

# Métodos Diagnósticos para Meningite Tuberculosa: uma Revisão Sistemática

## *Diagnostic Methods for Tuberculous Meningitis: Systematic Review*

Tamires Calaes Oliveira<sup>1</sup>, Patrícia Guedes Garcia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema (FCMS/JF).

<sup>2</sup> Doutora, Professora da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.

\*Tamires Calaes Oliveira. E-mail: tamirescalaes@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** Meningite tuberculosa (TBM) está associada com elevada taxa de mortalidade e morbidade. O diagnóstico de TBM continua um desafio clínico e tardio, especialmente quando os recursos são limitados. Assim, novos testes que podem ser usados no ponto de atendimento são de extrema importância, principalmente para TBM resistente a medicamentos, que apresenta um resultado sombrio.

**Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi verificar, por meio de uma revisão sistematizada, métodos diagnósticos para meningite tuberculosa, demonstrando além do padrão ouro o que deve ser observado nos exames e na clínica do paciente. **Método:** Foram analisados estudos publicados entre 2014 e 2019, tendo como referência a base de dados Medline via Pubmed, sendo utilizado na construção da frase de pesquisa o MeSH. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos originais realizados em humanos, na língua inglesa. Como critério de exclusão: intervenções pouco claras, mal descritas ou inadequadas e na forma de resumos. Utilizou-se as seguintes variáveis para a seleção dos estudos: Sintomas dos pacientes e análise dos exames clínicos. **Resultado:** Fizeram parte desta revisão 5 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e eram pertinentes ao tema. **Conclusão:** Esta revisão destaca os principais sinais e sintomas iniciais para o diagnóstico de TBM, com grande ênfase no estágio neurológico, juntamente com o diagnóstico rápido e claro. Além do padrão ouro já estabelecido do isolamento do *Mycobacterium Tuberculosis* é necessário à utilização de indicadores como a dosagem do lactato, glicemia e proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR), juntamente com novas técnicas.

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose Meningea, Diagnóstico

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculous meningitis (TBM) is associated with a high mortality and morbidity rate. The diagnosis of TBM remains a late clinical challenge, especially when resources are limited. Thus, new tests that can be used at the point of care are of utmost importance, especially for drug-resistant TBM, which has a dismal result. **Objective:** The objective of this systematic review was to verify, through a systematic review, diagnostic methods for tuberculous meningitis, demonstrating beyond the gold standard which should be observed in the exams and in the patient's clinic. **Method:** Studies published between 2014 and 2019 were analyzed, with reference to the Medline database via Pubmed, being used in the construction of the search phrase MeSH. The following inclusion criteria were established: original human articles in English. As exclusion criteria: unclear, poorly described or inadequate interventions and in the form of summaries. The following variables were used for study selection: Patient symptoms and analysis of clinical examinations. **Result:** This review included 5 articles that met the inclusion criteria and were relevant to the theme. **Conclusion:** This review highlights the main early signs and symptoms for the diagnosis of TBM, with a strong emphasis on neurological stage, along with rapid and clear diagnosis. In addition to the already established gold standard for *Mycobacterium Tuberculosis* isolation, it is necessary to use indicators such as lactate, glucose and cerebrospinal fluid (CSF) dosage, together with new techniques.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; Meningeal Tuberculosis; Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa comum e mortal apesar da existência de um tratamento eficaz. Ela representa hoje em escala global um grande problema de saúde Pública.<sup>1</sup>

Em 2017, aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolveram TB em todo o mundo, dos quais cerca de 1,6 milhão de mortes foram causadas por TB.<sup>2</sup> A meningite tuberculosa (TBM) é a forma mais grave de TB. Mais da metade dos pacientes tratados com TBM morrem ou sofrem graves sequelas neurológicas, em grande parte devido ao diagnóstico tardio. O TBM representa aproximadamente 1% de todos os casos de TB e aproximadamente 5% dos casos de TB extrapulmonar.<sup>3</sup> Em muitas partes do mundo, a tuberculose é a causa mais comum de meningite bacteriana.<sup>4</sup>

A incidência absoluta de TBM variam muito de acordo com o local e são influenciados pela incidência geral de tuberculose, estrutura etária e soroprevalência do HIV-1 dentro de uma população.<sup>5</sup> Para pacientes co-infectados pelo HIV, a mortalidade por TBM é de cerca de 60%<sup>6,7</sup>

Em adultos, o fator de risco melhor documentado para TBM é co-infecção pelo HIV-1. Entre indivíduos infectados pelo HIV que vivem em áreas onde a tuberculose é altamente endêmica, a proporção de casos de meningite associada ao HIV-1 atribuível ao *Mycobacterium tuberculosis* pode exceder 50%.<sup>7,8</sup>

Nos países em desenvolvimento, o diagnóstico de tuberculose pulmonar depende principalmente do isolamento de bacilos ácido-rápidos (BAAR) no exame direto do escarro. O diagnóstico de tuberculose extrapulmonar é menos fácil dependendo da dificuldade de obter material por gesto invasivo (biópsia óssea, líquido cefalorraquidiano, biópsia hepática etc.) e documentação bacteriológica às vezes difícil (inoculo menos bacteriano).<sup>9</sup>

O diagnóstico dessas formas é frequentemente difícil e tardio, especialmente quando os recursos são limitados, o que causa alta mortalidade.<sup>10</sup>

O diagnóstico e o tratamento tardios estão associados a um mau prognóstico na TBM. Assim, novos testes que podem ser usados no ponto de atendimento são de extrema importância, principalmente para TBM resistente a medicamentos, que apresenta um resultado sombrio.<sup>5</sup>

O uso de um padrão-ouro absoluto da confirmação microbiológica provavelmente levará a superestimações da sensibilidade do diagnóstico, sendo que o uso adicional de padrões-ouro compostos e análises de classes latentes, bem como árvores de decisão racionais que combinam informações de diagnóstico com dados de resultados clínicos, também devem formar parte da avaliação chegando a um diagnóstico mais rápido e preciso.<sup>5</sup>

O objetivo deste artigo foi determinar, por meio de uma revisão sistematizada, métodos diagnósticos para meningite tuberculosa,

demonstrando além do padrão ouro o que deve ser observado nos exames e na clínica do paciente.

## MÉTODOS

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente, na língua inglesa, nos últimos 5 anos, tendo como referência a base de dados Medline. Objetivando os estudos com maior relevância clínica, onde foram escolhidos artigos originais.

O presente estudo utilizou para a formulação da frase de pesquisa as seguintes palavras-chave: (“Meningeal Tuberculoses” OR “Meningeal Tuberculosis” OR “TB Meningitis” OR “TB Meningitides” OR “Tubercular Meningitis” OR “Tubercular Meningitides” OR “Meningitis, Tuberculous” OR “Tuberculous Meningitides” OR “Tuberculous Meningitis” OR “Tuberculosis Meningitis” OR “Tuberculosis Meningitides” OR “Tuberculous Hypertrophic Pachymeningitis” OR “Tuberculous Hypertrophic Pachymeningitides”) AND (Diagnoses OR “Diagnoses and Examinations” OR “Postmortem Diagnosis” OR “Postmortem Diagnoses” OR “Antemortem Diagnosis” OR “Antemortem Diagnoses”) AND (“Viral Meningitides” OR “Viral Meningitis”). Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados com base nos tipos de estudos, idioma, a doença pesquisada, junto de seu diagnóstico e data de publicação a partir dos pontos levantados em cada item exposto (Quadro 1). Para a seleção dos estudos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão apresentados no quadro 1.

## RESULTADOS

Foram identificados 4041 estudos envolvendo meningite tuberculosa e o diagnóstico relacionados a ela. Contudo, a partir da aplicação dos critérios previamente definidos, apenas 326 fizeram parte do escopo desta revisão. Destes, apenas 5 foram elegíveis para fazerem parte do escopo desta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma utilizado para a seleção dos artigos que foram analisados.

Os artigos que atenderam aos critérios apontaram mostram estudos realizados em varias regiões do mundo, demonstrando pontos pertinentes do diagnóstico da meningite tuberculosa em relação a outras meningites ou a gravidade que ela se encontra, que a partir disso pode levar a sua letalidade.

A tabela 1 apresentam os estudos demonstrando às amostras estudadas, seguido das análises realizadas em prontuários visando clínica do paciente e sua análise laboratorial.

## DISCUSSÃO

No artigo Siddiqi et al.(2018)<sup>14</sup>, o autor relata que o principal componente diagnóstico que apresentou valores aumentados de acordo com a fase de gravidade da doença é o lactato dosado a partir do líquido cefalorraquidiano.

**Quadro 1.** Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	
Delineamento:	• artigos originais
Intervenção:	• diagnostico para meningite por tuberculose Somente em humanos Indivíduos com sintomas de meningite tuberculosa
Idioma:	• Língua inglesa Artigos publicados a menos de 5 anos
Critérios de exclusão	
Intervenção:	• pouco clara, mal descrita ou inadequada
Forma de publicação:	• somente resumos
Principais variáveis analisadas	
Sintomas dos pacientes	
Análise dos exames clínicos	

**Tabela 1.** Sumário dos estudos e seus principais resultados referentes ao diagnóstico.

ESTUDOS	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Jipa et al., 2017. <sup>11</sup>	31 pacientes com TBM 14 pacientes infectados pelo HIV 62 pacientes não infectados pelo HIV com VM 18 pacientes infectados pelo HIV com CM	Análise dos prontuários: Duração dos sintomas antes da admissão, Estágio neurológico, Dosagem do líquido cefalorraquidiano: glicemia e proteína.	RCS para distinguir TBM da VM: sensibilidade de 96,7% e especificidade de 81,1%. Quando os 4 critérios do RCS estavam presentes, a especificidade aumentou em 100%.
BANKAR et al., 2018. <sup>12</sup>	738 amostras de pacientes	Análises laboratorial: Esfregaços e corados pelo método de Ziehl-Neelsen. Amostras inoculadas em meio Lowenstein-Jensen. Ensaio Xpert	Teste Xpert MTB / RIF para o diagnóstico de EPTB: Sensibilidade = 84,91% Especificidade = 86,72% Resistência RIF: Sensibilidade=60,00% Especificidade= 94,74%.
Lee et al., 2018. <sup>13</sup>	98 pacientes Idade: > 18 anos	Análise dos prontuários: Manifestações clínicas Doenças subjacentes Achados laboratoriais, incluindo CSF e achados radiológicos.	O nível de LDH no grupo TBM foi 230,5 U/L e no grupo VM com 66,0 U / L; O nível de proteína no grupo TBM era 205,5 mg / dl, e no grupo VM 91,0 mg / dL.
Siddiqi et al., 2018. <sup>14</sup>	55 pacientes Idade: > 15 anos	Análises laboratorial: LCR : lactato, proteína, glicose, contagem de células, coloração de Gram, técnica de Ziehl-Neelsen e cultura Rotina hematológica, Rotina bioquímica	Os níveis de lactato médios nas fases inerentes a gravidade: Fase 1=1,93 mg / dl Fase 2=42,34 mg / dl Fase 3=78,77 mg / dl
Liu et al., 2019. <sup>15</sup>	50 pacientes	Análise dos prontuários: Informações demográficas Clínicos Radiológicos Dados laboratoriais	Análise univariada: a idade, o nível de proteína no LCR, a hidrocefalia e o BAAR foram correlacionados com desenvolvimento da RP. Análises multivariadas: idade, BAAR documentado e envolvimento vertebral foram associados ao desenvolvimento de RP.

Em outro estudo<sup>13</sup> foi montado os principais fatores que devem ser utilizados para análises de árvore de decisão em casos onde devem ser tomadas decisões rápidas onde não se pode esperar o resulta do isolamento da bactéria. Entre eles são enumerados alguns pontos determinantes, sendo eles o sódio no soro (hiponatremia), lactato e proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR), dificuldade de micção e sintomas de paralisia do nervo craniano.

Se tratando de fatores para a piora do quadro ou reação paradoxal, que é a volta dos sintomas iniciais após o início do tratamento o trabalho de Liu et al. (2019)<sup>15</sup> apresenta os principais parâmetros que podem ser preditivos para essa piora, sendo eles idade, visualização da bactéria pelo método de coloração Bacilos

Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) documentada, o nível de proteína do líquido cefalorraquidiano e envolvimento vertebral.

Jipa et al. (2017)<sup>11</sup> demonstra em seu trabalho o uso da pontuação clínica rápida (PCR) como um com parâmetros para separar a meningite tuberculosa de outras meningites como a viral onde são observados duração dos sintomas antes da admissão (DSBA), estágio neurológico de acordo com o Conselho de Pesquisa Médica (MRC), razão entre LCR e glicose no sangue e proteína do LCR para avaliar a probabilidade de TBM em pacientes com meningite clara do LCR.

Já no artigo de Bankar et al. (2018)<sup>12</sup> alisa o uso do diagnóstico realizado através do ensaio Xpert Mycobacterium tuberculosis / rifampicina (MTB / RIF) onde pode ser verificado uma sensibilidade

de 84,91% e especificidade de 86,72%. Sendo os casos positivos para a cultura a sensibilidade chega a 94,12% e 80,56% nos casos com baciloscopia negativa.

Novos metabólitos estão sendo estudados para serem usados como marcadores DE TBM onde no futuro podem ser usados com o intuito de aumentar a confiabilidade do diagnóstico inicial. Li et al.(2017)<sup>16</sup> estudou um total de 25 metabólitos significativamente diferente no LCR de TBM em comparação com VM.

Me´chai et al.(2019)<sup>4</sup> afirma que o GeneXpert representa o avanço mais significativo nos diagnósticos TBM nos últimos década, mas falta sensibilidade e não pode ser usado para descartar o diagnóstico. Um volume maior de LCR parece ser interessante para melhorar o desempenho do diagnóstico.

A maioria dos artigos apresentados comprova que a dosagem do lactato no LCR é um dos principais parâmetros a serem analisados, além disso, os sintomas de comprometimento do nervo craniano são bem documentados.

Os estudos apresentam algumas limitações cujas interpretações e comparações podem ser prejudicadas, tais como: 1) os artigos apresentam diferentes aspectos do diagnóstico da TBM; 2) utilização de métodos distintos na avaliação dos fatores investigados, como o uso de prontuários ou a própria intervenção direta no paciente.

## CONCLUSÃO

Em conclusão o TBM continua sendo a forma mais letal de TB. A melhor maneira de melhorar a sobrevivência é através do diagnóstico e tratamento precoces, com isso se torna necessário destacar os principais sinais e sintomas iniciais, com grande ênfase no estágio neurológico, juntamente com o diagnóstico rápido e claro. Além do padrão ouro já estabelecido do isolamento do *M. Tuberculosis* é necessário à utilização de indicadores como a dosagem do lactato, glicemia e proteínas no LCR, juntamente com novas técnicas que estão sendo estudadas como o ensaio Xpert MTB/RIF que devem ser usados tanto para o diagnóstico, quanto para saber o estágio da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Tékpa G, Fikouma V, Téngothi RMM, Longo JD, Woyengba APA, Koffi B. Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui. *The Pan African Medical Journal*. 2019;33:31.
2. WHO. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. WHO. [cite´ 29 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
3. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013;12(10):999-1010.
4. Me´chai F, Bouchaud F. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Revue neurologique* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.007>
5. Robert J. Wilkinson, Ursula Rohlwink, Usha Kant Misra, Reinout van Crevel, Nguyen Thi Hoang Mai, Kelly E. Dooley, Maxine Caws, Anthony Figaji, Rada Savic, Regan Solomons and Guy E. Thwaites 2017
6. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Perez M, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and noninfected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2009;13(2):269-71.
7. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192(12):2134-41.
8. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS ONE* 6, e20077 (2011).
9. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *La Revue de médecine interne*. 2014;35:794-800.
10. Hoog Van't Ah, Williamson J, Sewe M, Mboya P, Odeny Lo, Agaya Ja, Amolloh M, Borgdorff MW, Laserson KF. Facteurs de risque de décès et d'excès de mortalité chez les adultes atteints de tuberculose à l'Ouest du Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Dec;16(12):1649-56.
11. Jipa R, Olaru ID, Manea E, Merisor S, Hristea A. Rapid clinical score for the diagnosis of tuberculous meningitis: A retrospective cohort study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(4):363-366.
12. Bankar S, Set R, Sharma D, Shah D, Shastri J. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay in extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Microbiol* 2018; 36: 357-63.
13. Lee S, Kim S, Chang H, Jung H, Kim Y, Hwang S, Kim S, Park H, Lee J. A New Scoring System for the Differential Diagnosis between Tuberculous Meningitis and Viral Meningitis. *J Korean Med Sci*. 2018 Jul 31;33(31):e201
14. Siddiqi Z, Siddiqi MS, Fatma J, Karoli R, Singhal V, Gupta M. Cerebrospinal Fluid Lactate in Tubercular Meningitis: Diagnostic or Prognostic Marker? *J Assoc Physicians India*. 2018; 66(5):18-21.
15. Liu Y, Wang Z, Yao G., Luc Y, Hu Z, Yao H., Zhang Q, Zhu H, Song Z, Wang W, Liu D. Paradoxical reaction in HIV-negative tuberculous meningitis patients with spinal involvement. *International Journal of Infectious Diseases* 79 (2019) 104-108.
16. Li Z, Du B, Li J, Zhang J, Zheng X, Jia H, Xing A, Sun Q, Liu F, Zhang Z. Cerebrospinal fluid metabolomic profiling in tuberculous and viral meningitis: Screening potential markers for differential diagnosis. 2017; 466: 38-45.