

## MENINGITE TUBERCULOSA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

### TUBERCULOUS MENINGITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Aline Daniele de Almeida Abreu<sup>1</sup>

Karoline Gandra Pereira<sup>2</sup>

Letícia Silva Brandão dos Santos<sup>3</sup>

Maria Clara Argolo Lima<sup>4</sup>

Rafael Souza Sete<sup>5</sup>

**RESUMO:** A meningite tuberculosa (TBM) é a forma mais grave de tuberculose (TB), causando alta mortalidade ou incapacidade. O manejo clínico da doença é desafiador devido às limitações das abordagens diagnósticas existentes. O conhecimento sobre a imunologia e patogênese da doença é atualmente limitado, mais pesquisas são urgentemente necessárias para melhorar a compreensão da imunopatogênese da doença e guiar em direção à identificação de alvos que podem ser úteis para vacinas ou terapêuticas direcionadas ao hospedeiro. Nesta revisão, foi resumido o conhecimento atual sobre a imunologia e patogênese da TBM, além de abordagens existentes e novas, especialmente baseadas em biomarcadores, que podem ser úteis no manejo da TBM. Foram identificadas lacunas de pesquisa e fornecidas orientações para pesquisas que podem levar ao desenvolvimento de novas ferramentas para o controle da doença em um futuro próximo.

**Palavras-chave:** Biomarcadores. Infecções do sistema nervoso central. Meningite. Tuberculose. Meningite tuberculosa.

2800

**ABSTRACT:** Tuberculous meningitis (TBM) is the most serious form of tuberculosis (TB), causing high mortality or disability. Clinical management of the disease is challenging due to the limitations of existing diagnostic approaches. Knowledge about the immunology and pathogenesis of the disease is currently limited, further research is urgently needed to improve understanding of the immunopathogenesis of the disease and guide towards the identification of targets that may be useful for vaccines or host-directed therapeutics. In this review, current knowledge on the immunology and pathogenesis of TBM was summarized, as well as existing and new approaches, especially biomarker-based, that may be useful in the management of TBM. Research gaps were identified, and guidance provided for research that could lead to the development of new tools for disease control in the near future.

**Keywords:** Biomarkers. Central nervous system infections. Meningitis. Tuberculosis. Tuberculous meningitis.

<sup>1</sup> Graduanda em medicina pelo centro universitário de Belo Horizonte. Centro universitário de Belo Horizonte.

<sup>2</sup> Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>3</sup> Graduanda em medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) campus Governador Valadares.

<sup>4</sup> Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>5</sup> Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

## I INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é considerada a principal causa de morte por um único agente infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis*, e matou quase 1,5 milhões de pessoas em 2018. A TB manifesta-se principalmente como uma doença pulmonar, mas também afeta outros locais do corpo, causando TB extrapulmonar (EPTB). Cerca de 5% de todos os casos de EPTB são meningite tuberculosa (TBM), que resulta da disseminação do *M. tuberculosis* para as meninges e líquido cefalorraquidiano (LCR). A TBM é a forma mais devastadora de TB e continua a causar alta morbidade e mortalidade, com uma estimativa de 50% dos pacientes morrendo ou sofrendo sequelas e complicações neurológicas. A TBM é mais comum em crianças pequenas, entre 2 a 4 anos e indivíduos infectados pelo HIV. (Cresswell et al, 2021)

Além da TBM, a meningite infecciosa também é comumente causada por vírus, bactérias e fungos, que muitas vezes são difíceis de diferenciar da meningite causada pela TB. Tanto em crianças quanto em adultos, a meningite viral é mais comum, seguida pela meningite bacteriana e fúngica. O *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum de meningite bacteriana em todo o mundo, tanto em adultos quanto em crianças, seguido pela *Neisseria meningitidis*. O diagnóstico de TBM é desafiador e frequentemente tardio, com resultados deletérios para os pacientes. (Donovan et al, 2020)

Os métodos atualmente usados para diagnosticar TBM em crianças não são confiáveis. Os sintomas e sinais da doença não são específicos e os testes usados para o diagnóstico da doença são altamente invasivos e demorados. Testes diagnósticos gerais, incluindo contagem de leucócitos no LCR (WBC) com medidas diferenciais, de proteína total e de nível de glicose, são realizados para o diagnóstico de meningite. Os achados típicos do LCR na TBM incluem aumento da proteína total, diminuição da razão LCR-glicose sérica e aumento do WBC total com pleocitose linfocítica. (Cresswell et al, 2021) (Donovan et al, 2020)

A meningite bacteriana é caracterizada por proteína total elevada de leve a acentuada, razão LCR-glicose sérica diminuída de leve a acentuada e aumento do WBC total com predominância de neutrófilos. Na meningite viral, há níveis normais a elevados de proteína total, geralmente razão LCR-glicose sérica normal e WBC total mínimo, com predominância de linfócitos; enquanto a meningite fúngica é caracterizada por proteína total elevada, baixa relação LCR-glicose sérica e leucócitos totais mínimos com predominância de linfócitos. (Shi et al, 2023)

O manejo clínico da TBM é desafiador devido a uma compreensão incompleta da imunopatogênese subjacente à doença. Mais investigações são necessárias para atualizar e refrescar o corpo de conhecimento para o manejo da doença, incluindo o desenvolvimento de medicamentos eficazes para TB, terapias direcionadas ao hospedeiro, vacinas e diagnósticos. Na revisão atual, foram resumidas as evidências publicadas na literatura sobre diferentes abordagens diagnósticas para TBM em crianças, a patogênese e imunologia da TBM e os avanços recentes na busca por novas abordagens, principalmente biomarcadores, no diagnóstico da doença. (Donovan et al, 2020) (Shi et al, 2023)

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva concisa e atualizada acerca da Doença de Alzheimer, discutir os medicamentos atualmente disponíveis e as teorias futuras para o desenvolvimento de novas terapias para a DA, como terapêuticas modificadoras da doença (DMT), acompanhantes e compostos naturais.

## 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Biomarkers, Central nervous system infections, Meningitis, Tuberculosis, Tuberculous meningitis.. Foram encontrados 30 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 8 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

## 4 IMUNOPATOGÊNESE

O desenvolvimento da TBM começa com infecção respiratória, seguida de disseminação hematogênica para o sistema nervoso central (SNC). Dentro dos pulmões, uma infecção localizada é iniciada após a inalação de gotículas de aerossol contendo bacilos *M. tuberculosis*, e os macrófagos alveolares, neutrófilos e células dendríticas (DCs) são ativados e liberam numerosas citocinas, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos. As DCs infectadas migram para o linfonodo de drenagem local sob a influência de citocinas e quimiocinas para estimular a diferenciação das células T auxiliares 1. As células T auxiliares

ri liberam citocinas (interferon gama [IFN- $\gamma$ ] e fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) no local da infecção e ativam macrófagos e DCs para produzir citocinas e peptídeos antimicrobianos para contenção da infecção. Por fim, um granuloma é formado, contendo os bacilos em um estado latente. (Cresswell et al, 2021) (Manyelo et al, 2021)

A disseminação hematogênica para outros sistemas orgânicos, incluindo o SNC, pode ocorrer após um dos dois processos a seguir: (i), uma bacteremia curta pode ocorrer quando o *M. tuberculosis* é filtrado para os linfonodos de drenagem locais durante a infecção primária por TB, antes da formação do granuloma; ou (ii) o estágio de infecção latente pode progredir para doença ativa de TB devido a um lapso ou diminuição na resposta imune, especialmente em idosos, imunocomprometidos ou indivíduos muito jovens, levando assim à destruição do tecido pulmonar. (Cresswell et al, 2021)

Os bacilos do *M. tuberculosis* contornam o epitélio alveolar por meio de fagócitos infectados ou como bactérias livres, e esta última foi associada a duas proteínas bacterianas, a saber, o alvo antigênico secretor precoce 6 (ESAT-6) e a proteína do filtrado de cultura 10 kDA (CFP-10), juntamente com a adesina hemaglutinina de ligação à heparina (HBHA). Os bacilos da TB podem migrar através da barreira hematoencefálica (BHE) e da barreira hematoencefálica (BHE-LCR) através dos seguintes mecanismos sugeridos: (i) “cavalo de Tróia”, no qual o *M. tuberculosis* contorna as barreiras através de macrófagos e neutrófilos infectados (19); ou (ii) invasão bacilar do endotélio cerebral, mediada por *M. tuberculosis* pknD (Rv0931c). (Manyelo et al, 2021)

No cérebro, os bacilos da TB iniciam o desenvolvimento de lesões tuberculosas (conhecidas como focos de Rich) nas meninges ou na superfície subpial ou subependimária. Rich e McCordock demonstraram por meio de experimentos post-mortem que a ruptura dessas lesões libera *M. tuberculosis* no espaço subaracnóideo ou no sistema ventricular, causando infecção granulomatosa e subsequente inflamação das meninges. Recentemente, o papel da disseminação miliar, além do mecanismo patogênico geralmente aceito do foco de Rich, foi revisado, com base em dados clínicos, post-mortem e epidemiológicos mais recentes. (Manyelo et al, 2021)

O início da TBM leva menos de 12 meses a partir do momento da infecção primária em 75% das crianças. Os resultados deletérios na TBM são devidos às respostas inflamatórias do hospedeiro, que resultam na formação de um exsudato espesso na base do

cérebro. O denso exsudato basal bloqueia as cisternas subaracnóideas basais pela formação de aderências, obstruindo o fluxo do LCR e resultando em hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana. A extensão adicional do exsudato resulta em (i) vasculite obliterativa de pequenos vasos sanguíneos proliferantes, levando ao desenvolvimento de alterações cerebrais isquêmicas focais e difusas, enquanto o bloqueio de artérias maiores resulta em infarto; e (ii) perineurite, resultando em paralisias dos nervos cranianos; e em casos graves, (iii) envolvimento parenquimatoso direto. (Cresswell et al, 2021) (Manyelo et al, 2021)

## 5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A TBM geralmente se apresenta como uma doença subaguda com muitos dias ou semanas, uma média de 5 a 30 dias de sintomas inespecíficos, incluindo febre baixa, mal-estar, dor de cabeça, tontura, vômito, alterações de personalidade e sintomas relacionados à TB pulmonar (como tosse). Pacientes com doença avançada podem apresentar dor de cabeça mais intensa, estado mental alterado, acidente vascular cerebral, hidrocefalia e neuropatias cranianas. (Donovan et al, 2020)

Em crianças, os sinais clínicos podem incluir apatia inicial ou irritabilidade que progride para meningismo, sinais de pressão intracraniana elevada (como paralisia do nervo abducente) e sinais neurológicos focais. Em adultos, os sinais clínicos podem incluir rigidez do pescoço, paralisias dos nervos cranianos (nervos cranianos III, IV, VI e VIII), confusão e coma. Déficits motores clínicos (monoplegia, hemiplegia ou paraplegia) ocorrem em cerca de 10% a 20% dos casos. A morte é invariavelmente inevitável se a TBM não for tratada. (Shi et al, 2023).

## 6 ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS

Devido ao desempenho inadequado dos testes microbiológicos, houve tentativas de estabelecer critérios de diagnóstico clínico para o diagnóstico de TBM com base em uma combinação de todas as evidências do histórico médico, avaliação clínica e outras investigações relevantes, incluindo investigações do LCR e neuroimagem. Apesar dos inúmeros esforços para criar regras de predição clínica para diferenciar a TBM de outras meningites com base nesses testes, ainda faltam critérios de diagnóstico padronizados. Thwaites et al. propuseram um sistema de pontuação para o diagnóstico de TBM em adultos

com base em achados clínicos e laboratoriais básicos. (Cresswell et al, 2021) (Poplin et al, 2020)

A microscopia de esfregaço é o teste de diagnóstico rápido e barato mais amplamente utilizado para TB; no entanto, a coloração de esfregaços de LCR para bacilos álcool-ácido resistentes tem baixa sensibilidade, cerca de 10% a 15%. A microscopia de esfregaço não é, portanto, confiável para o diagnóstico de TBM. A cultura micobacteriana, o padrão ouro para o diagnóstico de TB, é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para uso em adultos e crianças, incluindo para TBM. Embora a cultura tenha uma sensibilidade maior para o diagnóstico de TBM do que a de outros testes de TB, seu tempo de resposta (até 8 semanas com meios sólidos como Lowenstein-Jensen é uma limitação. (Cresswell et al, 2021) (Poplin et al, 2020)

Para superar as limitações das abordagens convencionais de diagnóstico laboratorial, surgiram testes comerciais de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs). Esses testes têm a vantagem da rapidez ao mesmo tempo em que detectam resistência aos medicamentos. Em uma revisão sistêmica recente e meta-análise de 18 estudos, os NAATs demonstraram fornecer melhor desempenho com sensibilidade e especificidade combinadas de 96% e 92%, respectivamente. No entanto, a precisão diagnóstica dos NAATs é diferente dependendo do tipo de espécime, com espécimes respiratórios associados a melhor precisão. Esses testes, portanto, não são confiáveis para descartar TB de espécimes não respiratórios devido à menor sensibilidade. (Poplin et al, 2020)

O teste Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), sem dúvida o divisor de águas, foi desenvolvido para o diagnóstico rápido de TB. É um sistema automatizado de cartucho fechado que permite a detecção rápida de resistência a *M. tuberculosis* e rifampicina (RIF) simultaneamente. A OMS recomenda o teste GeneXpert para o diagnóstico de EPTB, incluindo TBM com espécime de LCR em adultos e crianças. A sensibilidade do teste GeneXpert para TBM varia de aproximadamente 50% a 60%, com vários desempenhos relatados. Um estudo de Uganda relatou que a sensibilidade melhorou de 28% a 72% quando volumes maiores de LCR concentrado foram usados, em comparação com 2 ml de LCR não centrifugado. Em outro estudo, o teste GeneXpert mostrou uma sensibilidade geral de 59,3% em comparação com o diagnóstico clínico em suspeitos de TBM adultos, com outra meta-análise (1 estudo retrospectivo e 4 estudos prospectivos) relatando

valores de sensibilidade e especificidade combinados de 70% e 97%, respectivamente. (Poplin et al, 2020)

Técnicas de imagem cerebral, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), fazem parte da avaliação diagnóstica clínica da TBM. A TC com contraste revela exsudatos meníngeos basais específicos para TBM e prevê resultados ruins. No entanto, sinais ou características neurológicas revelados pela TC não têm especificidade diagnóstica para TBM, principalmente porque características semelhantes são vistas em outras doenças infecciosas e não infecciosas. Foi descoberto que a RM tem habilidades diagnósticas superiores em comparação com a TC. Isso inclui melhor detecção de realce meníngeo basal e infartos (especialmente no tronco encefálico) e infecção precoce. (Cresswell et al, 2021) (Poplin et al, 2020)

A principal limitação comum a essas técnicas de imagem cerebral é que as tomografias computadorizadas são normais em cerca de 30% dos indivíduos em um estágio inicial da TBM, enquanto as ressonâncias magnéticas são normais em cerca de 15%. Além disso, as avaliações de TC e RM são geralmente realizadas por especialistas médicos em um ambiente de cuidados terciários e geralmente não estão disponíveis em ambientes de cuidados primários ou em ambientes com recursos limitados (RM mais do que TC). (Poplin et al, 2020).

## 8 TERAPIAS ATUAIS

Corticoides adjuvantes reduzem a mortalidade por TBM, pelo menos no curto prazo. O mecanismo pelo qual os corticoides conferem benefício clínico não está claro, embora a redução na inflamação intracerebral pareça mais provável. Os glicocorticoides se ligam e ativam o receptor de glicocorticoide de macrófagos e outras células, interferindo na transcrição e expressão do mediador inflamatório. Efeitos genômicos indiretos adicionais da inibição de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como a proteína ativadora-1, e mecanismos não genômicos mediam ainda mais os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides. (Davis et al, 2021)

Diretrizes internacionais recomendam corticoides adjuvantes para o tratamento de TBM. O uso de corticoides em TBM é comum, a dexametasona é comumente usada, pois é acessível e amplamente disponível, embora a preparação, dose e via de administração ideais de corticoides sejam desconhecidas. Problemas com terapia intravenosa prolongada,

acesso à terapia intravenosa e carga de comprimidos para terapia oral, todos requerem consideração ao projetar ensaios clínicos de novos regimes de corticoides. Não se sabe se os efeitos terapêuticos benéficos se estendem a indivíduos coinfectados pelo HIV. (Walusinkki, 2021)

Corticosteroides são frequentemente usados para tratar neurocomplicações comuns da TBM; reações paradoxais e a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS). Reações neuroinflamatórias paradoxais, que ocorrem apesar da quimioterapia anti-TB apropriada, podem refletir a resposta do hospedeiro a bactérias mortas e moribundas. A TBM-IRIS é uma complicação comum e frequentemente grave do início da terapia antirretroviral (TARV) na TBM e está associada a altas contagens de neutrófilos no LCR e uma cultura positiva para *M. tuberculosis* na apresentação. (Walusinkki, 2021).

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O diagnóstico de TBM continua desafiador, principalmente devido às dificuldades na detecção direta de bacilos *M. tuberculosis* no LCR e outras amostras de pacientes com suspeita da doença. O Xpert MTB/RIF Ultra, introduzido recentemente, mostrou-se promissor na detecção de TB paucibacilar, incluindo o diagnóstico de mais casos de TBM do que a versão anterior. No entanto, ele ainda pode falhar em descartar TBM devido ao valor preditivo negativo inadequado. Além disso, sua implementação em cenários com recursos limitados será prejudicada pelos mesmos problemas que impediram o lançamento bem-sucedido do teste GeneXpert MTB/RIF em tais cenários. (Davis et al, 2021)

Nenhuma das ferramentas de diagnóstico disponíveis atualmente é adequada como um método independente para o diagnóstico definitivo de TBM. Portanto, microscopia do LCR, cultura micobacteriana e testes moleculares, como GeneXpert, Xpert Ultra e outros NAATs, devem ser realizados para o diagnóstico de TBM, em cenários onde isso seja possível. O campo da TB tem visto recentemente muita atividade na descoberta, validação e desenvolvimento de novos testes baseados em biomarcadores, mas a maior parte dessa atividade é para o tratamento da TB pulmonar, especialmente em adultos. (Davis et al, 2021)

Os poucos projetos baseados em biomarcadores hospedeiros que se concentraram na TBM mostraram que as metas descritas nos perfis de produtos-alvo (TPPs) da OMS para um teste de biomarcador sem escarro para o diagnóstico de TB extrapulmonar (sensibilidade de pelo menos 80% em amostras de LCR para TB confirmada



microbiologicamente e especificidade de 98%, ou tão específico quanto o Xpert MTB/RIF) podem ser alcançáveis ou acessíveis, dadas as recentes descobertas promissoras. No entanto, muito trabalho ainda é necessário no refinamento e validação dos biomarcadores propostos. Além disso, essas abordagens baseadas em biomarcadores só terão maior impacto se forem desenvolvidas em testes de diagnóstico fáceis de usar, especialmente ferramentas que podem ser implementadas no ponto de atendimento, em ambientes com recursos limitados. (Walusinkki, 2021)

## REFERÊNCIAS

- Cresswell, Fiona V et al. “Recent Developments in Tuberculous Meningitis Pathogenesis and Diagnostics.” Wellcome open research vol. 4 164. 28 Jan. 2021, doi:10.12688/wellcomeopenres.15506.3
- Davis, Angharad G et al. “Host Directed Therapies for Tuberculous Meningitis.” Wellcome open research vol. 5 292. 1 Jul. 2021, doi:10.12688/wellcomeopenres.16474.2
- Donovan, Joseph et al. “Tuberculous meningitis: where to from here?.” Current opinion in infectious diseases vol. 33,3 (2020): 259-266. doi:10.1097/QCO.0000000000000648
- Manyelo, Charles M et al. “Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches.” Journal of clinical microbiology vol. 59,3 e01771-20. 18 Feb. 2021, doi:10.1128/JCM.01771-20
- Poplin, Victoria et al. “Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults.” Biomarkers in medicine vol. 14,6 (2020): 459-479. doi:10.2217/bmm-2019-0333
- Shi, Yi et al. “The diagnosis of tuberculous meningitis: advancements in new technologies and machine learning algorithms.” Frontiers in microbiology vol. 14 1290746. 24 Oct. 2023, doi:10.3389/fmicb.2023.1290746
- Walusinski, Olivier. “History of the Concept of Tuberculous Meningitis.” European neurology vol. 84,1 (2021): 61-70. doi:10.1159/000512468.