valores mais elevados registados nos doentes co-infectados por VIH (24-67% vs. 0-30%).⁴⁴ As diferenças registadas podem ser explicadas por vários factores, sendo de salientar a própria co-infecção por VIH e a associação entre esta e a infecção por estirpes resistentes a fármaco(s) de primeira linha. Contudo, estes factores não explicam *per si* a reduzida sobrevida ao fim de seis a nove meses: mesmo quando a estirpe é susceptível aos quatro fármacos de primeira linha a taxa de mortalidade é elevada e o facto de a taxa de morbilidade severa neste período ser semelhante nos imunocompetentes e nos co-infectados por VIH sugere que a mortalidade associada à co-infecção por VIH não é directamente causada pela mesma.²⁸ Uma vez que maioria dos doentes com meningite tuberculosa se encontram severamente imunocomprometidos (contagem média de linfócitos T CD4+ 32-180 células/ μ l) e que geralmente ainda não iniciaram TARV, não é de estranhar que um número significativo de doentes sofra de doenças definidoras de SIDA (síndrome de imunodeficiência humana), no momento da apresentação ou durante o tratamento da meningite tuberculosa.⁴⁴ Apesar de raramente reportado, até 50% dos doentes com meningite tuberculosa que morrem sofrem de doenças definidoras de SIDA.³¹ Estes achados sugerem que outras infecções oportunistas poderão ter um papel importante na sobrevida destes doentes, oferecendo esperança para aqueles cuja infecção pode ser prevenida e/ou diagnosticada e tratada atempadamente.²⁸

Conforme referido anteriormente, verifica-se a existência de sequelas neurológicas em até 50% dos doentes que sobrevivem. O grau de severidade à apresentação encontra-se igualmente relacionado com a probabilidade de morbilidade, sendo possíveis sequelas neurológicas: paralisia de nervos cranianos, oftalmoplegia, convulsões, distúrbios psiquiátricos, ataxia, hemiparésia, cegueira, surdez ou até mesmo défices cognitivos.⁷

11. Prevenção

A melhor maneira de prevenir a tuberculose passa por diagnosticar, isolar e tratar adequada e rapidamente os casos infecciosos, de forma a impedir o contágio de terceiros.¹³ A toma observada directa e a quimioprofilaxia de contactos próximos de indivíduos bacilíferos com teste de tuberculina positivo, sem tratamento prévio para tuberculose e após exclusão de tuberculose activa, são estratégias complementares com importantes resultados, quer ao nível do aumento da adesão ao tratamento e, conseqüentemente, menor número de recidivas, quer ao nível da prevenção de doença activa, interrompendo assim indirectamente a cadeia de contágio.

Actualmente, apenas existe uma vacina disponível na prevenção de tuberculose: a vacina BCG, sendo esta uma vacina de bacilos vivos atenuados de *Mycobacterium bovis*.⁶⁶ Desde que foi descoberta em 1921 que a sua utilização suscita alguma controvérsia, dada a heterogeneidade registada nos vários ensaios clínicos conduzidos quanto à eficácia na protecção contra a forma pulmonar de tuberculose, levantando várias questões quanto à sua utilidade em termos de saúde pública. No que toca à protecção conferida contra duas das formas mais graves de tuberculose (forma miliar e meningite tuberculosa), é consensual que a mesma é alta (superior a 50%),⁶⁷ cifrando-se entre 75% e 85% no caso particular da meningite tuberculosa, persistindo o seu efeito protector por pelo menos 10 anos.⁷ Kumar e seus colaboradores demonstraram através

de um estudo prospectivo que entre as crianças que desenvolveram meningite tuberculosa, as que tinham recebido a vacina BCG apresentavam quadro clínico mais brando e melhor prognóstico a curto prazo.⁶⁸

Somados os prós e contras, a vacina BCG apresenta eficácia suficiente para justificar a sua inclusão nos programas nacionais de vacinação em países de média e alta incidência de tuberculose,⁶⁷ como é o caso de Portugal. De acordo com o PNV português, cuja última actualização foi realizada este ano, com a inclusão da vacina pneumocócica conjugada, a vacina BCG deverá ser administrada em dose única no recém-nascido, ainda na maternidade. Contudo, está em discussão a sua eliminação do PNV, face à dificuldade crescente em encontrar fornecedores de vacina. Entre as várias contra-indicações absolutas, salientam-se o peso ao nascimento inferior a 2000g (contra-indicada até atingir este peso), crianças infectadas por VIH e crianças filhas de mãe infectada por VIH (contra-indicada até exclusão de infecção),⁶⁶ uma vez que, por se tratar de uma vacina de bacilos vivos atenuados, há o risco de doentes imunocomprometidos desenvolverem infecção ao serem inoculados com este tipo de vacinas.

Nos últimos anos, 12 novas vacinas entraram em ensaios clínicos: duas delas são vacinas de imunoterapia a serem administradas concomitantemente com TARV, sendo as restantes dez vacinas preventivas, quer enquanto recombinações da vacina BCG original, quer enquanto potenciadoras desta última.¹⁵

Tendo em conta que nos países desenvolvidos, onde a tuberculose não é muito prevalente, o maior número de casos de doença se dá por activação de infecções latentes e que este risco é de 10% anualmente nos doentes infectados por VIH,¹⁹ a *British HIV Association* sugere comparar os riscos individuais de desenvolver tuberculose activa com a probabilidade de o doente sofrer de hepatite tóxica secundária ao tratamento com

isoniazida para que o clínico possa decidir, duma forma pragmática, oferecer ou não quimioprofilaxia.⁴⁵ Sendo assim, a *British HIV Association* defende que os doentes que se incluam em um dos três seguintes grupos, de acordo com o seu local de origem, deverão ser submetidos a teste IGRA e, se positivo, iniciar quimioprofilaxia:

- Doentes provenientes da África Subsaariana, desde que tenham iniciado TARV até dois anos antes;

- Doentes provenientes de países de incidência média de tuberculose, desde que tenham iniciado TARV até dois anos antes e a sua contagem de linfócitos T CD4+ seja inferior a 500 células/ μ l;

- Doentes provenientes de países de baixa incidência de tuberculose, desde que tenham iniciado TARV até dois anos antes e a sua contagem de linfócitos T CD4+ seja inferior a 350 células/ μ l.

O doente deverá ser submetido a história e avaliação clínicas detalhadas e a, pelo menos, uma radiografia torácica de forma a excluir tuberculose activa (outros exames complementares de diagnóstico poderão ser necessários na presença de sintomas específicos de órgão). Em doentes com teste IGRA positivo e sem evidência clínica ou radiológica de tuberculose activa assume-se infecção latente. As três alternativas de quimioprofilaxia recomendadas são: isoniazida por seis meses (nível de evidência AII); isoniazida e rifampicina combinadas por três meses (nível de evidência BI) ou rifampicina por quatro meses (nível de evidência BII).⁴⁵

12. Conclusão

Apesar da redução sustentada da incidência e mortalidade da tuberculose ao longo dos últimos anos, as taxas de morbidade e mortalidade associadas à meningite tuberculosa permanecem elevadas. Os indivíduos co-infectados por VIH encontram-se sob maior risco de desenvolverem formas activas de tuberculose (e, por maioria de razão, de meningite tuberculosa), sendo tanto maior o risco quanto maior o grau de imunodepressão.

De uma forma geral, as características clínicas desta patologia no co-infectado por VIH são comuns às verificadas na população imunocompetente, sendo mais frequente a presença de enfartes, tuberculomas e de outros focos activos de tuberculose, ao passo que o desenvolvimento de hipertensão intracraniana secundário a hidrocefalia é menos prevalente.

Em termos diagnósticos, uma vez que a co-infecção por VIH favorece a presença de BK no LCR, a pesquisa directa de BAAR apresenta maior sensibilidade (o mesmo se verifica em outras técnicas microbiológicas) que no imunocompetente (onde a doença pauci-bacilar é mais frequente). Por outro lado, a infecção por VIH acompanha-se de um maior número de achados atípicos na bioquímica do LCR. Em geral, os testes diagnósticos disponíveis actualmente são insuficientes quando usados individualmente, uma vez que não conciliam elevada sensibilidade e especificidade e/ou a sua utilização acarreta enormes encargos financeiros, o que justifica a escassez da sua utilização, especialmente nos países de elevada incidência de meningite tuberculosa e de VIH, tradicionalmente países menos desenvolvidos. Apesar de todos os avanços, a pesquisa de BAAR e a cultura de LCR permanecem como o teste mais utilizado e como padrão para diagnosticar meningite tuberculosa, respectivamente. Contudo, a sua sensibilidade e, no caso da cultura de LCR, a sua celeridade são inconciliáveis com o

carácter emergente desta patologia. Desta forma, a estratégia diagnóstica actualmente preconizada passa por uma bateria de testes diagnósticos executados em paralelo, seguida de instituição imediata de tratamento empírico.

Quanto ao tratamento da meningite tuberculosa, as linhas orientadoras baseiam-se na extrapolação do regime otimizado para o tratamento da tuberculose pulmonar, carecendo de validação através da condução de ensaios clínicos. Acentua-se ainda mais a necessidade de definir o real potencial terapêutico dos antibióticos actualmente utilizados na meningite tuberculosa se considerarmos o número crescente de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes aos fármacos de primeira linha, correlacionando-se a infecção por estirpes multirresistentes (e extensivamente resistentes) com a co-infecção por VIH.

Nos últimos anos, apenas dois novos fármacos foram aprovados para o tratamento da tuberculose, nomeadamente a bedaquilina e a delamanida, reservando-se a sua utilização para infecções multirresistentes e extensivamente resistentes. Esta é então umas das áreas onde a investigação científica pode revolucionar o prognóstico da meningite tuberculosa. A optimização do tratamento exige que se esclareça o real papel terapêutico dos fármacos actualmente aprovados, a sua posologia ideal, o desenvolvimento de novos esquemas terapêuticos que diminuam a ocorrência de efeitos secundários e aumentem a adesão terapêutica, bem como a investigação e o desenvolvimento de novos fármacos. De acordo com o último relatório global da tuberculose da OMS, oito fármacos anti-tuberculose (quer novos fármacos, quer fármacos reaproveitados) encontram-se actualmente em fases avançadas de desenvolvimento e, pela primeira vez em seis anos, um fármaco anti-tuberculose (TBA-354) encontra-se na Fase I de ensaio clínico.

Quanto ao tratamento adjuvante com corticosteróides, não existe evidência científica que suporte ou refute a sua utilização no doente co-infectado por VIH. Serão necessários mais estudos para estudar o real mecanismo protector dos corticosteróides nesta doença, o esquema terapêutico mais eficaz e seguro e o real benefício dos mesmos no tratamento de doentes co-infectados por VIH.

São factores de risco para mortalidade nos doentes co-infectados por VIH: grau de severidade à apresentação; infecção por estirpe multirresistente; contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50 células/ μ l e atraso diagnóstico e terapêutico. O grau de severidade à apresentação correlaciona-se também com a probabilidade de o doente desenvolver sequelas neurológicas irreversíveis, revestindo-se a abordagem desta doença de um carácter emergente. Desta feita, a forma ideal de melhorar o prognóstico destes doentes passa por diagnosticar e iniciar a terapêutica o mais rapidamente possível. Os novos métodos promissores baseiam-se na melhoria da sensibilidade da observação ao microscópio de esfregaços, desenvolvimento de plataformas automáticas de amplificação de ácidos nucleicos e uso de novos biomarcadores para o diagnóstico de meningite tuberculosa. De salientar novamente que alguns dos métodos diagnósticos são geralmente aprovados para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, pelo que é importante validar os mesmos para esta manifestação de tuberculose.

Outra das questões prioritárias na abordagem destes doentes prende-se com o momento de instituição de TARV; isto porque não só a meningite tuberculosa pode ser um dos primeiros sinais de infecção concomitante por VIH, ocorrendo em doentes sem TARV prévia, como também a sua ocorrência torna automaticamente o doente candidato a receber TARV. Uma vez que a administração concomitante de terapêutica anti-tuberculose e de TARV se associa a grande risco de interacção medicamentosa, de efeitos secundários sobreponíveis e de ocorrer SIRI, a estratégia consensual passa por

iniciar prontamente o tratamento anti-tuberculose, diferindo a instituição de TARV. A estratégia fortemente recomendada pela OMS, que passa por iniciar TARV o mais precocemente possível, num período máximo de oito semanas após instituição da terapêutica anti-tuberculose, é suportada por baixo grau de evidência, tendo o maior ensaio clínico até à data, que avaliou o momento óptimo de introdução de TARV em doentes recentemente diagnosticados com tuberculose, demonstrado que a instituição de TARV pode ser adiada com segurança até à conclusão do tratamento anti-tuberculose em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 220 células/ μ l, sugerindo a necessidade de uma revisão das linhas orientadoras apresentadas pela OMS.

O prognóstico reservado da meningite tuberculosa é universal, não havendo diferença estatisticamente assinalável na mortalidade intra-hospitalar entre as populações imunodeprimida e imunocompetente; a diferença faz-se, contudo, notar na taxa de mortalidade registada aos 6 e 9 meses, com maior ascendente na população co-infectada por VIH. O facto de esta diferença não se verificar quando comparadas as taxas de morbilidade severa sugere que a mortalidade associada à co-infecção por VIH não é directamente causada pela mesma, implicando outras infecções oportunistas como responsáveis por esta diferença na mortalidade registada. Desta feita, abrem-se novas perspectivas de melhoria da sobrevida nos doentes em que seja possível prevenir e/ou tratar atempadamente infecções oportunistas concomitantes, justificando-se um direccionar de esforços neste sentido.

Por último, a melhor forma de diminuir a mortalidade associada a esta patologia passa pela prevenção da mesma. A OMS tem envidado esforços no sentido de, não só controlar, como também acabar com as epidemias de VIH e de tuberculose, em comunhão de esforços com os vários países. No caso concreto da prevenção de meningite tuberculosa nos doentes co-infectados por VIH, a estratégia passa

essencialmente por quimioprofilaxia em doentes que justifiquem a realização de teste IGRA e que apresentem um resultado positivo, aliada aos habituais cuidados preconizados aquando da exposição a doentes com tuberculose infecciosa activa.

O conhecimento da patogénese da meningite tuberculosa, apesar dos avanços registados nos últimos anos, permanece insuficiente. Uma melhor compreensão do mecanismo causal permitiria revolucionar a abordagem desta patologia, possibilitando uma prevenção e/ou tratamento direccionado mais eficazes. Os objectivos propostos pela OMS parecem inalcançáveis neste momento, requerendo-se novas armas diagnósticas, fármacos e vacinas, aliados a uma congregação de esforços mundiais de forma a acabar com as consequências nefastas desta patologia, quer a nível individual, quer a nível social.

13. Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha, pela disponibilidade, atenção e preocupação sempre presentes para levar este trabalho a bom porto, e pela sua constante simpatia e cordialidade.

Agradeço aos meus pais, Suzete e Laurindo, e à minha irmã, Beatriz, por serem ontem, hoje e amanhã os meus grandes apoiantes e incentivadores. Que os meus sucessos sejam também vistos como os seus sucessos.

Agradeço ao meu padrinho, José António Madeira Dias, por todo o apoio ao longo destes 6 anos de curso e por ter feito com que eu sempre me sentisse em Casa em Coimbra.

Um agradecimento geral à restante família, pelo amor, apoio e confiança com que me vêm brindando ao longo destes 23 anos.

Agradeço aos meus amigos, aos de sempre e aos mais recentes, aos do dia-a-dia e aos que, estando longe fisicamente, estão sempre por perto. Sem vocês, todos os obstáculos teriam sido muito mais difíceis de transpor.

Agradeço à minha namorada, Rita Ferreira de Almeida, pelo carinho, afecto e estabilidade que confere à minha vida, e por nunca me ter deixado esmorecer quando o alento não era o maior.

A todos reitero o meu profundo agradecimento.

14. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. *2015 Global Tuberculosis Report*. WHO: Geneva (2015).
2. World Health Organization. *Portugal Profile - Global Tuberculosis Report*. WHO: Geneva (2014).
3. El Sahly, H. M., Teeter, L. D., Pan, X., Musser, J. M., & Graviss, E. A. Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *J Infect.* **55**, 502–509 (2007).
4. Kilpatrick, M. E., Girgis, N. I., Yassin, M. W., & Ella, A. A. A. B. U. E. L. Tuberculous meningitis: clinical and laboratory review of 100 patients. *J Hyg* **96**, 231–238 (1986).
5. Farer, L.S., Lowell A.M., Meador M.P. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* **109**, 205–217 (1979).
6. Thwaites, G., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Drobniewski, F., Mcadam, K., Farrar, J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68**, 289–299 (2000).
7. Rock, R. B., Olin, M., Baker, C. A., Molitor, T. W., Peterson, P. K. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin. Microbiol. Rev* **21**, 243-261 (2008).
8. Bidstrup, C., Andersen, P.H., Skinhøj, P., Andersen, A.B. Tuberculous meningitis in a country with a low incidence of tuberculosis: still a serious disease and a diagnostic challenge. *Scand J Infect Dis* **34**, 811-814 (2002).
9. Selwyn, P.A., Haitel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S.H., Klein, R. S. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* **320**, 345–350 (1989).

10. Peto, H.M., Pratt, R.H., Harrington, T.A., LoBue, P.A., Armstrong, L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis* **49**, 1350-1357 (2009).
11. Kruijshaar, M.E., Abubakar, I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006. *Thorax* **64**, 1090–1095 (2009).
12. Bergemann, A., Karstaedt, A.S. The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *QJM* **89**, 499-504 (1996).
13. Raviglione, M. C. *Tuberculosis*. In: Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J., et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill; 2015.
14. da Cruz, S. P. Meningite Tuberculosa - a propósito de um Caso Clínico. Covilhã: Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde (Tese de Mestrado em Medicina); 2002.
15. Brancusi, F., Farrar, J., Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol.* **7**, 1101-1116 (2012).
16. Faksri, K., Drobniowski, F., Nikolayevskyy, V., Brown, T., Prammananan, T., Prayoonwiwat, N. et al. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis Beijing family based on IS6110, SNP LSP and VNTR profiles from Thailand. *Infect Genet Evol.* **11**, 1142-1149 (2011).
17. Caws, M., Duy, P. M., Tho, D. Q., Lan, N. T., Hoa, D. V., Farrar, J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from a hospital in Vietnam. *J Clin Microbiol.* **44**, 2333-2337 (2006).
18. Tho, D. Q., Török, M. E., Yen, N. T., Bang, N. D., Lan, N. T., Kiet, V.S. et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage

on outcome in HIV-associated tuberculosis meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* **56**, 3074-3079 (2012).

19. Vinnard, C., MacGregor, R. R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports* **6**, 139–145 (2009).

20. Rich A.R., McCordock, H.A. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp* **52**, 5–37 (1933).

21. Török, M. E. Tuberculosis meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull* **113**, 117-131 (2015).

22. Rana F.S., Hawken M.P., Mwachari C., Bhatt S.M., Abdullah F., Ng'ang'a L.W. et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **24**, 23–29 (2000).

23. Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F., Vicente, T., Adrados, M., Ortega, A. et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* **326**, 668–672 (1992).

24. DeCock K.M., Soro B., Coulibaly I.M., Lucas S.B. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA.* **268**,1581–1587 (1992).

25. Katrak S.M., Shembalkar P.K., Bijwe S.R., Bhandarkar L. D. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* **181**, 118–126 (2000).

26. Corral, I., Quereda, C. *The neurological spectrum of HIV infection.* In: García-Moncó, J. C. CNS infections: a clinical approach. London: Springer; 2014).

27. Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., Innes, J. et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* **59**, 167-87 (2009).

28. Thwaites, G., Bang, N. D., Dung, N. H., Quy, H. T., Oanh, D. T. T., Thoa, N. T. C. et al. The Influence of HIV Infection on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome in Adults with Tuberculous Meningitis. *J Infect Dis.* **192**, 2134-2141 (2005).
29. Ozates, M., Kemaloglu, S., Gürkan, F., Ozkan, U., Hoşoglu, S., Simşek, M. M. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol.* **41**, 13-17 (2000).
30. Thwaites, G., Macmullen-Price, J., Tran, T. H., Pham, P. M., Nguyen, T. D., Simmons, C. P., et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: and observational study. *Lancet Neurol.* **6**, 230-236 (2007).
31. van der Weert, E. M., Hartgers, N. M., Schaaf, H. S., Eley, B. S., Pitcher, R. D., Wieselthaler, N. A., et al. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* **25**, 65-69 (2006).
32. World Health Organization. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders.* WHO: Geneva (2012).
33. Chen, P., Shi, M., Feng, G. D., Liu, J. Y., Wang, B. J., Shi, X. D., et al. A highly efficient Ziehl-Neelsen stain: identifying de novo intracellular Mycobacterium tuberculosis and improving detection of extracellular M. tuberculosis in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* **50**, 1166-1170 (2012).
34. Philip, N., William, T., John, D. V. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* **37**, 1-9 (2015).

35. Huang W. L., Hsu, Z. J., Chang, T. C., Jou, R. Rapid and accurate detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* using an oligonucleotide array. *CMI* **20**, 542-549 (2014).
36. Minion, J., Leung, E., Menzies, D., Pai, M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* **10**, 688-698 (2010).
37. Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J. W., Bothamley, G., Caminero, J. A., Carvalho, A. C., et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* **44**, 23-63 (2014).
38. Kusum, S., Aman, S., Pallab, R., Kumar, S. S., Manish, M., Sudesh, P., et al. Multiplex PCR for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol* **258**, 1781-1787 (2011).
39. Takahashi, T., Tamura, M., Takasu, T. The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. *Tuberc Res Treat.* **2012**, Article ID 831292, 17 pages (2012).
40. Steingart, K. R., Sohn, H., Schiller, I., Kloda, L. A., Boehme, C. C., Pai, M., et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2013).
41. Denking, C. M., Schumacher, S. G., Boehme, C. C., Dendukuri, N., Pai, M., Steingart K. R. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* **44**, 435-436 (2014).
42. Erdem, H., Ozturk-Engin, D., Elaldi, N., Gulsun, S., Segonz, G., Crisan, A. et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. *CMI* **20**, 600-608 (2014).

43. Casado, J. L., Quereda, C., Oliva, J., Navas, E., Moreno, A., Pintado, V., et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis.* **25**, 673-676 (1997).
44. Marais, S., Pepper, D. J., Marais, B. J., Török, M. E. HIV-associated tuberculous meningitis e diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis (Edinb)* **90**, 367-374 (2010).
45. Pozniak, A. L., Coyne, K. M., Miller, R. F., Lipman, M. C. I., Freedman, A. R., Ormerod, L. P. et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Medicine* **12**, 517-524 (2011).
46. Chan, E. D., Laurel, V., Strand, M. J., Chan, J. F., Huynh, M. L., Goble, M., et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **169**, 1103-1109 (2004).
47. Török, M. E., Nguyen, D. B., Tran, T. H., Nguyen, T. B., Thwaites, G. E., Hoang, T. Q., et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PLoS One* **6**, e27821 (2011).
48. Mfinanga, S. G., Kirenga, B. J., Chanda, D. M., Mutayoba, B., Mthiyane, T., Yimer, G., et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* **14**, 563-571 (2014).
49. El-Sadr, W. M., Tsiouris, S. J. HIV-associated tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Semin Respir Crit Care Med.* **29**, 525-531 (2008).
50. Gurumurthy, P., Ramachandran, G., Kumar, A. K. H., Rajasekaran, S., Padmapriyadarsini, C., Swaminathan, S., et al. Decreased Bioavailability of Rifampin

and Other Antituberculosis Drugs in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* **48**, 4473-4475 (2004).

51. Brossier, F., Veziris, N., Truffot-Pernot, C., Jarlier, V., Sougakoff, W. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of *Mycobacterium tuberculosis* with low- and high-level resistance. *J clin Microbiol.* **44**, 3659-3664 (2006).

52. Marx, G. E., Chan, E. D. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberc Res Treat.* **2011**, Article ID 798764, 9 pages (2011).

53. Ginsberg, A. M. Drugs in development for tuberculosis. *Drugs.* **70**, 2201-2214 (2010).

54. D'Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., Pontali, E., Spanevello, A., Migliori, G. B. New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update. *ERJ Open Research* **1** (2015).

55. Gupta, R., Geiter, L. J., Wells, C. D. Delamanid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* **373**, 291-292 (2015).

56. Cox, E., Laessig, K. FDA Approval of Bedaquiline - The Benefit-Risk Balance for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* **371**, 689-691 (2014).

57. Prasad, K., Singh, M. B. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2008).

58. Sterling, T. R., Pham, P. A., Chaisson, R. E. HIV infection-related tuberculosis: -clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis.* **50**, 223-230 (2010).

59. Breen, R. A. M., Miller, R. F. Gorsuch, T., Smith, C. J., Schwenk, A., Holmes, W., et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* **61**, 791-79 (2006).

60. Mustak, H., Rogers, G., Cook, C. Ethambutol induced toxic optic neuropathy in HIV positive patients. *Int J Ophthalmol.* **6**, 542-545 (2013).
61. Meintjes, G., Lawns, S. D., Scano, F., Maartens, G., French, M. A., Worodria, W., et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* **8**, 516-523 (2008).
62. Figaji, A. A., Fieggen, A. G. The neurosurgical and acute care management of tuberculous meningitis: evidence and current practice. *Tuberculosis (Edinb)* **90**, 393-400 (2010).
63. Husain, M., Jha, D. K., Rastogi, M., Husain, N., Gupta, R. K. Role of neuroendoscopy in the management of patients with tuberculous meningitis hydrocephalus. *Neurosurg Rev.* **28**, 278-283 (2005).
64. Sterns, R. H., Silver, S. M. Cerebral Salt Wasting Versus SIADH: What Difference? *J Am Soc Nephrol.* **19**, 194-196 (2008).
65. Vidal, J. E., Hernández, A. V., Oliveira, A. C., de Souza, A. L., Madalosso, G., Silva, P. R., et al. Cerebral tuberculomas in AIDS patients: a forgotten diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr.* **62**, 793-796 (2004).
66. Direcção-Geral de Saúde. *Programa Nacional de Vacinação 2012*. DGS: Lisboa (2012).
67. Barreto, M. L., Pereira, S. M., Ferreira, A. A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr. (Rio J)* **82**, 45-54 (2006).
68. Kumar, R., Dwivedi A., P. Kumar, P., Kohli, N. Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 1550–1554 (2005).

ⁱ Texto redigido ao abrigo do antigo Acordo Ortográfico.