

# **INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS**

**Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS:  
avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene  
Xpert-MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas**

**São Paulo**

**2020**

**FERNANDA SUYAMA DINALLO**

Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS:  
avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene  
Xpert-MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Monografia apresentada à Divisão Científica do Instituto de  
Infectologia Emílio Ribas, como requisito para conclusão do curso de  
Residência Médica em Infectologia.

Orientador: Dr José Ernesto Vidal Bermúdez

Co-orientadora: Renata Guise Soares de Azevedo

**São Paulo**

**2020**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me abençoado e concedido sabedoria para que eu enfrentasse todos os obstáculos dessa fase.

A Nelson e Sônia, pais por natureza, opção e amor, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade. Iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu os trilhasse sem medo e cheia de esperança.

A minha irmã Thaís, que mesmo morando na Austrália, esteve presente de coração. Agradeço por todo apoio e amor incondicionais.

Ao meu noivo Guto, pela compreensão dos momentos em que estive ausente, pelo incentivo nas horas de desânimo e por todo amor e companheirismo.

A moradia do Emílio Ribas, minha segunda família, agradeço por todo amor e por terem sido um dos meus pilares nessa importante fase.

Aos R3, companheiros de trabalho, agradeço pela união e parceria nesses 3 anos. Agradeço especialmente a Daniel, Dimitria, Eduardo e Isadora, um encontro de almas, meus irmãos de coração, que tornaram essa caminhada muito mais agradável. Compartilharam comigo momentos de alegria e me fizeram rir nos momentos de puro estresse. Espero que permaneçam presentes em minha vida. “Nada se perderá. Pelo menos, dentro da gente...”

Ao meu orientador, José Vidal, a quem tenho infinita admiração e respeito. Agradeço por todo suporte, confiança e apoio. Agradeço por compartilhar seu vasto conhecimento, juntamente com afeto e simplicidade, contribuindo para o meu processo de formação profissional. Agradeço não somente por ter me ensinado, mas por ter me feito aprender.

A minha co-orientadora Renata, pela oportunidade de estudo oferecida desde o meu primeiro ano de residência e por compartilhar

toda sua experiência. Pelo apoio, correções, conselhos, paciência e disponibilidade em sempre me ajudar.

A Rosa, estatística, por todo apoio, disponibilidade e dedicação.

A essa instituição, a todos profissionais e funcionários, por terem me proporcionado a estrutura necessária para a realização deste trabalho. Especialmente, agradeço a Rita, Sílvia, Simone e Vanessa, coautores deste trabalho, pela disposição e por serem essenciais na realização deste estudo.

E por último e não menos importante, agradeço a todos os pacientes, que direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação.

Dinallo, FS. **Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene Xpert-MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas**  
São Paulo: Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2020.

## RESUMO

**Introdução:** A meningite tuberculosa (MTB) é a forma mais grave e fatal de tuberculose (TB). O diagnóstico oportuno e o tratamento adequado e precoce são os principais fatores associados com o bom prognóstico. O diagnóstico da MTB é um desafio, uma vez que os métodos diagnósticos usualmente disponíveis apresentam baixa acurácia. Por isso, na maioria das vezes, o diagnóstico é presuntivo, baseado em variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas. O GeneXpert MTB/RIF é um método promissor que permite o diagnóstico rápido da MTB, com acurácia moderada, sendo particularmente importante em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). **Objetivo:** Identificar o desempenho diagnóstico do teste rápido molecular (GeneXpert-MTB/RIF) em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de PVHA com diagnóstico definitivo de MTB. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2018, dentro da rotina assistencial do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Incluímos todas as amostras de LCR submetidas ao GeneXpert MTB/RIF e cultura para *Mycobacterium tuberculosis*, concomitantemente, de PVHA. Para os cálculos do desempenho diagnóstico, foi considerada a primeira amostra de LCR de cada paciente, quando o mesmo tinha mais de uma. As amostras de LCR encaminhadas para o processamento do GeneXpert/MTB RIF, usualmente, continham volume de 5 ml e foram centrifugadas. Contudo, dependendo do volume encaminhado, amostras com volumes menores e não

centrifugadas não deixaram de ser processadas. **Resultados:** Foram avaliadas 387 amostras de LCR, pertencentes à 289 pacientes. O GeneXpert MTB/RIF foi positivo em 13/387 (3,3%) amostras e a cultura foi positiva em 15/387 (3,8%) amostras. Dentre as primeiras amostras de LCR de cada paciente (n=289), identificou-se 8 casos com cultura positiva, 7 dos quais também tiveram GeneXpert MTB/RIF positivo. Adicionalmente, um paciente teve GeneXpert MTB/RIF positivo, mas a cultura foi negativa. Utilizando as culturas positivas como padrão-ouro, os resultados do GeneXpert MTB/RIF foram: sensibilidade: 87,5% (IC 95%, 47-99,7%), especificidade: 100% (IC 95%, 98,7-100%), valor preditivo positivo 100%, valor preditivo negativo 99,6% (IC 95%, 98-99,9%) e acurácia 99,65% (IC 95%, 98-99,9%). **Conclusões:** A frequência de GeneXpert MTB/RIF positivo foi muito baixa, sugerindo uma baixa probabilidade pré-teste. Este achado indica a necessidade do uso racional desta ferramenta diagnóstica. O GeneXpert MTB/RIF apresentou bom desempenho no diagnóstico da MTB definitiva. Maiores estudos locais são necessários, principalmente, com padronização mais estrita do processamento laboratorial, visando garantir que o processamento das amostras seja com o volume de LCR ideal e após centrifugação.

**Palavras-chave:** Meningite Tuberculosa, Diagnóstico, GeneXpert MTB/RIF, HIV, AIDS

**Dinallo, FS. Tuberculous meningitis in people living with HIV / AIDS: performance evaluation of the molecular rapid test (Gene Xpert-MTB / RIF) at the Emílio Ribas Institute of Infectology.** São Paulo: Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2020.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Tuberculous meningitis (MTB) is the most serious and fatal form of tuberculosis (TB). Timely diagnosis and proper and early treatment are the main factors associated with a good prognosis. The diagnosis of MTB is a challenge, since the usually available diagnostic methods present low accuracy. Therefore, most of the time, the diagnosis is presumptive, based on epidemiological, clinical, laboratory and radiological variables. GeneXpert MTB/RIF is a promising method that allows rapid diagnosis of MTB with moderate accuracy and is particularly important in people living with HIV/AIDS (PLHA). **Objective:** To identify the diagnostic performance of the molecular rapid test (GeneXpert-MTB/RIF) in PLHA cerebrospinal fluid (CSF) samples with definitive diagnosis of MTB. **Methods:** This is a retrospective observational study, conducted from January 2018 to December 2018, within the care routine of the Emílio Ribas Institute of Infectious Diseases. We included all CSF samples submitted to GeneXpert MTB/RIF and *Mycobacterium tuberculosis* culture concomitantly from PLHA. For the calculations of the diagnostic value, the first CSF sample of each patient was considered when the patient had more than one. CSF samples referred for GeneXpert MTB/RIF processing usually contained a volume of 5 ml and were centrifuged. However, depending on the volume forwarded, samples with smaller, non-centrifuged volumes continued to be processed. **Results:** A total

of 387 CSF samples from 289 patients were evaluated. GeneXpert MTB/RIF was positive in 13/387 (3.3%) samples and culture was positive in 15/387 (3.8%) samples. Among the first CSF samples from each patient (n = 289), 8 culture-positive cases were identified, 7 of which also had GeneXpert MTB/RIF positive. Additionally, one patient had positive GeneXpert MTB/RIF, but the culture was negative. Using positive cultures as the gold standard, GeneXpert MTB/RIF results were: sensitivity: 87.5% (95% CI, 47-99.7%), specificity: 100% (95% CI, 98.7- 100%), positive predictive value 100%, negative predictive value 99.6% (95% CI, 98-99.9%) and accuracy 99.65% (95% CI, 98-99.9%). **Conclusions:** The frequency of positive GeneXpert MTB/RIF was very low, suggesting a low pretest probability. This finding indicates the need for rational use of this diagnostic tool. GeneXpert MTB/RIF performed well in diagnosing definitive MTB. Larger local studies are needed, especially with stricter standardization of laboratory processing, in order to ensure that sample processing is at optimal CSF volume and after centrifugation.

**Key words:** Tuberculous Meningitis, Diagnosis, GeneXpert MTB/RIF, HIV, AIDS.



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Descrição das médias, desvios-padrão, valores mínimos e valores máximos relativos às variáveis quantitativas (idade e contagem de linfócitos T CD4+) das amostras selecionadas para o estudo.....	43
<b>Tabela 2.</b>	Distribuição das frequências e respectivos percentuais da contagem de linfócitos T CD4 + categorizados por grau de imunossupressão das amostras selecionadas para o estudo.....	43
<b>Tabela 3.</b>	Descrição das frequências e respectivos percentuais dos resultados de cultura, GeneXpert MTB/RIF e pesquisa de BAAR das amostras selecionadas para o estudo.....	44
<b>Tabela 4.</b>	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do GeneXpert MTB/RIF comparado à cultura em amostras de líquido cefalorraquidiano selecionadas para o estudo.....	45
<b>Tabela 5.</b>	Descrição das frequências e respectivos percentuais dos resultados de culturas, pesquisas de BAAR e GeneXpert MTB/RIF nas amostras líquóricas dos pacientes com MTB definitiva.....	46
<b>Tabela 6.</b>	Descrição das frequências e respectivos percentuais relativos às variáveis quantitativas – idade, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral dos pacientes que tiveram diagnóstico de MTB definitiva.....	47

<b>Tabela 7.</b>	Descrição do perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e radiológico dos pacientes com MTB definitiva.....	51
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Distribuição das amostras selecionadas para o estudo conforme teste diagnóstico realizado.....	42
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b>	Prevalência dos sinais e sintomas nos pacientes com MTB definitiva.....	48
<b>Gráfico 2.</b>	Prevalência das alterações radiológicas nos pacientes com MTB definitiva.....	48
<b>Gráfico 3.</b>	Prevalência das alterações líquóricas nos pacientes com MTB definitiva.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>ADA</b>	Adenosina deaminase
<b>BAAR</b>	Bacilo álcool ácido resistente
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DOTS</b>	<i>Directly Observed Treatment, Short Course</i>

<b>E</b>	Especificidade
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IIER</b>	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
<b>ITRN</b>	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
<b>IP</b>	Inibidos de Protease
<b>ITRNN</b>	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
<b>LEMP</b>	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>MDR</b>	Multidroga resistência
<b>MGIT</b>	<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>
<b>MODS</b>	<i>Microscopically Observed Drug Susceptibility assay</i>
<b>MTB</b>	Meningite Tuberculosa
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia de Polimerase
<b>PVHA</b>	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
<b>RIPE</b>	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>S</b>	Sensibilidade
<b>SIRI</b>	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TS</b>	Teste de Sensibilidade
<b>VPN</b>	Valor Preditivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. ASPECTOS GERAIS.....	13
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	15
1.3. FISIOPATOLOGIA.....	17
1.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	19
1.5. APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA.....	20
1.6. DIAGNÓSTICO.....	21
1.6.1. Alterações líquóricas .....	21
1.6.2. Pesquisa de BAAR no LCR.....	23
1.6.3. Cultura do líquido .....	23
1.6.4. Métodos de biologia molecular .....	24
1.7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS .....	29
1.8. TRATAMENTO .....	30
2. JUSTIFICATIVA.....	34
3. OBJETIVOS.....	36
4. PACIENTES E MÉTODOS .....	37
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	40
6. RESULTADOS .....	41
7. DISCUSSÃO.....	52
8. CONCLUSÕES.....	64
9. REFERÊNCIAS .....	66
ANEXOS:.....	71
ANEXO I - Ficha Estruturada.....	72
ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Utilização de Informações de Prontuário .....	73
ANEXO III - Declaração de Confidencialidade e Utilização de Informações.....	77
ANEXO IV - Autorização para início do estudo.....	80
ANEXO V - Cartaz de divulgação.....	81

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. ASPECTOS GERAIS

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública que afeta principalmente os países em desenvolvimento, sendo uma das 10 principais causas de morte em todo mundo. Estima-se que um quarto da população mundial seja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*, portanto, corre o risco de desenvolvimento da doença durante a vida. <sup>1</sup>

As pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) apresentam cerca de 19 vezes mais chances de desenvolver TB do que a população no geral, e é a infecção mais comum e a principal causa de morte nestes indivíduos. Estima-se que 10,0 milhões de pessoas no mundo, desenvolveram TB ativa em 2018, sendo dessas, 8,6% PVHA. Em 2018, ocorreram 251.000 mortes decorrentes à TB nesta população. <sup>1</sup>

É frequente a descoberta da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) durante o diagnóstico de TB. No entanto, dos pacientes com TB notificada em 2018 no mundo, apenas 64% realizaram sorologia para HIV e apenas 86% das PVHA estavam em uso de terapia antirretroviral (TARV). <sup>1</sup>

As formas extrapulmonares da TB representam cerca de 10 a 42% dos casos de TB, com ocorrência maior em crianças e em PVHA.

<sup>2</sup>

Entre as formas extrapulmonares, a meningite tuberculosa (MTB) é a mais grave e letal. Ela representa cerca de 1 a 5% de todos os casos de TB, mas pode chegar até 15% nos pacientes imunocomprometidos. A mortalidade é de aproximadamente 25% nos

indivíduos não infectados pelo HIV, enquanto que em PVHA pode chegar a 67%.<sup>3,60</sup>

A alta mortalidade da MTB está associada, entre outros fatores, ao diagnóstico e tratamento tardios. Além das manifestações clínicas serem inespecíficas e fazerem diagnóstico diferencial com outras infecções neurológicas oportunistas relacionadas ao HIV, a falta de métodos diagnósticos rápidos, sensíveis e específicos é uma importante limitação para o tratamento precoce.<sup>4,5</sup>

O diagnóstico da MTB depende do isolamento do *M. tuberculosis* no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os métodos diagnósticos confirmatórios convencionais, como a pesquisa do bacilo álcool ácidos resistentes (BAAR) e cultura para micobactéria apresentam baixa sensibilidade. A cultura ainda é o padrão-ouro, no entanto, é um método demorado e apresenta uma sensibilidade que varia de 40-60%. Por isso, grande parte das vezes o diagnóstico da MTB é presuntivo.<sup>5,6</sup>

Considerando as dificuldades no diagnóstico da MTB, os métodos de biologia molecular vêm sendo estudados nos últimos anos e têm apresentado resultados promissores. Contudo, a sensibilidade das técnicas comercialmente disponíveis é ainda moderada.<sup>7</sup>

O GeneXpert MTB/RIF é um teste de biologia molecular que permite o diagnóstico rápido da TB através da detecção do DNA do *M. tuberculosis*, por técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real. O uso desse teste em amostras de escarros para o diagnóstico de TB pulmonar já foi amplamente estudado e está bem consolidado. Para o diagnóstico da MTB, no entanto, apresenta sensibilidade variável nos estudos e não pode ser usado para descartar o diagnóstico, devido ao moderado valor preditivo negativo (VPN).<sup>58</sup>

Patel et al (2013) desenvolveram o primeiro estudo em um centro de pesquisa na África do Sul para avaliar a plataforma GeneXpert MTB/RIF, exclusivamente em pacientes com suspeita de MTB, com bons resultados de sensibilidade e especificidade.<sup>8</sup>

Posteriormente, outros estudos mostraram melhor desempenho do GeneXpert MTB/RIF, após centrifugação e usando volumes maiores de LCR.<sup>51,52,53,54</sup>

O GeneXpert MTB/RIF tem a vantagem de ser um método automatizado, rápido, seguro e que possibilita a identificação de resistência a rifampicina. No entanto, ainda tem distribuição limitada em nosso país devido ao seu alto custo.<sup>8</sup>

Devido à alta morbimortalidade, a MTB apresenta um importante impacto econômico e social, especialmente em PVHA, em que a mortalidade é próxima de 50%.<sup>58</sup> Desta forma, o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado e precoce são os principais fatores associados ao bom prognóstico e a prevenção de sequelas neurológicas. Por esse motivo, é fundamental o estudo de métodos diagnósticos alternativos.<sup>9</sup>

## **1.2. EPIDEMIOLOGIA**

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a TB como uma emergência global. A partir de então ela foi inserida nas políticas de saúde pública internacionais. Foram criadas uma série de medidas como a Estratégia *Stop Tb* e a Estratégia *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS), a fim de reduzir a incidência e a mortalidade por TB.<sup>10,11</sup> Iniciativas como essas tem melhorado o panorama global da doença. No entanto, a TB ainda está entre as 10 principais causas de morte em todo o mundo.<sup>1,10</sup>

O diagnóstico eficaz e o tratamento da doença salvaram 58 milhões de vidas entre 2000-2018 no mundo. Em 2018, ocorreram 10 milhões de novos casos de TB no mundo, dos quais 8,6% eram PVHA. Ocorreram 1,5 milhões de mortes pela doença, sendo 251 mil em PVHA.<sup>1</sup>

O Brasil ocupa a 19ª posição em carga de TB, representando 0,95% dos casos estimados no mundo e 32% dos casos nas Américas.

1

Em 2018, foram notificados 889 casos de MTB no Brasil, correspondentes a 6,1% dos casos de TB extrapulmonar. Desses pacientes, 49% eram sabidamente PVHA.<sup>10,12</sup>

A MTB é a terceira causa de infecção oportunista no SNC (sistema nervoso central) em pacientes com AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), perdendo apenas para toxoplasmose cerebral e meningite criptocócica, e representa a segunda causa entre as meningites nesta população. O diagnóstico diferencial com a meningite criptocócica é especialmente difícil, pois ambas se apresentam comumente como uma síndrome meníngea subaguda e podem ter achados clínicos e líquóricos similares.<sup>10,12,57</sup>

Progressos importantes na redução da incidência e mortalidade pela TB foram conquistados nas últimas décadas, no entanto, ela é ainda um grande desafio, de um ponto de vista individual e de saúde pública. Por isso, em 2014 foi aprovada na Assembléia Mundial de Saúde a Estratégia Global e Metas para a Prevenção, Atenção e Controle da Tuberculose pós 2015. As metas a serem cumpridas até 2030 são redução de 80% na taxa de incidência da doença e uma redução de 90% no número de mortes por TB, em comparação com os níveis de 2015. E para 2020, uma redução 20% na taxa de incidência e de 35% no número de mortes por TB.<sup>1</sup>



Mundialmente, a taxa de incidência de TB apresenta queda de 1,6% ao ano, no período de 2000 a 2018 e 2% entre 2017 e 2018. A redução acumulada entre 2015 e 2018 foi de apenas 6,3% na incidência e de 11% no número de mortes, mostrando que as políticas públicas instituídas devem ser reforçadas e renovadas.<sup>1</sup>

### 1.3. FISIOPATOLOGIA

A primeira descrição da MTB ocorreu em 1842, após a morte de 6 crianças com um quadro de hidrocefalia aguda. A autópsia desses casos mostrou “inflamação das meninges com depósito de material tuberculoso na forma de granulações ou na forma caseosa”, a partir de então, o termo meningite tuberculosa passou a ser usado para descrever essas alterações histopatológicas. Em 1882, quarenta anos depois, Robert Koch descreveu o bacilo da tuberculose, e apenas em 1933, o mecanismo pelo qual o *M. tuberculosis* provoca doença no SNC foi descrito.<sup>13</sup>

Após a inalação dos bacilos da TB, alguns desfechos podem ocorrer: depuração do bacilo, infecção latente, doença primária pulmonar ou reativação vários anos após a infecção primária.<sup>14</sup>

Cerca de 5-10% dos pacientes que entram em contato com o *M. tuberculosis* desenvolverão doença ativa ao longo de suas vidas, porém, essa probabilidade aumenta em pacientes imunocomprometidos. A infecção pelo HIV é um dos fatores de risco mais associados a TB extrapulmonar, especialmente aos casos mais graves como a MTB.<sup>3,14</sup>

Na maioria das vezes, após a inalação do bacilo ocorre controle local da infecção, através da ativação de uma cascata inflamatória e elaboração de uma resposta imune predominantemente celular, com ativação de macrófagos e formação de um complexo primário pulmonar. Se os mecanismos imunológicos para o controle do bacilo

não forem eficazes, pode ocorrer disseminação extrapulmonar, o que ocorre especialmente em crianças menores de 5 anos e imunocomprometidos. Geralmente, a disseminação é por contiguidade ou via hematogênica, os órgãos mais afetados são a pleura, linfonodos, ossos, sistema gênito-urinário e SNC. <sup>14,15</sup>

No caso da MTB, a micobacteremia é responsável pelo alojamento dos bacilos em áreas meníngeas justaeependimárias próximas ao espaço subaracnóide. Granulomas isolados podem se formar em toda superfície do cérebro, sendo conhecidos como focos de Rich. <sup>14,15</sup>

Acredita-se que o quadro de meningite decorre da intensa inflamação e da ruptura dos focos de Rich no espaço subaracnóideo. A liberação do *M. tuberculosis* no espaço subaracnóideo provoca uma resposta celular dependente de linfócitos T, com intensa produção de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 8, interleucina 10 e interferon gama. Conseqüentemente, ocorre a formação de um exsudato inflamatório espesso e gelatinoso que afeta principalmente as cisternas basais e fissuras Sylvianas. <sup>15,16</sup>

A presença do exsudato nas cisternas basais pode levar a obstrução do fluxo liquórico, causando hidrocefalia comunicante e compressão de nervos cranianos. Pode ocorrer também hidrocefalia não comunicante, que decorre da obstrução dos orifícios de drenagem do 4º ventrículo pelo exsudato inflamatório ou da sua compressão extrínseca por lesões com efeito de massa, principalmente, tuberculomas. <sup>15</sup>

A infecção pelo HIV pode alterar a fisiopatologia da MTB. O exsudato inflamatório nesses pacientes é seroso, pois contém menos linfócitos, células epitelióides e células de Langhans. Além disso, uma maior quantidade de bacilos está presente no parênquima cerebral e

meninges. Nessa população, a hidrocefalia é menos comum e a dilatação ventricular geralmente é secundária à atrofia cerebral.<sup>17</sup>

O envolvimento do sistema circulatório cerebral, tanto arterial quanto venoso, pode causar complicações como infartos lacunares e, com menor frequência, infartos hemorrágicos e trombose venosa. Os infartos podem ser decorrentes do envolvimento dos vasos cranianos pelas áreas de inflamação e exsudato, com consequente vasculite e oclusão do fluxo sanguíneo. O comprometimento inflamatório e/ou isquêmico também pode acometer os nervos cranianos causando paralisia de alguns pares na evolução da doença, o 6º par é o mais frequentemente afetado.<sup>16,17</sup>

Quando não há ruptura dos focos de Rich, eles podem coalescer e formar lesões expansivas parenquimatosas únicas ou múltiplas, que são os tuberculomas e/ou abscessos que resultam em sinais focais com ou sem meningite.<sup>14,15</sup>

#### **1.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Entre as formas extrapulmonares, a MTB é a forma mais letal e incapacitante.<sup>58</sup> Possui três principais formas de apresentação: meníngea (meningoencefalite e meningite tuberculosa), encefálicas focais (tuberculomas e abscessos) e mielorradiculares (mielite, mieloradiculite, tuberculomas e abscessos medulares). Dentre elas, a forma de apresentação mais comum é a MTB. Também são possíveis apresentações mistas dentre as citadas anteriormente.<sup>3,16</sup>

As formas encefálicas focais sem meningite apresentam manifestações clínicas variáveis de acordo com a localização anatômica do tuberculoma/abscesso cerebral. Podem ser assintomáticas ou se apresentar com cefaleia, febre, emagrecimento, convulsões e sinais focais. A distinção por imagem com outras lesões expansivas do SNC muitas vezes não é possível.<sup>3</sup>

As formas mielorradiculares correspondem a menos de 10% das manifestações neurológicas da TB. A TB pode afetar qualquer parte da medula espinhal, incluindo as raízes nervosas, podendo envolver o neurônio motor superior ou inferior. A TB do corpo vertebral (doença de Pott) corresponde à maioria dos casos com envolvimento espinhal e mais comumente apresenta-se com dor e sinais de compressão medular. A radiculomielite tuberculosa é uma doença rara, caracterizada por paraparesia subaguda, dor radicular e disfunção vesical. <sup>3</sup>

O quadro clínico da MTB é inespecífico, principalmente nas fases iniciais da doença. Classicamente, a evolução típica caracteriza-se por um quadro subagudo (dias a semanas) de cefaleia (50-80%), febre (60-95%), hiporexia (60-80%), perda de peso e/ou alterações do comportamento. Geralmente, após a primeira semana há piora da cefaleia com surgimento de sinais meníngeos (40-80%), vômitos (30-60%), confusão mental (10-30%) e/ou sinais neurológicos focais, incluindo paralisia de pares cranianos (30-50%), hemiparesia (10-20%) e paraparesia (5-10%). <sup>9,15</sup> Mais raramente, a MTB também pode se apresentar de forma aguda ou com meningite crônica. <sup>3,16</sup>

Sintomas sistêmicos tais como letargia, tosse, perda de peso e sudorese podem estar presentes, mas também são inespecíficos. A radiografia de tórax é alterada em menos da metade dos pacientes com MTB e HIV. Embora PVHA apresentem com mais frequência TB disseminada, essa condição não parece afetar a apresentação neurológica da MTB. <sup>17,18</sup>

## **1.5. APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA**

A ressonância magnética (RM) é o método radiológico mais sensível para detecção das alterações características da MTB, no entanto, a tomografia computadorizada (TC) de crânio é o método mais usado pela maior disponibilidade e menor custo. <sup>17</sup>

Os achados radiológicos mais comuns da MTB são a hidrocefalia e o realce meníngeo principalmente nas cisternas basais. A hidrocefalia comunicante é a complicação mais comum na MTB, porém a hidrocefalia não comunicante também pode ocorrer e está associada a complicações mais graves como herniação de estruturas encefálicas. A RM com fluxo liquórico pode ajudar a identificar o tipo de hidrocefalia, o que é importante para determinar a necessidade de derivação ventricular, que está indicada nos casos de hidrocefalia não comunicante ou obstrutiva.<sup>15,17</sup>

A incidência relatada de infartos cerebrais pela TC é de 20-38%, no entanto, a RM detecta um maior número de infartos mais precocemente. Os infartos cerebrais se localizam principalmente nos gânglios da base e na cápsula interna.<sup>15</sup>

## **1.6. DIAGNÓSTICO**

Confirmar a suspeita clínica de MTB sempre foi um desafio. A apresentação clínica inespecífica e a falta de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis fazem com que, na maioria das vezes, o diagnóstico inicial de MTB seja presuntivo, baseado em variáveis epidemiológicas, clínicas, radiológicas e/ou laboratoriais. A evidência de TB em outros órgãos além do SNC pode ser uma importante pista diagnóstica. No entanto, menos da metade dos pacientes apresentam evidências radiográficas de TB passado ou atual e apenas metade apresentam teste tuberculínico positivo.<sup>19</sup>

### **1.6.1. Alterações liquóricas**

As alterações liquóricas classicamente descritas na MTB são: hiper celularidade (>5 células/ml, usualmente dezenas de células) com predomínio linfocítico (>50% de linfócitos), hiperproteínoorraquia (>45mg/dl), hipoglicorraquia (<45 mg/dl) e aumento de adenosina deaminase (ADA). Aumento de celularidade com predomínio

neutrofílico pode ocorrer principalmente nas fases iniciais da doença.  
9,21

Achados que não correspondem aos classicamente descritos são mais frequentes em PVHA. Diversos estudos já demonstraram que estes pacientes apresentam menos alterações inflamatórias no LCR quando comparados aos não infectados.<sup>22,23</sup>

Checcini et al.<sup>22</sup> e Katrak et al.<sup>23</sup> mostraram que pacientes coinfectados (HIV e MTB) apresentam com menos frequência aumento de celularidade e proteínas quando comparados aos não infectados pelo HIV.<sup>22,23</sup>

Vidal et al.<sup>24</sup> comparou os parâmetros bioquímicos do LCR de uma população coinfectada (HIV e MTB) com linfócitos T CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup> e outra com linfócitos T CD4+ > 50 células/mm<sup>3</sup>, e mostrou que quanto maior o grau de imunossupressão (linfócitos T CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup>), menores são as alterações inflamatórias, como aumento de celularidade e proteína. Foi observado também que os pacientes com maior grau de imunossupressão apresentaram, com menor frequência, os 3 parâmetros bioquímicos (celularidade, proteína e glicose) alterados simultaneamente.<sup>24</sup> Portanto, dentro do contexto clínico compatível, a ausência das alterações clássicas no LCR não deve retardar a elaboração do diagnóstico de MTB.<sup>22,23,24</sup>

A ADA costuma estar elevada nos casos de MTB quando comparada com outras causas de meningite. No entanto, é um parâmetro inespecífico que pode estar alterado em casos de meningite criptocócica, meningite bacteriana aguda, infiltração meníngea linfomatosa, etc. Além disso, um valor de corte em amostras de LCR não está bem estabelecido, por isso, deve ser interpretada com cautela.

### 1.6.2. Pesquisa de BAAR no LCR

A detecção do BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen é a técnica mais difundida para o diagnóstico de TB no mundo por ser rápida e barata. No entanto, a sensibilidade é muito baixa, variando de 10-20%. As micobactérias aparecem como bacilos avermelhados, ligeiramente curvados, com 2-4 µm de comprimento e 0,2-0,5 µm de largura. Um número estimado de 10.000 microorganismos é necessário para a positividade do esfregaço, o que resulta na baixa sensibilidade deste teste, particularmente nas formas paucibacilares como a MTB. <sup>7</sup>

Fatores como o volume da amostra, número de campos examinados, tempo de observação da lâmina e experiência do profissional que realiza o teste podem aumentar a sensibilidade, mas raramente esse valor chega a 60%. <sup>7,25</sup>

Thwaites et al.<sup>3</sup> mostraram uma sensibilidade de 58% na pesquisa de BAAR em amostras de LCR, centrifugadas e analisadas por tempo prolongado por profissionais treinados. Esse trabalho sugeriu que pelo menos 6 ml de LCR devem ser destinados à pesquisa de BAAR e que o tempo de avaliação das lâminas deve ser no mínimo de 30 minutos. No entanto, esta abordagem pode ser muito demorada para a rotina assistencial de muitos laboratórios. <sup>3</sup>

Chen et al.<sup>25</sup> estudaram uma técnica modificada de realizar a coloração de Ziehl-Neelsen que exige um volume pequeno de LCR (0,5ml), permite a detecção de bacilos intracelulares e aumenta a detecção dos extracelulares. Esta técnica consiste na centrifugação em baixa velocidade (*cytospin*) e no pré-tratamento do LCR com uma substância detergente, chamada *TritonX-100*, antes da realização da coloração de Ziehl-Neelsen. Quando comparada a técnica modificada com a pesquisa de BAAR convencional, foi observada uma sensibilidade de 100% e 16,7%, respectivamente. A técnica modificada apresentou sensibilidade superior à cultura (100% versus 72,9%

respectivamente) e mostrou ser uma ferramenta barata, de fácil execução e com ampla aplicabilidade para o diagnóstico da MTB. Contudo, ainda existe pouca experiência acumulada com essa técnica.

25

### 1.6.3. Cultura do LCR

A cultura do LCR é considerada o padrão-ouro no diagnóstico da MTB e permite identificar o perfil de sensibilidade às drogas do *M. tuberculosis*, através da realização do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA). No entanto, é um método demorado, com tempo médio de detecção de 2-8 semanas e a sensibilidade varia de 40-60%.<sup>6</sup>

A cultura pode ser realizada em meios sólidos (Lowenstein-Jesen) ou em meios líquidos (Middlebrook), sendo que o último apresenta maior sensibilidade e menor tempo de positividade.<sup>6</sup>

Tradicionalmente, meios sólidos como Lowenstein-Jensen, podem demorar 4-6 semanas para que ocorra o crescimento do *M. tuberculosis*, enquanto a cultura em meio líquido, esse tempo diminuiu para 1-3 semanas.<sup>6</sup>

Sistemas comerciais automatizados radiométricos ou não radiométricos como o BACTEC MGIT 960/ BACTEC 460 são mais sensíveis e necessitam de menor tempo de incubação (média 14 dias). As amostras são semeadas em meio líquido e o crescimento das micobactérias é detectado através da medida de níveis de CO<sub>2</sub>. No entanto, são mais dispendiosos e não estão amplamente disponíveis.<sup>6</sup>

O MODS (*Microscopically Observed Drug Susceptibility assay*) é uma técnica que permite a identificação precoce do *M. tuberculosis* e a realização do TSA simultaneamente. É usado o meio de cultura líquido (Middlebrook 7H9) e o crescimento do *M. tuberculosis* é



identificado em uma fase inicial pela visualização direta através de um microscópio de luz invertida. O tempo médio de detecção é de 6-10 dias. A identificação de resistência às drogas é realizada por métodos calorimétricos indiretos como o ensaio de microplaca Alamar Blue (MABA) e o ensaio de microplaca de tetrazólio (TEMA). Esse método é mais rápido, barato e mostrou melhor sensibilidade que a cultura em meio sólido. <sup>26</sup>

O *M. tuberculosis* é mais facilmente isolado no LCR de PVHA, possivelmente por apresentarem maior carga micobacteriana no SNC. Em um estudo feito no Vietnã, a confirmação microbiológica da MTB por cultura foi obtida em 45% dos PVHA, e em 33% dos pacientes não infectados. <sup>27</sup>

#### **1.6.4. Métodos de biologia molecular**

Os testes moleculares vêm sendo amplamente estudados em todo o mundo há mais de duas décadas e tem mostrado resultados promissores. As técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), como a PCR, para detecção do DNA micobacteriano são mais rápidas e apresentam maior sensibilidade que as técnicas convencionais. <sup>7</sup>

Várias sequências de inserção específicas do DNA do *M. tuberculosis* são alvos das NAAT, tais como IS6110, proteína do antígeno B, MPB64 e 65 kDa. A sequência de inserção MPB64 é considerada a mais específica para a detecção do *M. tuberculosis* e é utilizada como sequência alvo em diversas técnicas de biologia molecular. <sup>6</sup>

Os métodos iniciais tinham como alvo apenas uma única sequência genética, o que resultava em testes falsos negativos. Por outro lado, as técnicas atuais de amplificação de ácido nucleico usam o PCR multiplex, que tem como alvo várias sequências genéticas, o que resulta em aumento de sensibilidade. <sup>6</sup>

O GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) é um teste molecular que permite o diagnóstico rápido da TB através da detecção do DNA do *M. tuberculosis*, por técnica de PCR em tempo real, e identificação simultânea da maioria das mutações que conferem resistência à rifampicina (que é altamente preditivo de TB multi-resistente a fármacos).<sup>2,28</sup> Consiste em um sistema fechado formado por 2 componentes, os cartuchos plásticos descartáveis (contendo amostras líquidas e tampões de PCR, reagentes de PCR em tempo real liofilizados com processamento de amostras interno e controles de qualidade da sonda de PCR) e a máquina (controla o processo de interação dos líquidos dentro do cartucho, a lise ultra-sônica automatizada e executa a análise de PCR em tempo real).<sup>2,28</sup>

O uso de cartuchos selados e descartáveis oferece menor risco biológico e diminui o risco de contaminação das amostras. Além disso, por ser automatizado é fácil de ser operado por profissionais minimamente treinados e gera resultados em cerca de 2 horas.<sup>28</sup>

As evidências que suportam o uso do GeneXpert MTB/RIF em amostras de escarro no diagnóstico de TB pulmonar são amplas e robustas. As estimativas agrupadas de sensibilidade do teste em amostras de escarro com baciloscopia positiva e negativa são de 98% (IC 95%,97-99%) e 68% (IC 95%, 59-75%), respectivamente, e a especificidade é de 98% (IC 95%, 97- 99%).<sup>2,28</sup>

O teste foi aprovado em 2010, pela OMS para uso como ferramenta diagnóstica inicial em indivíduos com suspeita de TB pulmonar MDR (multidroga resistente) ou TB pulmonar associada ao HIV. Um número crescente de estudos têm avaliado a acurácia do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico de TB extrapulmonar, usando diversos tipos de amostras não respiratórias.<sup>2</sup>

Em 2014, a OMS recomendou a utilização do GeneXpert MTB/RIF como método diagnóstico inicial para a MTB.<sup>28</sup> Esta recomendação se baseou em uma meta-análise realizada por Denkinger et al.<sup>38</sup>, que avaliou o desempenho diagnóstico do GeneXpert MTB/RIF em diversas amostras não respiratórias, incluindo o LCR. Foram incluídos 13 estudos que compararam o GeneXpert MTB/RIF à cultura em amostras de LCR, totalizando 839 amostras, das quais 159 tinham cultura positiva. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF foi de 80,5% (IC 95%, 59,0–92,2%) e a especificidade 97,8% (IC 95%, 95,2–99%), considerando a cultura como padrão ouro. A sensibilidade variou amplamente entre os estudos incluídos, de 51-100%.<sup>38</sup>

Patel et al.<sup>8</sup> realizaram o primeiro estudo para avaliar a plataforma GeneXpert MTB/RIF, exclusivamente, em amostras de LCR, em um centro de pesquisa na África do Sul, onde a prevalência de HIV é alta. Esse estudo mostrou uma boa sensibilidade e especificidade do GeneXpert MTB/RIF, quando comparado a um padrão de referência composto (clínico e microbiológico) e também sugeriu que a centrifugação das amostras poderia melhorar a sensibilidade do teste.<sup>8</sup>

Posteriormente, Bahr et al.<sup>29</sup> mostraram que a centrifugação das amostras líquidas aumenta significativamente a sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF e a torna semelhante à sensibilidade da cultura, porém com tempo de detecção muito inferior.<sup>29</sup>

Vidal et al (2018) descreveram uma baixa prevalência (3%) de resultados positivos do GeneXpert MTB/RIF em amostras de LCR; e sensibilidade moderada (50%) para MTB confirmada, semelhante a valores encontrados em outros estudos (28-55%), quando utilizado um baixo volume de LCR, sem centrifugação.<sup>51,52,55,56</sup> Entretanto, outros estudos têm mostrado que, quando a centrifugação foi realizada

com ou sem volumes mais altos de LCR, a sensibilidade do teste foi de 72-82% e 55%, respectivamente, com especificidade  $\geq 95\%$ .<sup>51-54</sup>

Para aprimorar o diagnóstico molecular da TB, foi desenvolvido o XpertMTB/RIF Ultra (Xpert Ultra). Já aprovado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a nova versão do Xpert MTB/RIF possui uma câmara maior (50 $\mu$ L) para amplificação de DNA, permitindo que o dobro do volume da amostra atinja a reação de PCR, com um tempo de execução reduzido a 84 minutos (em comparação com 112 minutos para o Xpert MTB/RIF). Também apresenta dois novos alvos de DNA (IS6110 e IS1081), incorpora amplificação de ácido nucleico totalmente inserido e usa análises baseadas na temperatura de fusão em vez de PCR em tempo real para melhorar a precisão da detecção de resistência à rifampicina. Essas alterações fizeram com que o limite de detecção da micobactéria fosse 7 vezes menor (16 vs 113 UFC/mL).<sup>59,60</sup>

Cresswell et al (2020) em um estudo prospectivo, avaliou o desempenho do Xpert MTB/RIF Ultra em amostras de LCR de PVHA. A sensibilidade encontrada foi de 76,5% para o XpertUltra, 55,6% para o Xpert convencional e 61,4% para cultura, quando comparados a definição uniforme de caso (MTB provável ou definitiva). No entanto, o VPN encontrado foi de 93%, mostrando que este exame também não exclui o diagnóstico de MTB.<sup>60</sup>

Considerando esses pontos, a maioria dos autores recomendam que o GeneXpert MTB/RIF seja usado em associação com outros métodos diagnósticos, e que a MTB seja considerada uma emergência médica e tenha seu tratamento instituído logo na suspeita.<sup>42,52</sup> Atualmente, o XpertMTB/RIF Ultra ainda não foi incorporado na rotina laboratorial do IIER, porém se mostrou um exame promissor para o diagnóstico oportuno da MTB.<sup>60</sup>

## 1.7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Em PVHA, uma variedade de infecções oportunistas do SNC e malignidades precisam ser consideradas como diagnóstico diferencial da MTB. Dentre elas, as principais são a meningite criptocócica, toxoplasmose cerebral e linfoma primário de SNC.<sup>17</sup>

Pacientes com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>) estão em maior risco de meningite criptocócica, toxoplasmose cerebral e linfoma primário do SNC, enquanto a MTB pode também acometer pacientes com imunossupressão moderada (linfócitos T CD4+: 200-500 células/mm<sup>3</sup>). Em locais com mais recursos, uma grande quantidade de exames, incluindo técnicas de biologia molecular e imunologia são usados no diagnóstico das infecções oportunistas do SNC. Porém, algumas vezes, inclusive esses mesmos recursos podem não ser suficientes, e somente a biópsia permite o diagnóstico definitivo.<sup>17</sup>

A meningite criptocócica é o diagnóstico diferencial mais importante em PVHA, já que representa a principal causa de meningite associada ao HIV, seguida da meningite por TB.<sup>57</sup> A dificuldade em distinguir a meningite criptocócica da MTB pode resultar em pior prognóstico e aumento de mortalidade. Além disso, a falta de acesso a testes confirmatórios sensíveis e rápidos pode levar ao tratamento empírico de ambas as patologias, implicando em maior toxicidade e custos.<sup>17,30</sup>

Cohen et al.<sup>30</sup> realizaram um estudo de coorte prospectivo em Malawi, em que a prevalência de aids é alta (12%) e os recursos escassos. Esse estudo teve como objetivo descrever parâmetros clínicos e laboratoriais de PVHA com meningite. Quando comparados os pacientes com diagnóstico de MTB e meningite criptocócica, foi observado com maior frequência a presença de febre, rigidez de nuca e rebaixamento do nível de consciência, no primeiro grupo. Já no

segundo, foi observado mais frequentemente hipertensão intracraniana e LCR com celularidade menor. O tempo de sintomas nos 2 grupos não diferiu.<sup>30</sup>

A toxoplasmose cerebral e o linfoma primário do SNC são outras condições que podem se apresentar com cefaleia e rebaixamento do nível de consciência. Na presença de tuberculomas, déficits focais podem complicar ainda mais o diagnóstico diferencial. Em pacientes com lesão expansiva no SNC, terapia empírica para toxoplasmose cerebral costuma ser a estratégia terapêutica e diagnóstica. Contudo, na ausência de resposta clínica e radiológica após 10-14 dias, deve-se levantar a suspeita de diagnósticos alternativos. Adicionalmente, manifestações sistêmicas sempre devem alertar a presença de doenças disseminadas. Finalmente, cenários de baixa probabilidade diagnóstica de toxoplasmose cerebral (por exemplo, lesão única na RM associada a sorologia *Toxoplasma gondii* IgG não reagente) também deve alertar sobre a possibilidade de diagnósticos alternativos (por exemplo, linfoma primário do SNC).<sup>3,17</sup>

## **1.8. TRATAMENTO**

A MTB é a manifestação mais devastadora da TB, por isso, o início precoce do tratamento é essencial no prognóstico da doença.<sup>31</sup>

O melhor tratamento da MTB, diferente da TB pulmonar, ainda não foi bem estabelecido em estudos clínicos. A maioria dos consensos recomendam uma fase de indução de 2 meses com 4 drogas (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) seguido de 10 meses de terapia dupla (rifampicina e isoniazida), sendo a rifampicina e isoniazida os pilares do tratamento. O tempo da fase de manutenção pode ser estendido de acordo com a evolução clínica e/ou bacteriológica.<sup>3,7,10</sup>

Entre os fármacos de primeira linha, a isoniazida é o único agente bactericida que atravessa livremente a barreira hematoencefálica, atingindo concentração líquórica semelhante à sérica. Além disso, a isoniazida tem atividade bactericida precoce e potente, resultando na redução da carga bacilar durante os dois primeiros dias de tratamento. Já a rifampicina, etambutol e estreptomicina penetram mal a barreira hematoencefálica, mesmo no cenário de inflamação meníngea. A pirazinamida penetra livremente no SNC, mas o seu papel na meningite tuberculosa é incerto, dado o seu efeito bacteriostático e pouca atividade contra os bacilos mais antigos e em repouso.<sup>31</sup>

A rifampicina apesar de não penetrar bem no SNC (concentração líquórica cerca de 30% da plasmática), apresenta papel central no tratamento da MTB, uma vez que foi mostrado por diversos estudos aumento de mortalidade em pacientes com resistência à esta droga.<sup>3,7</sup>

Rifampicina, isoniazida e pirazinamida são considerados medicamentos obrigatórios na primeira fase do tratamento da MTB. Não há nenhuma evidência que baseie a escolha do quarto medicamento, no entanto, as mais utilizadas são o etambutol ou a estreptomicina. Nenhuma delas penetra bem o SNC na ausência de inflamação e ambas possuem efeitos colaterais importantes. A estreptomicina não deve ser usada em gestantes e deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal. O etambutol pode causar neurite óptica e deve ser usado com cuidado principalmente em pacientes comatosos.<sup>3,7</sup>

Alguns autores defendem o uso da etionamida como 4º medicamento, principalmente em países da África, pois ela penetra bem a barreira hematoencefálica mesmo na ausência de inflamação.<sup>16</sup>

As fluoroquinolonas também podem ser usadas como 4º medicamento do esquema. Apresentam uma boa penetração no SNC (70%), no entanto, não se conhece completamente sua farmacocinética no SNC, nem seu perfil de segurança em terapias prolongadas.<sup>3,7</sup>

O uso das fluoroquinolonas como 5º medicamento em associação ao esquema quádruplo convencional tem sido estudado recentemente. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, que incluiu pacientes infectados e não infectados pelo HIV, foi realizado entre 2011 e 2014 no Vietnã. Este estudo comparou a terapia convencional para MTB, com 4 drogas (RIPE- rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) por 9 meses, à terapia intensificada, que incluía doses mais altas de rifampicina associada a levofloxacino nos primeiros 2 meses como 5º medicamento. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos após 9 meses de seguimento.

32

O uso de corticóide como adjuvante no tratamento da MTB é recomendado para todos os pacientes por um período mínimo de 4-8 semanas. Acredita-se que o uso de corticóide está associado à atenuação da resposta inflamatória, embora seu mecanismo exato de ação não seja completamente elucidado. Vários estudos mostraram melhores desfechos com menores taxas de mortalidade e complicações em pacientes em uso de corticoide.<sup>3,10,33</sup>

Apesar de amplamente utilizado na prática clínica diária, o benefício dos corticóides ainda é controverso nos pacientes infectados pelo HIV. Thwaites et al.<sup>34</sup> realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado no Vietnã, que incluiu 545 doentes a partir dos 14 anos de idade, diagnosticados com MTB, com ou sem infecção pelo HIV. O objetivo era avaliar se o tratamento adjuvante com dexametasona reduz o risco de morte ou sequelas grave após nove meses de seguimento. Foi observado redução de mortalidade com o



uso da dexametasona, no entanto, não houve redução de sequelas graves.<sup>34</sup>

O tratamento da MTB em PVHA é um desafio pelo risco de interação medicamentosa e de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), que pode ser fatal. O melhor momento para o início da terapia antirretroviral (TARV) ainda é controverso. O consenso britânico (2009) sugere que em pacientes com linfócitos T CD4+ < 100 células/mm<sup>3</sup>, a TARV deve ser iniciada nas primeiras 2 semanas do início do tratamento da MTB. Em pacientes com linfócitos T CD4+ 100-200 células/mm<sup>3</sup>, nos primeiros 2 meses. E em pacientes com linfócitos T CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>, a TARV pode ser adiada, de preferência até o final do tratamento da MTB.<sup>3</sup>

O consenso brasileiro (2019) recomenda o início de TARV para pacientes com contagem de LT-CD4+ < 50 céls/ mm<sup>3</sup>, em até duas semanas após o início de tratamento da TB. Já para pacientes com CD4 ≥ 50 céls/mm<sup>3</sup>, recomenda o início do TARV na 8ª semana.<sup>10</sup>

A resistência aos tuberculostáticos na MTB representa um grande problema devido à variabilidade de penetração das drogas no SNC e a sua possível associação com piores desfechos. A MTB mono ou multiresistente implica em tempo prolongado de tratamento, uso de drogas mais tóxicas e custos mais elevados. A infecção pelo HIV é um importante fator de risco para TB mono e multiresistente.<sup>31,32</sup>

Poucos estudos avaliaram a relação entre os diferentes padrões de resistência aos fármacos e seus efeitos sobre a resposta ao tratamento e mortalidade por MTB. O potente efeito bactericida da isoniazida, juntamente com sua excelente penetração no SNC sugerem que a resistência a esse fármaco pode resultar em piores desfechos.<sup>31</sup>

Em casos de monoresistência comprovada à isoniazida, é recomendado substituí-la por uma fluoroquinolona (por exemplo,

moxifloxacino ou levofloxacino) e prolongar o tratamento para 12 meses.<sup>3</sup>

A TB multirresistente (TB-MDR) é definida pela resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida. O diagnóstico e tratamento da MTB-MDR é um desafio, o antecedente de exposição às drogas tuberculostáticas e de contato com indivíduos com TB-MDR deve ser investigado. Nesses casos, a melhor combinação de drogas, dose e tempo de tratamento é desconhecida.<sup>16</sup>

A OMS recomenda para o tratamento de TB pulmonar MDR pelo menos quatro fármacos novos (não usados anteriormente), sendo uma droga injetável (por exemplo, capreomicina) associada a fluorquinolona (por exemplo, levofloxacino), dois fármacos acompanhantes (por exemplo, terizidona, etionamida) e fármacos adicionais (por exemplo, pirazinamida, etambutol) na primeira fase. No entanto, não faz nenhuma recomendação específica para a MTB. Existem poucos dados disponíveis sobre a penetração e efetividade das drogas de segunda linha no SNC. Etionamida, protionamida e cicloserina penetram bem no SNC e parecem ter boa efetividade. Os aminoglicosídeos não penetram bem a barreira hematoencefálica e existem relatos do seu uso intratecal.<sup>10</sup>

## **2. JUSTIFICATIVA**

O diagnóstico da MTB é um desafio, principalmente nas PVHA. Métodos diagnósticos mais sensíveis e rápidos precisam ser estudados para que o tratamento correto seja instituído precocemente, o que impacta diretamente na redução de mortalidade e sequelas neurológicas.

Devido à falta de métodos rápidos e com boa sensibilidade, o diagnóstico da MTB é, na maioria das vezes, presuntivo.

Consequentemente, o tratamento costuma ser iniciado de forma empírica, o que implica em uma proporção de casos tratados desnecessariamente. Isso gera não só malefícios para o paciente, que é submetido a um tratamento prolongado e com alta toxicidade sem indicação, como também, gera gastos elevados aos serviços de saúde.

O GeneXpert/MTB RIF é uma técnica promissora no diagnóstico da MTB por ter mostrado elevada sensibilidade e especificidade em estudos prévios, além de ser rápido, seguro e de fácil execução. Em 2014, esse método começou a ser usado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), inicialmente para amostras de escarros e, posteriormente, em outros materiais biológicos, incluindo o LCR.

Previamente, estudo observacional retrospectivo, realizado no IIER, analisou amostras de 101 pacientes, em um período de 12 meses (outubro de 2014 a setembro de 2015). Esse estudo identificou uma baixa prevalência (3%) de resultados positivos do GeneXpert MTB/RIF no LCR, sensibilidade moderada (50%) para MTB confirmada por cultura e alta especificidade (100%). O volume de LCR, usualmente, usado para a realização do teste na ocasião deste estudo foi em média 1 a 2 ml e as amostras não eram centrifugadas.<sup>55</sup> Com o propósito de aumentar a probabilidade pré-teste e otimizar o rendimento do GeneXpert MTB/RIF no LCR, foi realizada reunião aberta no auditório no IIER, intitulada “Meningites tuberculosas: podemos melhorar o diagnóstico?”, no dia 28/11/2017 (ANEXO V). Essa reunião foi organizada pelo Grupo de Neurociências do IIER e o Núcleo de Assistência Integrada à Pesquisa e Ensino (NAIPE) de tuberculose do IIER, com participação da Diretora da Divisão de Apoio Diagnóstico e Terapêutico do IIER, sendo recomendado, para a realização do GeneXpert MTB/RIF no LCR, que o processamento de amostras seja realizado com maior volume de LCR e após centrifugação. Assim, foi sugerido que, a partir de janeiro de 2018, as amostras de LCR encaminhadas para realização do GeneXpert MTB/RIF, fossem

previamente centrifugadas e tivessem o volume mínimo padronizado de 5 ml.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto desta recomendação no desempenho do GeneXpert/MTB RIF em amostras de LCR analisadas no período de janeiro a dezembro de 2018.

O IIER é referência nacional no atendimento de pessoas vivendo com HIV/AIDS. Por isso, é importante a avaliação do desempenho das novas metodologias diagnósticas disponíveis. Por outro lado, considerando que se trata de um hospital público, é essencial a otimização dos recursos disponíveis, visando uma abordagem racional e econômica.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Principal:**

- Identificar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia do teste rápido molecular (GeneXpert-MTB/RIF) em amostras de LCR de pacientes com diagnóstico definitivo de MTB.

#### **3.2. Secundários:**

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial e evolutivo dos pacientes que tiveram diagnóstico de MTB definitiva.

## 4. PACIENTES E MÉTODOS

**Desenho:** Estudo observacional, descritivo e retrospectivo.

**Local:** IIER

**Período:** janeiro de 2018 a dezembro de 2018.

**Crítérios de inclusão:** Foram incluídos todos os pacientes (adultos > 16 anos), infectados pelo HIV, que tiveram o GeneXpertMTB/RIF e cultura para *M. tuberculosis* realizadas, concomitantemente, em amostras de LCR, como resultado da investigação assistencial rotineira devido à suspeita de MTB. Nos casos de pacientes com mais de uma amostra de LCR processada, foi considerada, para a análise do valor diagnóstico, o resultado do primeiro LCR realizado.

**Crítérios de exclusão:** Casos com informações insuficientes para atingir os objetivos propostos.

### **Definições:**

- Infecção pelo HIV: o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV foi realizado com pelo menos 2 testes, um de triagem e outro confirmatório. No IIER, é realizado primeiramente para triagem, um imunoensaio (IE) de 3<sup>o</sup> geração, que é um teste rápido (TR), seguido pelo Western Blot (WB), que é mais específico. A combinação de 2 ou mais testes tem o objetivo de aumentar o VPP de um resultado reagente.<sup>36</sup> Casos com diagnóstico prévio e notificação e/ou cadastro nas plataformas do Ministério da Saúde não precisaram repetir os testes diagnósticos.

- MTB definitiva: é definida pela presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, irritabilidade, vômitos, febre, rigidez de nuca, convulsão, sinais neurológicos focais, alteração do nível de consciência ou letargia; associado à positividade da cultura para *M.tuberculosis*, pesquisa de BAAR ou teste molecular no líquido.<sup>20</sup>

De acordo com os parâmetros de referência do laboratório do IIER, os valores de normalidade das variáveis líquóricas utilizadas neste estudo foram: proteínas  $\leq 40\text{mg/dl}$ , celularidade  $\leq 5$  células/ml, glicose  $\geq 50$  mg/dl, ADA  $\leq 4$  UI/L e lactato  $\leq 22\text{mg/dl}$ .

### **Procedimentos:**

Desde o início do período do presente estudo, o laboratório do IIER incorporou mudanças técnicas para o processamento das amostras no GeneXpert/MTB RIF. Usualmente, o volume de LCR empregado para o GeneXpert/MTB RIF foi de 5 ml e as amostras foram centrifugadas. Contudo, amostras com apenas 1-2 mL e não centrifugadas também foram processadas. Lamentavelmente, não existe registro do volume de cada amostra, portanto, não podemos categorizar, nem fazer análises mais precisas em função do volume e centrifugação. O estudo anteriormente realizado no IIER, e publicado recentemente<sup>55</sup>, utilizou amostras não centrifugadas, mas tampouco detalhou o volume de LCR utilizado para o processamento do GeneXpert/MTB RIF, sendo usualmente usados 1-2 ml.

O levantamento de dados iniciou-se a partir dos registros das amostras de LCR, enviadas para o laboratório de análises do IIER, para realização do GeneXpert-MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). Os dados foram eletronicamente extraídos das bases de dados que contêm as solicitações do GeneXpert-MTB/RIF. Na sequência, foram buscados os resultados de cultura em meio líquido (MGIT) e pesquisa

de BAAR no LCR, de todas essas amostras. Segundo pré-especificado, foram incluídas todas as amostras de LCR encaminhadas, concomitantemente, para o GeneXpert-MTB/RIF e cultura para micobactéria, no período estudado.

Dados laboratoriais referentes aos parâmetros do LCR foram extraídos do sistema Sigh4 ou, caso necessário, dos livros de registro no Setor de Líquor do IIER. Os dados epidemiológicos, clínicos e radiológicos dos pacientes que tiveram diagnóstico de MTB definitiva foram obtidos no prontuário eletrônico (sistema Si4) e no sistema da radiologia do hospital. Esses dados foram coletados utilizando uma ficha estruturada (Anexo II).

Para a avaliação da contagem de linfócitos T CD4+, utilizamos o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (SISCEL), buscando o exame do período equivalente à internação.

### **Análise Estatística:**

Os dados levantados foram tabulados em planilha do Excell, exportados para o SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 21, onde realizamos os cálculos dos percentuais, frequências, médias, medianas, valores mínimos e máximos e desvio padrão.

A comparação entre os testes foi apresentada através do índice de *Kappa*, (taxa de concordância entre os testes). Considerou-se que não houve concordância entre as variáveis quando o valor de Kappa foi menor que 0; a concordância foi fraca ou leve com valores de 0 a 0,39; concordância moderada valores de 0,40 a 0,59; concordância substancial de 0,60 a 0,79 e concordância quase perfeita de 0,80 a 1.

Para o cálculo do valor diagnóstico foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo) e acurácia e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. O nível de significância de 5% (0,050) foi adotado para a aplicação dos testes estatísticos. Os resultados foram apresentados em forma de tabelas e gráficos.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

O trabalho foi executado após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do IIER e Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos (SPTC) obedecendo às diretrizes sobre pesquisa em seres humanos.

### **5.1. TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido):**

A pesquisa apresenta caráter retrospectivo, por levantamento de dados no prontuário eletrônico e no laboratório do IIER (livros de Lígquer e software do GeneXpert), os quais foram mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

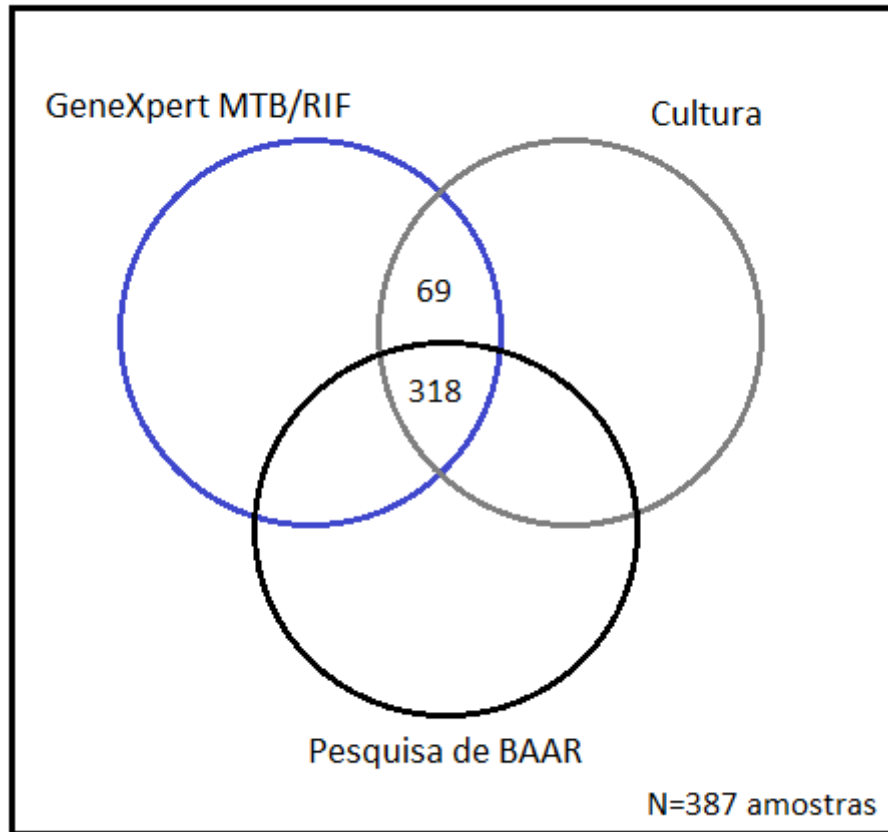


## 6. RESULTADOS

O levantamento de dados inicial resultou em 513 amostras de LCR submetidas ao GeneXpert MTB/RIF. Dessas 513 amostras, 61 não foram submetidas à cultura para micobactérias, 29 eram de pacientes não infectados pelo HIV, 11 eram de pacientes com idade menor que 16 anos e 25 apresentavam dados insuficientes. Portanto, após essas exclusões, o número total de amostras incluídas neste estudo foi de 387. Esse número de amostras correspondeu a 289 pacientes, já que alguns deles tiveram o GeneXpert MTB/RIF realizado mais de uma vez no período estudado.

Das 387 amostras, 69 não foram submetidas a pesquisa de BAAR, logo, um total de 318 amostras foram submetidas aos 3 testes concomitantemente (Figura 1).

**Figura 1: Distribuição das amostras de líquido cefalorraquidiano de pessoas vivendo com HIV/AIDS com processamento de GeneXpert MTB/RIF, cultura para micobactérias e pesquisa direta de bacilos ácido álcool resistentes.**



BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente.

As 387 amostras incluídas no estudo corresponderam a 289 pacientes, dos quais 199 (68,9%) indivíduos foram do sexo masculino.

A mediana da idade dos 289 pacientes estudados foi de 41 anos (variação: 20-78 anos). A mediana da contagem dos linfócitos T CD4+ foi de 67 células/mm<sup>3</sup> (variação: 2-1226 células/mm<sup>3</sup>) (Tabela 1).

**Tabela 1. Descrição das médias, desvios-padrão, valores mínimos e valores máximos relativos às variáveis quantitativas (idade e contagem de linfócitos T CD4+) dentre 289 pacientes selecionados para o estudo.**

	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	41,8	41	11,4	20	78
CD4+	156,8	67	214,9	2	1226

Para análise da imunossupressão, categorizamos as amostras em três faixas de valores de linfócitos T CD4+: menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, entre 200 e 499 células/mm<sup>3</sup> e maior ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup>. Dos 289 pacientes selecionados para o estudo, 279 (96,5%) tinham valor de linfócitos T CD4+ disponível no sistema. Na maioria dos pacientes (209/279, 74,9%), a contagem de linfócitos T CD4+ foi menor que 200 células/mm<sup>3</sup>. Em 50/279 (17,9%) pacientes, a contagem de linfócitos T CD4+ esteve entre 200 e 499 células/mm<sup>3</sup> e em apenas 20/279 (7,1%) pacientes, a contagem foi maior ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2. Distribuição das frequências e respectivos percentuais da contagem de linfócitos T CD4 + categorizados por grau de imunossupressão dentre 289 pacientes selecionados para o estudo.**

Contagem de linfócitos T CD4 + (células/mm <sup>3</sup> )	Frequência (n)	Percentual (%)
Menor que 200	209	72,3%
200 a 499	50	17,3%
Acima de 500	20	6,9%

Das 387 amostras incluídas, o GeneXpert MTB/RIF foi positivo em apenas 3,3% casos e a cultura para micobactérias foi positiva em 3,8% casos. Na Tabela 3, se apresentam esses resultados, assim como os da pesquisa de BAAR.

**Tabela 3. Descrição das frequências e respectivos percentuais dos resultados do GeneXpert MTB/RIF, cultura para micobactérias e pesquisa de BAAR dentre 387 amostras de LCR de PVHA**

Variável	Categoria	Frequência (n)	Percentual (%)
GeneXpert MTB/RIF n = 387	Negativo	374	96,6%
	Positivo	13	3,4%
Cultura n = 387	Negativo	372	96,2%
	Positivo	15	3,8%
Pesquisa de BAAR n = 318	Negativo	316	99,3%
	Positivo	2	0,6%

BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente. LCR: líquido cefalorraquidiano. PVHA: pessoas vivendo com HIV/AIDS

Das 387 amostras incluídas, apenas 17 (4,4%) tiveram algum teste confirmatório positivo para MTB. Essas 17 amostras correspondem a 9 pacientes, que são os que tiveram o diagnóstico de MTB definitiva. As 13 amostras com GeneXpert MTB/RIF positivo correspondem a 8 pacientes, as 15 amostras com cultura positiva correspondem a 8 pacientes e as 2 amostras com pesquisa de BAAR positiva a 2 pacientes. Apenas 1 paciente apresentou GeneXpert MTB/RIF positivo com cultura negativa.

Para as análises do valor diagnóstico (sensibilidade, especificidade, valor preditor positivo, valor preditor negativo e acurácia) do GeneXpert MTB/RIF, foram considerados 8 casos com culturas para micobactérias positivas e 280 casos com culturas negativas. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF foi de 87,5% (IC 95%, 47-99,7%) e a especificidade foi de 100% (IC 95%, 98,7-100%). A Tabela 4 mostra os resultados do valor diagnóstico do GeneXpert MTB/RIF em amostras de LCR.

**Tabela 4. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia do GeneXpert MTB/RIF comparado à cultura para micobactérias dentre amostras de LCR de 288 PVHA**

	Valores	IC 95%	
		Lim. Inferior	Lim. Superior
S	87,5%	47%	99,7%
E	100%	98,7%	100%
VPP	100%		
VPN	99,6%	98%	99,9%
Acurácia	99,65%	98%	99,9%

S: Sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; IC: Intervalo de Confiança; LCR: Líquido cefalorraquidiano; PVHA: pessoas vivendo com HIV/AIDS

Das 387 amostras que foram submetidas concomitantemente ao GeneXpert MTB/RIF e à cultura, houve concordância em 98,4% (n=381) dos resultados. A discordância foi de 1,6% (n=6). O coeficiente de concordância *Kappa* foi de 0,74 (concordância substancial).

Dos 9 pacientes com diagnóstico de MTB definitiva, apenas um (11,1%) teve os três métodos positivos concomitantemente (paciente A) em pelo menos uma amostra; sete (77,8%) tiveram cultura e GeneXpert MTB/RIF positivos, porém a pesquisa de BAAR não foi realizada em duas amostras (pacientes B e G); um (11,1%) teve apenas GeneXpert MTB/RIF positivo, com cultura e pesquisa de BAAR negativos (paciente F); um (11,1%) teve apenas a cultura positiva, com GeneXpert MTB/RIF e pesquisa de BAAR negativos (paciente I). Como mostrado na Tabela 5, dos 9 pacientes, três tiveram mais de uma amostra de líquido submetida aos testes diagnósticos confirmatórios. Nos três casos (pacientes C, D, H), o GeneXpert MTB/RIF e a cultura foram positivas na primeira amostra e a pesquisa de BAAR negativa.

**Tabela 5. Descrição das frequências e respectivos percentuais dos resultados de culturas, pesquisas de BAAR e GeneXpert MTB/RIF nas amostras de LCR dos 9 pacientes com MTB definitiva.**

Paciente	Amostra nº	Cultura	Pesquisa de BAAR	GeneXpert MTB/RIF	Data da Amostra
A	1	P	P	P	3/2018
B	1	P	NR	P	9/2018
C	1	P	N	P	6/2018
C	2	P	N	P	6/2018
C	3	P	N	P	6/2018
C	4	P	N	P	6/2018
C	5	P	N	N	6/2018
C	6	P	N	P	6/2018
D	1	P	N	P	10/2018
D	2	P	N	N	10/2018
E	1	P	N	P	8/2018
F	1	N	N	P	7/2018
G	1	P	NR	P	9/2018
H	1	P	N	P	7/2018
H	2	P	P	N	7/2018
H	3	N	N	P	7/2018
I	1	P	N	N	2/2018

NR: Não Realizado; BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente; MTB: Meningite Tuberculosa; LCR: líquido cefalorraquidiano; P: Positivo; N: Negativo

Dos 9 pacientes com diagnóstico de MTB definitiva, a maioria era do sexo masculino 7/9 (77,8%).

A mediana de idade dos pacientes com MTB definitiva foi de 40 (variação: 29-57) anos.

A mediana da contagem de células T CD4+ nessa população foi de 29 (variação: 8-97) células/mm<sup>3</sup>.

A mediana da carga viral (CV) dos pacientes com MTB definitiva foi de 107.970 (variação: 0-2.659.701) cópias/ml.

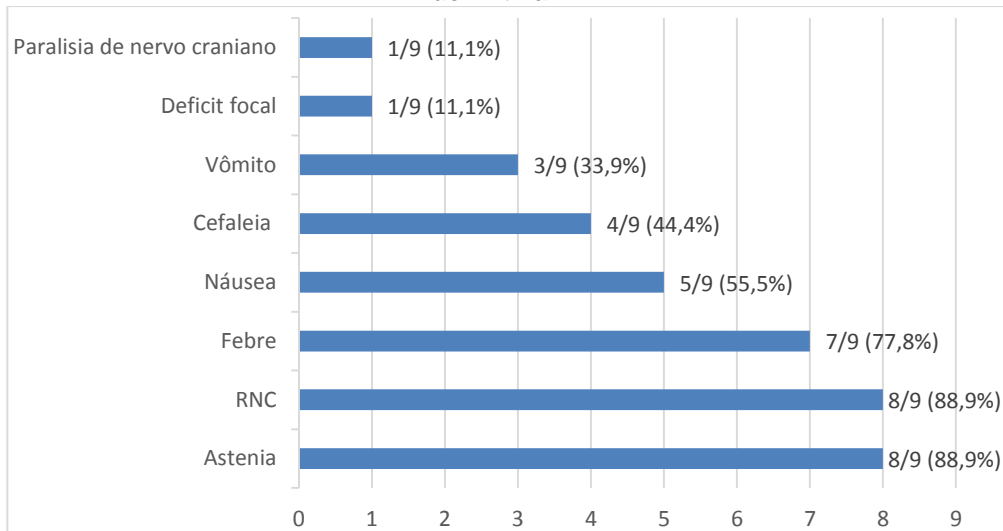
**Tabela 6. Descrição das frequências e respectivos percentuais relativos às variáveis quantitativas – idade, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral dos 9 pacientes que tiveram diagnóstico de MTB definitiva.**

	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	42,5	40	11,2	29	57
Linfócitos T CD4+ (Células / mm <sup>3</sup> )	37,2	29	27	8	97
Carga Viral (Cópias / ml)	501.000	107.970	504.089	0	2.659.701

Dos 9 pacientes com MTB definitiva, 3 (33,3%) não faziam uso de TARV devido diagnóstico de HIV recente; 3 (33,3%) abandonaram o tratamento, 2 (22,2%) faziam uso irregular de TARV e 1 (11,1%) fazia uso regular de TARV.

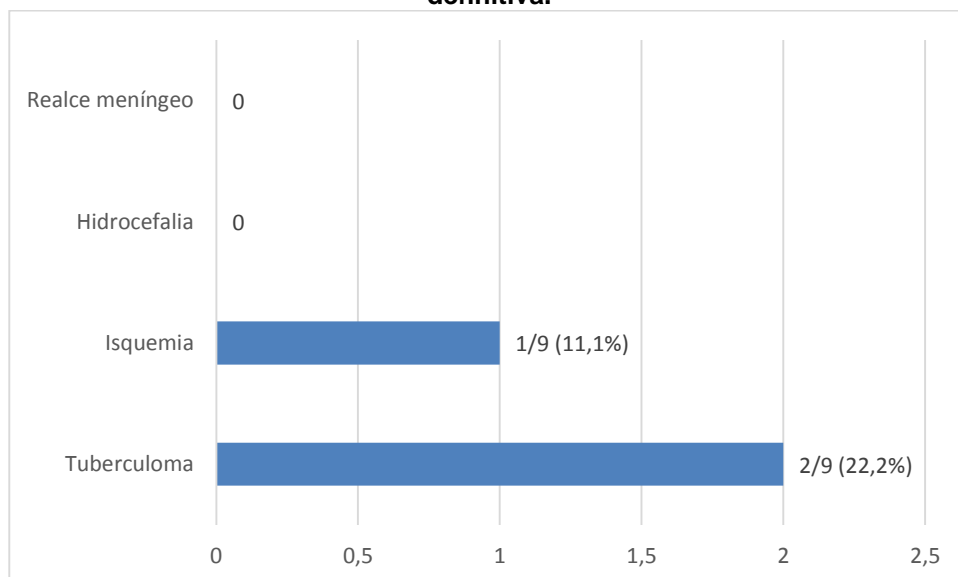
Em relação às queixas iniciais, dos 9 pacientes com diagnóstico de MTB definitiva, todos apresentaram sintomas sistêmicos e todos apresentaram sintomatologia por um período maior que 5 dias da admissão. Astenia foi o sintoma mais relatado, presente em 8/9 (88,9%), seguido de febre, presente em 7/9 (77,8%), náusea em 5/9 (55,5%), cefaleia em 4/9 (44,4%) e vômito em 3/9 (33,9%). Rebaixamento do nível de consciência foi relatado em 8/9 (88,9%) pacientes. Sintomas menos frequentes foram: déficit focal em 1/9 (11,1%), paralisia de par de nervos cranianos em 1/9 (11,1%). Nenhum paciente apresentou crises convulsivas.

**Gráfico 1: Prevalência dos sinais e sintomas nos 9 pacientes com MTB definitiva**



Dos 9 pacientes com MTB definitiva, 8/9 (88,8%) foram submetidos à TC de crânio e/ou RM de crânio durante a internação. As alterações identificadas por esses exames de imagem foram: tuberculoma em 2/9 (22,2%) e isquemia em 1/9 (11,1%). Nenhum paciente apresentou hidrocefalia, realce meníngeo ou abscesso tuberculoso (Gráfico 2).

**Gráfico 2: Prevalência das alterações radiológicas nos 9 pacientes com MTB definitiva.**

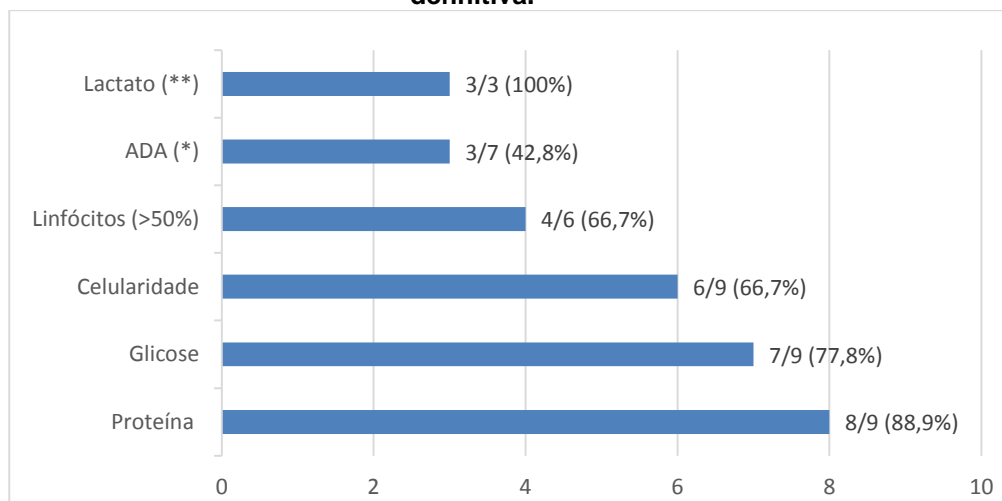




Em relação aos parâmetros líquóricos iniciais, as alterações encontradas foram: hiperproteiorraquia em 8/9 (88,9%), hipoglicorraquia em 7/9 (77,8%), aumento de celularidade em 6/9 (66,7%), e destes, predomínio linfocitário (>50%) em 4/6 (66,7%). Apenas 7 pacientes tiveram o ADA realizado no líquido, sendo 3/7 (42,8%) com valor aumentado, apenas 1 paciente com resultado >10UI/L. Apenas 3 pacientes tiveram o lactato realizado no líquido, todos com valor aumentado.

Dos pacientes com MTB definitiva, 6/9 (55,5%) apresentaram alteração de celularidade, proteínas e glicose, simultaneamente no LCR. Nenhum paciente apresentou perfil quimiocitológico completamente normal. O Gráfico 3 demonstra os detalhes dos achados líquóricos dos pacientes com MTB definitiva.

**Gráfico 3: Prevalência das alterações líquóricas nos pacientes com MTB definitiva.**



(\*) ADA foi realizada em 7 pacientes. (\*\*) Lactato foi realizado em 3 pacientes

Dos 9 pacientes com diagnóstico de MTB definitiva, todos apresentaram queixas respiratórias, sendo que 8 (88,9%) tiveram diagnóstico confirmado de TB pulmonar. Apenas 1 paciente não apresentou confirmação etiológica em secreção respiratória, nem evidência radiológica sugestiva de TB pulmonar. Ainda dos 9 pacientes

com MTB, 3 (33,3%) apresentaram TB em outros compartimentos: abdominal, 1 (11,1%); ganglionar, 1 (11,1%); e ósseo, 1 (11,1%).

O tratamento para TB com o esquema RIPE foi iniciado durante a internação em 8/9 (88,9%) pacientes, sendo que 1/9 (11,1%) não recebeu tratamento (paciente I). Não houve identificação de resistência em cultura e/ou GeneXpert MTB/RIF de nenhum paciente.

Durante a internação, nenhum paciente do grupo com MTB definitiva teve outro diagnóstico neurológico confirmado.

Durante a internação, 3/9 (33,3%) pacientes faleceram e o restante teve alta. Dos pacientes que faleceram, 1 apresentou os 3 testes confirmatórios positivos, 1 apresentou cultura e GeneXpert MTB/RIF positivos, não tendo realizado a pesquisa de BAAR, e 1 apresentou apenas a cultura positiva. Este último apresentou como alterações em LCR, hiperproteinorraquia discreta (45 mg/dL) e aumento de lactato (28,8 mg/dL). Dentre a sintomatologia, apresentou apenas febre e astenia. Não apresentou sintomas neurológicos, não realizou TC/RNM de crânio e não houve evidência de TB em outro sítio, não recebendo tratamento para TB.

A Tabela abaixo descreve as principais características dos pacientes com MTB definitiva. (Tabela 7)

Tabela 7: Descrição do perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e radiológico dos pacientes com MTB definitiva

Pac	Idade	Sexo	HIV	CD4	CV	TARV	Sinais e sintomas	Líquor	Radiologia (alterações)	TB em outro sítio	Recebeu RIPE	Desfecho
A	51	M	sim	8	10.538	abandono	febre, RNC, astenia	C:1, P:35, G:39	tuberculoma	pulm, abd	sim	óbito
B	57	M	sim	29	2659701	dg recente	Febre, náusea, astenia, RNC	C:5 (L:20%), P:51, G:41	não	pulm	sim	alta
C	33	M	sim	33	1069959	abandono	Febre, cefaleia, náusea, RNC, vômito, astenia	C: 155 (L:29%), P: 338, G:38	não	pulm	sim	alta
D	29	M	sim	27	0	TARV reg	Febre, cefaleia, náusea, RNC, vômito, astenia	C:91 (L:85%), P:80, G:43	não	pulm, ósseo	sim	alta
E	32	M	sim	44	352895	dg recente	Cefaleia, RNC, náusea, astenia	C: 138 (L:4%), P:172, G:39	isquemia	pulm, abd, ganglionar	sim	alta
F	56	M	sim	23	256	TARV reg	Febre, astenia, RNC	C:28 (L:79%), P:67, G:52	não	pulm	sim	alta
G	34	M	sim	97	107970	dg recente	Astenia, defict focal, paralisia de NC, RNC	C:72 (L:92%), P:146, G:34	não	pulm, abd	sim	óbito
H	40	F	sim	59	34019	TARV irreg	Febre, cefaleia, náusea, RNC, vômito, astenia	C:173 (L:48%), P:120, G:14	tuberculoma	pulm	sim	alta
I	51	F	sim	15	275945	abandono	Febre, astenia	C:2 (L:19%), P:45, G:55	exame não realizado	não	não	óbito

Pac: paciente / CD4: cc/mm<sup>3</sup> / CV: carga viral / HIV (cópias/ml) / M: masculino / F: feminino / RNC: Rebaixamento do nível de consciência / C: células por mL / L: linfócitos (%) / PT: proteína total (mg/dL) / G: glicose (mg/dL) / NC: nervo craniano / pulm: pulmonar / abd: abdominal / dg: diagnóstico / TARV: terapia antiretroviral

## 7. DISCUSSÃO:

O presente estudo mostrou uma sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF no LCR, comparado à cultura de 87,5% (IC 95%, 47-99,7%), especificidade de 100% (IC 95%, 98,7-100%), VPP de 100%, VPN de 99,6% (IC 95%, 98-99,9%), e acurácia de 99,65% (IC 95%, 98-99,9%). Adicionalmente, a concordância de resultados dos 2 métodos foi substancial (*Kappa* 0,74). Nossos resultados são, maioritariamente, compatíveis com a literatura. Porém, existe uma variabilidade ampla de valores, principalmente de sensibilidade, descritos nos estudos prévios.

O diagnóstico etiológico da MTB é desafiador em decorrência da falta de ferramentas diagnósticas rápidas e sensíveis e da característica paucibacilar do LCR. A necessidade de um teste que possa diagnosticar a MTB rapidamente e com precisão, especialmente na sua fase inicial, é fundamental. Nesse contexto as técnicas de biologia molecular foram introduzidas, uma vez que detectam DNA específico do *M. tuberculosis*.<sup>37</sup> O GeneXpert MTB/RIF é um teste rápido, seguro e promissor que mostrou sensibilidade superior aos testes convencionais (cultura e pesquisa de BAAR) em estudos prévios. No entanto, ainda não é amplamente utilizado, devido a diversos motivos, incluindo custo.<sup>8</sup>

Em 2014, a OMS recomendou a utilização do GeneXpert MTB/RIF em detrimento à microscopia convencional e cultura em amostras de LCR como o teste diagnóstico preferencial, se o volume da amostra for baixo ou se não for possível obter espécimes adicionais para fazer um diagnóstico rápido.<sup>28,40</sup>

Esta recomendação se baseou em uma meta-análise realizada por Denkinger et al.<sup>38</sup>, que avaliou o desempenho diagnóstico do GeneXpert MTB/RIF em diversas amostras não respiratórias, incluindo o LCR. Foram incluídos 13 estudos que compararam o GeneXpert MTB/RIF à cultura em amostras de LCR, totalizando 839 amostras, das

quais 159 tinham cultura positiva. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF foi de 80,5% (IC 95%, 59,0–92,2%) e a especificidade 97,8% (IC 95%, 95,2–99%), considerando a cultura como padrão-ouro. A sensibilidade variou amplamente entre os estudos incluídos, de 51-100%.<sup>38</sup>

Nessa mesma meta-análise, outros 5 estudos, que totalizaram 711 amostras líquóricas compararam o GeneXpert MTB/RIF a um padrão de referência composto, que considerava variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para a classificação dos casos. A sensibilidade encontrada foi de 62,8% (IC 95%, 47,7–75,8%), especificidade de 98,8% (IC 95%, 95,7–100%) e o VPN de 84%.<sup>38</sup> A menor sensibilidade descrita neste sub-grupo de pacientes deve ser avaliada cautelosamente, já que nestes casos, não existe comprovação da etiologia tuberculosa.

Ainda nessa meta-análise, em 10 estudos, as amostras incluídas passaram por um processo de centrifugação que aumentou a sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF de 51,3% (IC 95%, 35,5-67,1%) para 84,2% (IC 95%, 78,3-90,1%). Por outro lado, a centrifugação da amostra não afetou a especificidade do teste.<sup>38</sup>

Entre os estudos selecionados nessa meta-análise, os de Patel et al.<sup>8</sup> e Nhu et al.<sup>39</sup> contribuíram para a maior parte das amostras incluídas, 151 e 386 respectivamente.<sup>38</sup>

Patel et al.<sup>8</sup> realizaram um estudo de coorte prospectivo na África do Sul e encontrou uma sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF de 67% (IC 95%, 53-79%) e especificidade de 94% (IC 95%, 85–98%) comparado aos casos de MTB microbiologicamente comprovada (cultura e/ou pesquisa de BAAR). O VPP foi de 90% (IC 95%, 76-97%) e o VPN de 77% (IC 95%, 66-86%). Este estudo, inicialmente utilizou pequenos volumes (1 ml) de líquido sem centrifugação para a realização

do GeneXpert MTB/RIF, e posteriormente usou 3ml de líquido centrifugado. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF foi maior quando maiores volumes de LCR (3ml) foram centrifugadas *versus* menores volumes (1ml) não centrifugadas (82% [IC 95%, 62-94%] *versus* 51% [IC 95%, 35-66%]; P = 0,004).<sup>8</sup>

No Vietnã, Nhu et al.<sup>39</sup> também realizaram um estudo de coorte prospectivo que mostrou uma sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF de 59,3% (IC 95%, 51- 66%) e especificidade de 99,5% (IC 95%, 97-100), comparado a um padrão de referência clínico. Os valores preditivos positivo e negativo foram de 99,1% (IC 95%, 95-100%) e 72,5% (IC 95%, 66-77,8%), respectivamente. Comparado à cultura, a sensibilidade foi de 85,1% (IC 95%, 77-90%). Esse mesmo estudo mostrou um incremento de 20,6% na sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF, comparado ao padrão de referência composto, quando as amostras eram centrifugadas, no entanto, não mostrou diferença significativa relacionada ao volume da amostra analisada.<sup>39</sup>

A cultura é um padrão de referência imperfeito, por isso grande parte dos estudos comparam o GeneXpert MTB/RIF também a um padrão de referência composto, que é estabelecido por cada autor. Geralmente, o padrão de referência composto avalia a probabilidade de MTB através da combinação de variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e/ou radiológicas,<sup>38</sup> mas também está sujeito a limitações.

Posteriormente a estes trabalhos, Bahr et al.<sup>29</sup> conduziram um estudo de coorte prospectivo em Uganda a fim de avaliar, exclusivamente, o efeito da centrifugação do líquido no desempenho do GeneXpert MTB/RIF. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF quando comparado a casos de MTB comprovados microbiologicamente (cultura e/ou pesquisa de BAAR) em amostras de LCR centrifugadas foi de 72% *versus* 28% em amostras não centrifugadas (P=0,008). A especificidade e o VPP foram de 100% nos dois grupos, o VPN foi de

87% nas amostras não centrifugadas *versus* 94% nas centrifugadas. A mediana do volume de LCR centrifugado foi de 6 ml, entretanto, o volume mediano mínimo necessário para qualquer teste positivo de GeneXpert MTB/RIF (centrifugado ou não centrifugado), foi de 3,5 ml.

29

Como mostrado pelos estudos citados, a sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF, em amostras de LCR, varia amplamente de acordo com a forma que elas são processadas. Portanto, para otimizar o rendimento do teste, a padronização é importante.<sup>2,38</sup>

Um importante problema do uso do GeneXpert MTB/RIF em amostras não respiratórias é a falta de validação do teste para cada espécime. Até os dias atuais, o GeneXpert MTB/RIF não está aprovado para uso em LCR, mas a experiência clínica é cada vez mais robusta. Por outro lado, diferente do que se conhece para o escarro, também não está bem estabelecido se a realização do GeneXpert MTB/RIF em mais de uma amostra de LCR aumenta a sua sensibilidade.<sup>28</sup> Os estudos de Patel et al.<sup>8</sup> e Bahr et al.<sup>29</sup> sugerem que quando a primeira amostra é negativa e existe alta suspeita de MTB uma segunda amostra, idealmente com maior volume, pode aumentar a sensibilidade do teste. Porém, esses estudos não foram realizados especificamente para responder essa questão.

No nosso estudo, 91 pacientes tiveram o GeneXpert MTB/RIF realizado em mais de uma amostra de LCR, porém nenhum paciente apresentou a primeira amostra negativa e a segunda positiva. Em relação à pesquisa de BAAR, apenas 1 paciente apresentou resultado positivo na segunda amostra. E nos 2 pacientes que apresentaram resultados discordantes entre GeneXpert MTB/RIF e cultura, foi realizada apenas 1 amostra de cada. A partir desses dados, podemos hipotetizar que, no nosso contexto, a segunda amostra não parece acrescentar valor diagnóstico ao GeneXpert MTB/RIF. Porém, maiores

estudos são necessários para abordar esta questão. Por outro lado, no presente estudo, infelizmente, não obtivemos informação detalhada dos volumes de LCR utilizados para a realização dos testes. Possivelmente, no caso de uma primeira amostra negativa, uma segunda amostra com maior volume poderia ter contribuído para diagnosticar mais casos de MTB.

Observamos uma concordância substancial entre os resultados do GeneXpert MTB/RIF e da cultura. Entre os poucos resultados discordantes, houve predomínio de amostras com cultura positiva e GeneXpert MTB/RIF negativo, o que não era esperado, já que o GeneXpert MTB/RIF em tese detecta uma menor carga micobacteriana. Esse dado, pode sugerir condições de processamento sub-ótimas das amostras líquóricas submetidas ao GeneXpert MTB/RIF.

A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF comparada à cultura, calculada em nosso estudo, está dentro da faixa de variação mostrada pela literatura. Notamos que o valor calculado a partir do nosso estudo, está mais próximo daqueles encontrados nas análises de amostras centrifugadas e/ou com maior volume líquórico.

Como mencionado nos métodos deste estudo, desde o início do período do trabalho, o laboratório do IIER incorporou mudanças técnicas para o processamento das amostras no GeneXpert/MTB RIF. Usualmente, o volume empregado para o GeneXpert/MTB RIF foi de 5 ml e as amostras foram centrifugadas. Porém, amostras com apenas 1-2 ml, sem centrifugação prévia, não deixaram de ser processadas. Além disso, não existe registro do volume de cada amostra. Apesar de não haver padronização rigorosa para todas as amostras, principalmente relacionada ao volume utilizado, observamos melhora do desempenho do GeneXpert/MTB RIF, quando comparado a estudo anteriormente realizado no IIER, em que todas amostras de LCR



tinham volume usual de 1-2 ml e não foram centrifugadas.<sup>55</sup> No entanto, devemos avaliar estes resultados com cautela.

Acreditamos que o rendimento diagnóstico das amostras submetidas ao GeneXpert MTB/RIF no IIER poderia melhorar se houvesse um processamento técnico padronizado em que todas as amostras fossem centrifugadas, com um volume mínimo estipulado, por exemplo, 5 ml. Por outro lado, o volume ideal para o processamento do GeneXpert MTB/RIF não está estabelecido e pode ser difícil de ser obtido na prática clínica diária, por exemplo, 6-10 ml.<sup>29,39</sup> Por esse motivo é importante a elaboração de um manual de procedimentos diagnósticos e algoritmos de manejo de pacientes com suspeita de MTB, assim como treinamento dos funcionários do laboratório e da equipe médica (incluindo médicos residentes), visando otimizar o rendimento do teste diagnóstico. Contudo, o escasso número de casos de MTB confirmada por cultura, levanta a possibilidade de observar, na atualidade, uma real baixa frequência de MTB no nosso centro. Por outro lado, condições como processamento de amostras com pouco volume, também limitam o rendimento das próprias culturas.

A especificidade encontrada no nosso estudo, e nos citados anteriormente, é cerca de 95-100%, o que reforça o conceito de que um resultado positivo do GeneXpert MTB/RIF deve ser considerado como diagnóstico. Por outro lado, devido à sensibilidade variável, um teste negativo não é suficiente para descartar a doença frente à hipótese diagnóstica clínica.

Observamos, neste estudo, um número excessivo de solicitações de GeneXpert MTB/RIF em amostras de líquido. Como citado anteriormente, 91 pacientes tiveram o GeneXpert MTB/RIF realizado em mais de uma amostra líquida. Dos pacientes com MTB definitiva, 3/9 (33,3%) tiveram novas solicitações do exame, mesmo

após resultado positivo da primeira amostra. Destes, 1 paciente teve 5 amostras processadas em um mesmo mês.

Apesar das recomendações para a otimização do GeneXpert MTB/RIF, proposto no início do período deste estudo, observamos um número muito baixo de amostras com resultado positivo (apenas 13), frente ao número de solicitações do teste (387 amostras de 289 pacientes). Assim, apenas 8 pacientes de 289 incluídos neste estudo, tiveram diagnóstico confirmado mediante GeneXpert/MTB RIF. Portanto, fica demonstrado que persiste o uso irracional desta técnica diagnóstica. Em contrapartida, como mencionado anteriormente, houve melhora do desempenho do GeneXpert/MTB RIF em amostras de LCR de pacientes com MTB definitiva.

Portanto, é especialmente importante a implementação de protocolos/fluxogramas, além do treinamento dos médicos assistentes e residentes, visando estabelecer as indicações de solicitação do exame e reduzir o uso irracional do teste diagnóstico. Paralelamente, é fundamental a padronização dos procedimentos realizados pelos funcionários do laboratório. No caso do GeneXpert MTB/RIF, por se tratar de um exame ainda custoso, é particularmente importante que sua execução seja otimizada e a solicitação bem indicada. A facilidade de acesso a um exame pode levar a sua solicitação de forma rotineira e fora de um contexto clínico-laboratorial adequado.

Considerando os altos custos envolvidos na aquisição e manutenção dessa tecnologia, acreditamos que é importante estabelecer um fluxograma diagnóstico para a abordagem das meningites nos pacientes HIV/AIDS, no IIER. O uso de um fluxograma, por estruturar a investigação diagnóstica leva ao uso mais racional dos recursos disponíveis, destinando-os a quem de fato tem indicação e evitando que eles esgotem, como já aconteceu em algumas oportunidades na instituição.

Bahr et al.<sup>41</sup>, propôs um algoritmo diagnóstico para abordagem das síndromes meníngeas no paciente HIV/AIDS, que inclui como principal diagnóstico diferencial da MTB a meningite criptocócica. Além disso, reforçam a importância da centrifugação e do uso de volumes grandes de líquido para a realização do GeneXpert MTB/RIF.<sup>41</sup>

A MTB deve ser considerada uma emergência e a terapia empírica deve ser instituída prontamente na suspeita clínica inicial. Mesmo na presença de testes confirmatórios negativos, se a suspeita de MTB permanecer, baseada em parâmetros epidemiológicos, clínicos, líquóricos e/ou radiológicos, o tratamento deve ser mantido.  
41,42

Apesar de todos os esforços no sentido de aperfeiçoar o diagnóstico microbiológico da MTB e dos resultados promissores mostrados nos estudos que avaliaram o GeneXpert MTB/RIF em amostras de LCR, a falta de um método ideal, que apresente alta sensibilidade, especificidade, VPP e VPN fazem com que uma proporção significativa dos diagnósticos de MTB, ainda sejam presuntivos. Além dessa dificuldade, os achados clínicos são inespecíficos e comuns a outras infecções do SNC, principalmente a meningite criptocócica, mas também, superponíveis à meningite bacteriana, particularmente na listeriose, assim como neurosífilis, toxoplasmose cerebral, entre outras. Também os achados radiológicos podem ser inespecíficos ou semelhantes às outras doenças neurológicas como meningite criptocócica, meningite bacteriana, neurosífilis, etc.<sup>43</sup>

O nosso estudo teve como objetivo secundário descrever o perfil epidemiológico, clínico, radiológico e líquórico dos pacientes com diagnóstico de MTB definitiva. Os nossos achados referentes a essas variáveis, foram semelhantes aos descritos na literatura.

A análise do perfil epidemiológico dos pacientes incluídos no nosso estudo com diagnóstico de MTB definitiva mostrou predomínio de indivíduos do sexo masculino, mediana de idade de 40 anos e pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>).

As PVHA estão em maior risco para todas as formas de TB extrapulmonar, incluindo a MTB. Este risco é maior em níveis mais avançados de imunossupressão.<sup>45</sup> Entre as infecções oportunistas que acometem o SNC, a MTB é a 3ª mais comum (depois de toxoplasmose cerebral e meningite criptocócica), e entre as causas de meningite oportunista é a 2ª mais comum (depois da meningite criptocócica).<sup>46,47,48</sup>

O diagnóstico diferencial da MTB *versus* a meningite criptocócica merece um comentário especial. Ambas doenças apresentam um quadro clínico e também liquórico muito semelhante. Ambas se apresentam, principalmente, como meningite ou meningoencefalites subagudas, mas formas agudas ou crônicas podem ser identificadas. Por isso, a diferenciação entre as duas doenças sem exames diagnósticos específicos é muito difícil. Em países de baixa e média renda, as ferramentas laboratoriais são limitadas e o diagnóstico microbiológico confirmatório, muitas vezes, não é possível. Estudos realizados na África Subsaariana e no Brasil compararam os achados clínicos e liquóricos dos pacientes com diagnóstico de MTB e meningite criptocócica.<sup>30,50</sup> Febre, rigidez de nuca, rebaixamento do nível de consciência, pleocitose e predomínio neutrofílico foram alterações mais frequentes nos pacientes com MTB, enquanto pressão de abertura elevada, náuseas e vômitos foram mais comuns nos pacientes com meningite criptocócica.<sup>30</sup> Contudo, não foi possível elaborar algoritmos que possam discriminar entre essas doenças baseando-se apenas em parâmetros clínicos e liquóricos. Concluindo-se, portanto, a necessidade de utilizar testes rápidos, sensíveis e específicos.<sup>30,50</sup>

Atualmente, o teste de fluxo lateral que identifica antígenos criptocócicos, parece ser o melhor teste que preenche esses critérios

50

Os estudos de Croda et al.<sup>21</sup>, Marais et al.<sup>44</sup>, Cecchini et al.<sup>22</sup> e Katrak et al.<sup>23</sup>, que descreveram o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e radiológico de pacientes infectados pelo HIV com MTB, também mostraram, similarmente ao mostrado no presente estudo, predomínio de indivíduos do sexo masculino, na faixa etária dos 30-40 anos, com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>).

Em relação às alterações clínicas presentes nos pacientes com MTB definitiva, as mais frequentes descritas no nosso estudo foram astenia, rebaixamento do nível de consciência e febre, seguido de náusea, cefaleia e vômitos. A presença de rigidez de nuca não esteve em nenhum paciente. A maioria (88,9%) dos pacientes apresentaram pelo menos 3 sintomas concomitantes sugestivos de MTB. As características clínicas da MTB são semelhantes às de muitas meningites e meningoencefalites, o que dificulta o diagnóstico clínico dessa doença. Na literatura, a febre e cefaleia também são os sintomas mais frequentemente descritos. A frequência do restante dos sinais e sintomas foi variável entre os estudos analisados.<sup>21,23,44</sup>

Croda et al.<sup>21</sup> descreveram que a tríade clássica de febre, cefaleia e sinais meníngeos estava presente em apenas 15% dos pacientes e febre e cefaleia, simultaneamente em 60% casos. No nosso estudo, a tríade clássica não esteve presente em nenhum paciente, e febre e cefaleia simultaneamente em 33,3% dos casos. Devido aos sintomas inespecíficos, uma alta suspeição clínica e complementação laboratorial são necessários para o diagnóstico oportuno de MTB.<sup>21</sup>

Vários estudos observacionais que comparam a apresentação clínica da MTB em pacientes com e sem infecção pelo HIV, mostram que a frequência de sintomas como febre, cefaleia, vômitos e perda de peso são semelhantes em ambos os grupos.<sup>45</sup> Katrak et al.<sup>23</sup> mostraram que os pacientes infectados pelo HIV apresentam alterações cognitivas com maior frequência. Contudo, não mostrou diferença em relação à manifestação dos outros sinais e sintomas entre as populações.<sup>23</sup>

As alterações liquóricas clássicas da MTB são aumento de celularidade com predomínio linfocitário, aumento de proteínas e consumo de glicose. Esses parâmetros não estão universalmente presentes nos casos de MTB. Ocasionalmente, o líquido pode ter apresentações atípicas ou se apresentar sem alterações.<sup>46</sup> As alterações liquóricas mais frequentes em nosso estudo foram aumento de proteína e consumo de glicose. Dos pacientes com MTB definitiva, 5/9 (55,5%) tinham 3 ou mais parâmetros alterados simultaneamente. Observada apenas alteração de proteína em 1/9 (11,1%), apenas alteração de glicose em 1/9 (11,1%), alteração simultânea de proteína e glicose em 1/9 (11,1%) e alteração simultânea de proteína e celularidade em 1/9 (11,1%). Não foram observadas amostras sem alterações. Croda et al.<sup>21</sup> mostraram, que apenas 64% dos pacientes com MTB tinham 3 parâmetros liquóricos alterados simultaneamente e que 4% tinham líquido sem nenhuma alteração.<sup>21</sup> Checcini et al.<sup>22</sup> e Katrak et al.<sup>23</sup> mostraram que pacientes coinfectados (HIV e MTB) apresentam menor celularidade e menor proteinorraquia quando comparados aos não HIV. Vidal et al.<sup>24</sup> observaram que quanto maior o grau de imunossupressão, ou seja, pacientes com linfócitos TCD4<50 cel, menos alterações inflamatórias liquóricas são encontradas. Portanto, indivíduos com MTB e infectados pelo HIV podem ter um amplo espectro de manifestações liquóricas e a ausência do perfil liquórico clássica não deve retardar a suspeita diagnóstica de MTB e a iniciação oportuna do tratamento específico.<sup>22,23</sup>

As alterações radiológicas mais frequentes apresentadas pelos pacientes do nosso estudo foram presença de tuberculoma, seguida de isquemia. Nenhum paciente apresentou mais que 1 lesão sugestiva de MTB, 3 pacientes apresentaram apenas 1 alteração, 1 paciente não realizou exame radiológico e 62,5% dos que realizaram o exame, não apresentaram nenhuma alteração. Esses achados são compatíveis com os descritos na literatura para pacientes infectados com HIV.

Os achados radiológicos dominantes na MTB incluem realce meníngeo basal, hidrocefalia, tuberculoma e infartos no parênquima cerebral. A influência da infecção pelo HIV na apresentação radiológica da MTB tem sido extensivamente investigada, e os achados sugerem que o realce meníngeo basal e a hidrocefalia são menos comuns em pacientes infectados pelo HIV. Por outro lado, os indivíduos infectados pelo HIV são mais propensos a apresentar infartos cerebrais e lesões de massa.<sup>17,23</sup>

Katrak et al.<sup>23</sup> mostraram que os pacientes infectados pelo HIV apresentam com mais frequência alterações isquêmicas de predomínio cortical e hidrocefalia secundária a atrofia cerebral, enquanto nos pacientes não infectados as alterações isquêmicas tem predomínio em ganglios da base e a hidrocefalia comunicante é mais comum.<sup>23</sup>

Entre as limitações desse estudo, estão o número pequeno de amostras positivas e a falta de processamento técnico padronizado, principalmente no que diz respeito ao uso de um volume mínimo estipulado, por exemplo, 5 ml; ou pelo menos, houvesse registro de volume utilizado em cada amostra. Além disso, a estratégia ideal seria revisar todos os 387 prontuários dos pacientes que realizaram GeneXpert MTB/RIF e cultura e a partir dos dados específicos, classificá-los em MTB definitiva, MTB provável, MTB possível e Não MTB, a fim de identificar os pacientes, que apesar de todos os testes confirmatórios negativos, apresentavam maior probabilidade de MTB.

Entretanto, apesar desta abordagem ter sido realizada no estudo anterior do nosso grupo no IIER, não houve aumento importante do número de casos prováveis. Finalmente, no presente estudo, o GeneXpert MTB/RIF foi comparado com a cultura, a qual, apesar de ser considerada o padrão ouro, apresenta sensibilidade moderada (cerca de 60-70%). Portanto, nossos resultados somente podem ser extrapolados para estudos similares.

O GeneXpert MTB/RIF avaliado no presente estudo se mostrou uma ferramenta rápida e efetiva, tornando-se um importante elemento na avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de MTB no IIER. A rapidez na confirmação diagnóstica da MTB melhora a abordagem clínica do paciente, tanto por auxiliar na introdução precoce do tratamento, quanto por permitir a descontinuação de outras terapias, quando uma abordagem empírica ampla é adotada inicialmente. No entanto, não é isento de custo e por isso, deve ser solicitado criteriosamente, visando identificar os pacientes com maior probabilidade de ter MTB, antes de requisitar o teste.

## **8. CONCLUSÕES:**

- O GeneXpert MTB/RIF em amostras de LCR, comparado à cultura, apresentou sensibilidade de 87,5% (IC 95%, 47-99,7%), especificidade 100% (IC 95%, 98,7-100%), VPP 100%, VPN 99,6% (IC 95%, 98-99,9%) e acurácia de 99,65% (IC 95%, 98-99,9%).
- A maioria dos pacientes com diagnóstico de MTB definitiva foi do sexo masculino com idade mediana de 40 anos e



imunossupressão grave. A maioria dos pacientes teve apresentação clínica caracterizada pela baixa frequência de cefaleia e elevada frequência de rebaixamento de nível de consciência, assim como presença de TB pulmonar. O perfil líquórico clássico de MTB foi observado em ao redor da metade dos pacientes. A letalidade intrahospitalária foi elevada (~33%).

## 9. REFERÊNCIAS

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 31;14:709.
3. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 2009, 59 (3):167-187.
4. Thwaites G., Chau TT, Farrar J.J. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004 Jan; 42(1):378-9.
5. Thwaites GE, Chau T, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*. 2002 Oct 26; 360(9342): 1287-92.
6. Phillip N, William T, John DV. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol*. 2015; 37(1): 1 – 9.
7. Torok ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*. 2015, 113:117–131.
8. Patel VB, Theron G, Lenders L, Matinyena B, Connolly C, Singh R, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study. *PLoS Med*. 2013 Oct, 10(10):e1001536.
9. Ho J, Marais BJ, Gilbert GL, Ralph AP et al. Diagnosing tuberculous meningitis - have we made any progress? *Trop Med Int Health*. 2013 Jun; 18(6):783-93.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019; 1-276.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. v 47, n 13; 2016.
12. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE/SP). Divisão de Tuberculose. Sala de Situação de

Tuberculose do Estado de São Paulo.  
<http://tuberculosesp.cealag.com.br/>.

13. Thwaites G.E., Toorn R., Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.
14. 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.* 2012, 7(9): 1101–1116.
15. Patkar D., Narang J., Yanamandala R., Lawande M., Shah G. V. Central Nervous System Tuberculosis Pathophysiology and Imaging Findings. *Neuroimag Clin N Am* 2012, 22: 677–705.
16. Thwaites G. E., Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 160–70.
17. Garg R.K., Sinha M.K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol.* 2011, 258:3–13.
18. Marais S, Pepper DJ, Marais BJ, Torok ME. HIV-associated tuberculous meningitis diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis (Edinb).* 2010 Nov; 90 (6): 367-74.
19. Bhigjee A.I., Padayachee R., Paruk H., Hallwirth-Pillay K.D., Marais S., Connolly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *International Journal of Infectious Diseases.* 2007, 11: 348—354.
20. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov; 10 (11): 803-12.
21. Croda M.G., Vidal J.E., Hernandez A.V., Molin T.D., Gualberto F.A., de Oliveira A.C.P. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients in Brazil: clinical and laboratory characteristics and factors associated with mortality. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e586–e591.
22. Cecchini D., Ambrosioni J., Brezzo C., Corti M., Rybko A., Perez M., Poggi S., Ambroggi M. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Feb;13 (2): 269-71.
23. 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. *Journal of the Neurological Sciences.* 2000, 181: 118–126.

24. Vidal J.E., de Oliveira A.C.P., Hernández A.V. CD4+ T-cell count and cerebrospinal fluid findings in HIV-infected patients with tuberculous meningitis. *INT J TUBERC LUNG DIS.* 2010, 14 (11): 1496–1498.
25. Chen P., Shi M., Feng G.D., Liu J.Y. et al. A Highly Efficient Ziehl-Neelsen Stain: Identifying *De Novo* Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* and Improving Detection of Extracellular *M. tuberculosis* in Cerebrospinal Fluid. *Journal of Clinical Microbiology* 2012, p. 1166–1170.
26. Caws M., Ha D.T.M., Torok E., Campbell J., Thu D.D.A., et al (2007) Evaluation of the MODS Culture Technique for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *PLoS ONE* 2(11): e1173.
27. Torok M.E., Chau T.T.H., Mai P.P., Phong N.D., Dung N.T., et al. (2008) Clinical and Microbiological Features of HIV-Associated Tuberculous Meningitis in Vietnamese Adults. *PLoS ONE* 3(3): e1772.
28. WHO 2013. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. WHO/HTM/TB/2013.16.
29. Bahr N.C., Tugume L., Rajasingham R., Kiggundu R., Williams D.A., Morawski B., Alland D., Meya D.B., Rhein, Boulware D.R. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with XpertW MTB/RIF of centrifuged CSF. *INT J TUBERC LUNG DIS* 19(10):1209–1215 Q 2015. The Union.
30. Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M, Reiss M, Kamphambale S, Scholing M, Waitt PI, Neuhann F. Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. *Trop Med Int Health.* 2010 Aug; 15(8): 910
31. Vinnard, C., Winston C.A., Wileyto, E.P., MacGregor, R.R., Bisson, G.P. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 341:c4451.
32. Heemskerk A.D., Bang N.D., Mai N.T.H., Chau T.T.H., Phu N.H., et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med* 2016, 374:124-34.
33. Torok M.E., Bang N.D., Chau T.T.H., Yen N.T. B., Thwaites G.E., et al. Dexamethasone and Long-Term Outcome of Tuberculous Meningitis in Vietnamese Adults and Adolescents. *PLoS ONE* 2011; 6 (12): e27821.

34. Thwaites, G.E. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *N Engl J Med* October 21 2004; 351:1741-1751.
35. Vinnard C., Winston C. A., Wileyto E. P., MacGregor R. R., Bisson G. P. Multidrug resistant tuberculous meningitis in the United States, 1993e2005. *Journal of Infection*. 2011, 63, 240e242.
36. Manual Técnico para o Diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, dezembro 2013.
37. Solomons R.S. et al. Commercial nucleic acid amplification tests in tuberculous meningitis—a meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014, 78 (4): 398 – 403.
38. Denkinger 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. *European Respiratory Journal* 2014, 44:435-446.
39. Nhu N.T., Heemskerk D., Thu do D.A., et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 226–233.
40. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2019, 50 (n.esp): 86-90. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicosBrasil>.
41. Bahr N.C., Marais S., Caws M., Crevel R., Wilkinson R.J., Tyagi J.S., Thwaites G.E., Boulware D.R.; for the Tuberculous Meningitis International Research Consortium. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clinical Infectious Diseases*, 2016 May 1; 62 (9): 1133-5.
42. Boyles T.H., Thwaites G.E. Appropriate use of the XpertW MTB/RIF assay in suspected tuberculous meningitis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2015. 19 (3): 276–277.
43. Tan I.L., Smith B.R., von Geldern G., Mateen F.J., McArthur J.C. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 2012 Jul 11 (7): 605-17.
44. Marais S., Pepper D.J., Schutz C., Wilkinson R.J., Meintjes G. Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. *PLoS ONE* (2011); 6(5): e20077.
45. Vinnard C., Macgregor R.R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS*.2009, 6:139–145.

46. Veltman J.A. et al. Meningitis in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: a review *J Int AIDS Soc.* 2014, 17 (1):19184.
47. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MD, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39:146-51.
48. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Fink MC, Pannuti CS, Trujillo JR. Aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a retrospective study in a referral center in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008; 50: 209-12.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, ano V, nº 01; 2016.
50. Vidal JE, Peixoto de Miranda EJF, Gerhardt J, Croda M, Boulware D. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics?. *S Afr J Med* 2017 (*in press*).
51. Patel VB, Theron G, Lenders L, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high-burden setting: a prospective study. *PLoS Med* 2013; 10:e1001536.
52. Bahr N C, Tugume L, Rajasingham R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpertw MTB/RIF of centrifuged CSF. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 1209-1215.
53. NhuNT, Heemskerk D, ThuDD, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 226–233.
54. Pink F, Brown T J, Kranzer K, Drobniewski F. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 809–811.
55. Azevedo, R.G., Dinallo, F.S., De Laurentis, L.S., Boulware, D.R., Vidal, J.E. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of HIV-related tuberculous meningitis in São Paulo, Brazil. *The International journal of tuberculosis and lung disease.* 2018, 22, 706-707.
56. Rufai S B, Singh A, Singh J, et al. Diagnostic usefulness of Xpert MTB/RIF assay for detection of tuberculous meningitis using cerebrospinal fluid. *J Infect.* 2017; 75: 125–131.

57. Ellis, J. et al. The Changing Epidemiology of HIV-Associated Adult Meningitis, Uganda 2015–2017. *Open Forum Infectious Diseases*, v.6, 10, October 2019.
58. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Revue Neurologique*. 2019 Sep - Oct;175(7-8):451-457.
59. Horne, DJ et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD009593.
60. Cresswell, FV et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30550-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30550-X)

## **ANEXOS:**

### ANEXO I - Ficha Estruturada

ID:	IDADE:	SEXO: F ( ) M ( )
COMORBIDADES:	HIV/AIDS : SIM ( ) NÃO ( )	
CD4: CV:	IO PRÉVIAS:	
TARV REGULAR: SIM ( ) NÃO ( )		
QUAL ESQUEMA?		
<b><u>CLÍNICA:</u></b> FEBRE: ( )      CEFALÉIA: ( )      NAUSEAS: ( )      VÔMITOS: ( ) CONVULSÃO: ( ) REBAIXAMENTO DO NÍVEL DA CONSCIÊNCIA: ( )      MENINGISMO: ( ) DÉFICIT FOCAL: ( ) OUTRO(S):		
<b><u>LÍQUOR DA ADMISSÃO:</u></b> HIPERTENSÃO INTRACRANIANA: CELULARIDADE (DIFERENCIAL): PROTEÍNAS:                      GLICOSE: ADA:                                      LACTATO: PESQUISA DE BAAR: GENEXPERT MTB/RIF: CULTURAS: TINTA DA CHINA:                      LÁTEX PARA CRIPTOCOCO:		
<b><u>RADIOLOGIA:</u></b> HIDROCEFALIA: ( )      ISQUEMIA: ( )                      REALCE MENINGEO: ( ) ) TUBERCULOMA: ( )      ABSCESSO TUBERCULOSO: ( ) OUTRO(S):		
<b><u>OUTROS DIAGNÓSTICOS DURANTE A INTERNAÇÃO:</u></b> NEUROLÓGICO: NÃO NEUROLÓGICO:		
<b><u>TB PRÉVIA:</u></b> SIM ( ) NÃO ( ) <b><u>SE SIM, QUAL SÍTIO?</u></b> <b><u>SE SIM, ALTA POR CURA?</u></b> SIM ( ) NÃO ( )	<b><u>TRATAMENTO PARA MTB NA INTERNAÇÃO ATUAL?</u></b> SIM ( ) NÃO ( ) <b><u>SE SIM, QUAL?</u></b> <b><u>TB EM OUTRO SÍTIO FORA DO SNC?</u></b> SIM ( ) NÃO ( )	
<b><u>DESFECHO:</u></b> ALTA: ( ) ÓBITO: ( ) COM SEQUELA: ( ) SEM SEQUELA: ( ) <b><u>SE SEQUELA, QUAL?</u></b>		



## **ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Utilização de Informações de Prontuário**

Título do estudo de caso: Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene Xpert MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Investigador Principal: FERNANDA SUYAMA DINALLO

Colaborador(es): José Ernesto Vidal Bermúdez, Renata Guise Soares de Azevedo, Rosa Marcuso, Rita de Cássia Hering Motta, Sílvia Cristina Barletti, Simone Aparecida de Souza, Vanessa Nieri Zanelatto

Nome da instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)

Prezado(a) Senhor(a):

Você está sendo convidado a participar do estudo “Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene Xpert MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas”. Durante sua participação neste estudo, gostaríamos de coletar dados do seu prontuário. Seu nome e dados que possam lhe identificar não serão divulgados, mantendo-se o sigilo em todas as fases do estudo.

Antes de concordar em participar deste estudo e autorizar o uso de seu prontuário, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. O(s) autor(es) deverá(ão) responder todas as suas dúvidas antes de você se decidir a participar. Você tem o direito de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo em seu tratamento nesta Instituição. Da mesma forma, o(a) senhor(a) pode se recusar a participar sem nenhum prejuízo para o seu seguimento no Instituto. Se você concordar em participar deste estudo, pediremos que você assine este termo de consentimento. Uma via deste consentimento informado será arquivada com o(a) pesquisador(a) principal e outra via será

fornecida a você.

- **Objetivos do estudo:** Avaliar o desempenho do “GeneXpert-MTB/RIF”, que é um teste que auxilia no diagnóstico de tuberculose, através da detecção de material genético da bactéria que causa essa doença. Este teste pode ser realizado em alguns líquidos do corpo. Neste estudo, será analisado o valor do teste em amostras de líquido, que é um líquido que banha o cérebro e a medula espinhal, a fim de auxiliar no diagnóstico de meningite tuberculosa, infecção das membranas que envolvem o cérebro pelo agente causador da Tuberculose. Além disso, este estudo tem como objetivo descrever características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes que tiveram diagnóstico confirmado. Desta forma, serão coletadas informações como idade, sexo, sintomas, se é portador do vírus do HIV, número de linfócitos TCD4 (refletem o grau de imunidade do paciente), análise do líquido (aparência do líquido, número de células, proteínas, glicose).
- **Procedimentos:** Sua participação nesta pesquisa consistirá exclusivamente na autorização da coleta de dados em seu prontuário, respeitado o anonimato (não informar o seu nome) e confidencialidade (segredo) das informações. Seu nome foi selecionado a partir de uma lista de pacientes que ficaram internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e, dentro os procedimentos realizados, foi coletado líquido e realizado o teste “GeneXpert MTB/RIF”, motivo do nosso estudo.
- **Benefícios:** Este estudo trará maior conhecimento sobre o tema estudado, sem benefício direto para você.
- **Riscos:** A quebra da confidencialidade desses dados é possível se pessoas não envolvidas nesta pesquisa tiverem acesso aos prontuários. Os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para manter a privacidade das informações sobre a sua saúde e prevenir o mau uso dessas informações. Os

participantes do estudo não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados em qualquer forma.

Se você tiver dúvidas sobre a pesquisa entra em contato com Investigador Principal. Fernanda Suyama Dinallo. Tel (18)981021011, e-mail: fer\_dinallo@yahoo.com.br

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tel: (11) 3896-1406,

email: comitedetica@emilioribas.sp.gov.br

Rubrica do Participante da Pesquisa: \_\_\_\_\_

Rubrica da pessoa que obteve o consentimento: \_\_\_\_\_

Ao assinar este TCLE em duas vias, ficando com uma delas demonstro que aceitei o convite para participar do estudo: “Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene Xpert MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.”, e que li este termo, o estudo foi explicado com palavras que eu consegui entender, discuti, fiz perguntas e estou satisfeito com as respostas.

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Nome legível do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

---

Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Nome legível da pessoa que obteve o consentimento

---

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

### **ANEXO III - Declaração de Confidencialidade e Utilização de Informações**

#### **1. Identificação dos membros do grupo de pesquisa:**

Nome completo (sem abreviação) CPF

FERNANDA SUYAMA DINALLO	363.125.598-58
JOSÉ ERNESTO VIDAL BERMÚDEZ	224.524.748-51
RENATA GUISE SOARES DE AZEVEDO	397.728.408-80
ROSA MARCUSO	032.644.098-44
RITA DE CÁSSIA HERING MOTTA	152.457.028-19
SÍLVIA CRISTINA BARLETTI	268.021.258-46
SIMONE APARECIDA DE SOUZA	154.138.898-44
VANESSA NIERI ZANELATTO	267.696.088-12

#### **2. Identificação da pesquisa:**

Título do Projeto: Meningite tuberculosa em pessoas vivendo com HIV/AIDS: avaliação do desempenho do teste rápido molecular (Gene Xpert MTB/RIF) no Instituto de Infectologia Emílio Ribas

- a. Instituição: **INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS (IIER)**
- b. Pesquisador Responsável: FERNANDA SUYAMA DINALLO

#### **3. Declaração:**


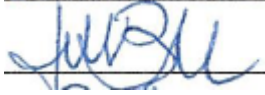
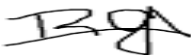
Nós, membros do grupo de pesquisa identificado acima, baseados nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Res CNS 466/12) e na


Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/93), declaramos que:

- a) O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP do IIER;
- b) O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Asseguraremos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização;
- d) Asseguraremos a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- e) O pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para a confidencialidade dos dados de pesquisa. Os sujeitos envolvidos serão informados dos limites da habilidade do pesquisador em salvaguardar a confidencialidade e das possíveis consequências da quebra de confidencialidade, caso seja necessário;
- f) Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo;
- g) Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será objeto de novo projeto de pesquisa, que será submetido à apreciação do CEP do IIER;
- h) Devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os sujeitos, assinaremos esse Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, para a salvaguarda de seus direitos.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Nome completo (por extenso) Data Assinatura**

FERNANDA SUYAMA DINALLO	09/01/2020	
JOSÉ ERNESTO VIDAL BERMÚDEZ	09/01/2020	
RENATA GUISE SOARES DE AZEVEDO	09/01/2020	

ROSA MARCUSO	09/01/2020	
RITA DE CÁSSIA HERING MOTTA	09/01/2020	
SÍLVIA CRISTINA BARLETTI	09/01/2020	
SIMONE APARECIDA DE SOUZA	09/01/2020	
VANESSA NIERI ZANELATTO	09/01/2020	

**ANEXO IV - Autorização para início do estudo****DIVISÃO CIENTÍFICA**

Despacho SPTC nº 76/2019

**PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 17/2019****TÍTULO:** "MENINGITE TUBERCULOSA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR (GENE XPERT-MTB/RIF) NO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS"**PESQUISADOR RESPONSÁVEL NO IIER:** JOSÉ ERNESTO VIDAL BERMUDEZ**PESQUISADORA PRINCIPAL:** FERNANDA SUJAYAMA DINALLO**COLABORADORES:** RENATA GUISE SOARES DE AZEVEDO, ROSA MARIA NASCIMENTO MARCUSSO, RITA DE CÁSSIA HERING MOTTA, SILVIA CRISTINA BARLETTI, SIMONE APARECIDA DE SOUZA, VANESSA NIERI ZANELATTO.**AUTORIZAÇÃO PARA INÍCIO DO ESTUDO**

Devidamente aprovado pelo Grupo de Assessoria Científica, Comitê de Ética em Pesquisa e Diretoria Técnica de Departamento deste Instituto, e regular quanto às informações sobre financiamento do projeto, o protocolo de pesquisa acima está **AUTORIZADO** para ter início.

Registre-se. Comunique-se.

São Paulo, 18 de outubro de 2019.

**Prof. Dra. Maria Aparecida Telles Guerra**  
Chefe de Saúde II da Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS  
Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos  
Av. Doutor Arnaldo, 165 - 01246-900 - São Paulo - SP  
Tel.: (11) 3896-1201 - email: pesquisacientifica@emilioribas.sp.gov.br



O Grupo de Neurociências do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) e o NAIFE (Núcleo de Assistência Integrada à Pesquisa e Ensino) de TUBERCULOSE convidam para o



## ENCONTRO DE ESPECIALISTAS

### **Meningite tuberculosa: como podemos melhorar o diagnóstico?**

- ✓ **Diretrizes e recomendações clínicas**

Dr. José Ernesto Vidal Bermudez

Doutor em Ciências pela CCD-SES, Médico Infectologista do HC-FMUSP e do IIER

- ✓ **Papel do GenXpert Mtb/RIF**

Dra. Renata Guise

Médica Infectologista, ex-Residente do IIER

- ✓ **Fluxo operacional da análise do líquido no IIER**

Dra. Aline Pivetta Corá

Doutoranda pela FMUSP, Diretora da Divisão de Apoio Diagnóstico e Terapêutico do IIER

**28 de novembro/2017, terça-feira, às 11h,**  
no Auditório Prof. Ivan de Oliveira Castro