

FATORES PROGNÓSTICOS DE LETALIDADE NA MENINGOENCEFALITE TUBERCULOSA

CEUCI NUNES*, SÉRGIO CUNHA**, IRÊNIO GOMES***, RITA LUCENA***,
DILCINEIA MORAES***, AILTON MELO***

RESUMO – Este é um estudo de prognóstico em que é avaliada uma coorte retrospectiva de 231 pacientes com diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa, com o objetivo de determinar os fatores prognósticos de letalidade. A idade variou de menos de 1 a 68 anos, com 97 pacientes (42%) na faixa etária igual ou inferior a 4 anos. Em 62 casos ocorreu a confirmação diagnóstica por líquido (cultura, baciloscopia, PCR) ou necropsia; nos demais casos o diagnóstico foi baseado em critérios clínicos, epidemiológicos e resposta terapêutica. Na análise multivariada observamos que os fatores prognósticos mais importantes foram: faixa etária menor que 4 anos, ocorrência de convulsão e alterações de consciência consideradas graves.

PALAVRAS-CHAVE: meningoencefalite tuberculosa, meningite tuberculosa, tuberculose do sistema nervoso central, prognóstico.

Prognostic factors for tuberculous meningoencephalitis lethality

ABSTRACT - In order to describe the lethality predictors of patients with tuberculous meningoencephalitis, records of 231 patients were analysed. Ages ranged from less than 1 year to 68 years. Ninety-seven patients (42%) were four years old or less. Apart from 73.2% of patients whose diagnosis was performed by clinical and epidemiologic criteria associated with response to specific therapy, 26.8% had diagnostic confirmation through cerebrospinal fluid (culture, bacilloscopy, PCR) or necropsy. The lethality predictors were: less than 4 years of age, seizures, and severe alterations of consciousness.

KEY WORDS: tuberculous meningitis, central nervous system tuberculosis, neuro-tuberculosis, prognostic.

A tuberculose é a principal causa de morte por agente infeccioso único e, devido ao aumento do número de casos e das formas multirresistentes, foi colocada em 1993 pela OMS como em estado de emergência no mundo¹. A meningoencefalite tuberculosa é a mais grave forma dentre as extrapulmonares, tem alta taxa de letalidade e alta frequência de sequelas neurológicas graves e incapacitantes^{2,3}.

Poucos estudos específicos sobre fatores prognósticos para letalidade foram encontrados na literatura revisada. Nestas publicações a idade (principalmente os extremos), a duração da enfermidade, o estágio clínico, a presença de déficits neurológicos, a negatividade da reação de Mantoux, a associação com outras formas de tuberculose, a associação com outras doenças, as características líquóricas e a resistência primária aos tuberculostáticos são destacados⁴⁻⁷.

No presente artigo, avaliamos os fatores prognósticos para letalidade intra-hospitalar em 231 pacientes com diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa internados no Hospital Couto Maia em Salvador, Bahia.

*Hospital Couto Maia; **Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (FAMED/UFBA); ***Divisão de Neuroinfecologia e Neuroepidemiologia do Departamento de Neuro-Psiquiatria da FAMED/UFBA. Aceite: 20-agosto-1998.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de prognóstico, no qual estudamos uma coorte retrospectiva composta por 231 pacientes com diagnóstico presuntivo ou confirmado laboratorialmente de meningoencefalite tuberculosa, com o objetivo de avaliar os fatores prognósticos de letalidade intra-hospitalar. Todos os casos estudados foram internados no Hospital Couto Maia e faziam parte de três bancos de dados que foram utilizados em pesquisas de meningites. O primeiro, composto por 99 pacientes com meningoencefalite tuberculosa, utilizado numa pesquisa nacional do Ministério da Saúde em 1983, o segundo com dados de prontuário de 1700 pacientes com meningite, colhidos entre 1990 e 1992, e o terceiro com dados de 809 pacientes colhidos prospectivamente, entre março e dezembro de 1994.

Nos 2608 casos que compunham os bancos de dados citados, foram aplicados critérios de exclusão: 1. pacientes transferidos; 2. que receberam alta sem terem feito uso de antibióticos ou esquema tríplice; 3. aqueles que apresentavam as seguintes características: cultura positiva no Líquor (LCR) ou no sangue para bactérias ou fungos; presença de bactérias pelo método de Gram; tinta da China para criptococo positiva no LCR; celularidade no LCR maior que 2000 células/mm³; celularidade maior que 1000 células/mm³ com predominância de neutrófilos, uso de tuberculostáticos antes da admissão hospitalar. Após esta seleção foram considerados todos os casos confirmados de meningite tuberculosa, identificados a partir do LCR (coloração pelo método de Ziehl, cultura, PCR) ou necropsia, independentemente do uso ou não do esquema tríplice, e os casos com diagnóstico provável, que apresentavam as seguintes características: 1. celularidade no LCR $\geq 10 \leq 1000$ células/mm³, com predominância de linfócitos; 2. proteinorraquia ≥ 60 mg/dL; 3. resposta terapêutica satisfatória ao esquema tríplice tuberculostático.

Nos pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram analisados os parâmetros demográficos (sexo, idade, procedência e ano do diagnóstico), clínicos e laboratoriais, e comparadas as características entre casos confirmados com os prováveis e entre todos os casos e o desfecho. Dentre as variáveis clínicas, dividimos as alterações do nível de consciência em leve (presença de irritabilidade, sonolência ou Glasgow ≥ 10) e moderado/grave (presença de coma ou com Glasgow < 10).

Na primeira etapa do estudo estatístico foi feita análise univariada, em que foram utilizados o teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher para avaliação das variáveis categóricas, e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis contínuas ou discretas. Na etapa seguinte, foi realizada análise multivariada utilizando-se a técnica de regressão logística. Para a análise estatística foram utilizados os programas EPI INFO versão 6.0 e o SPSS/PC versão 3.1.

RESULTADOS

Foram estudados 231 pacientes que preencheram os critérios definidos, sendo 127 (55%) do sexo masculino e 104 (45%) do sexo feminino. As idades variaram de menos de 1 ano a 68 anos e 42% dos pacientes tinham idade igual ou inferior a 4 anos.

Tabela 1. Evolução dos 231 casos de meningoencefalite tuberculosa de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	N (%)	Óbito	Alta
0 - 4 anos	97 (42,0)	74 (76,3)	23 (23,7)
5 - 14 anos	46 (19,5)	17 (36,9)	29 (63,0)
15 - 24 anos	30 (13,0)	17 (56,6)	13 (43,3)
25 - 34 anos	29 (12,6)	11 (37,9)	18 (62,1)
35 - 44 anos	18 (7,8)	12 (66,6)	06 (33,3)
45 - 55 anos	06 (2,6)	02 (33,3)	04 (66,6)
> 55 anos	05 (2,2)	02 (40,0)	03 (60,0)
Total	231 (100)	135 (58,4)	96 (41,6)

$$\chi^2 = 9,007 \quad p = 0,008$$

Os principais sinais e sintomas registrados nos 231 casos estudados foram: rigidez de nuca (85%); febre (81,2%); alteração do nível de consciência (79,2%), variando de sonolência a coma; convulsão (48,1%); e cefaléia (47,5%). O tempo de doença variou de algumas horas (paciente chegou ao hospital no mesmo dia do início dos sintomas) a 90 dias: média = 10,71; desvio padrão (dp) = 11,57.

O estudo do LCR mostrou celularidade média de 288,32 células/mm³ (dp=270,85); proteinorraquia média de 182,47 mg/dL (dp=101,08) e glicorraquia média de 42mg/dL (dp = 13,2).

Dos 231 pacientes, 146 (63,2%) usaram o esquema terapêutico específico para tuberculose e 68 (29,4%) não utilizaram; em 17 (7,4%) não foi possível a obtenção deste dado. Quanto ao uso de corticóide, ele foi prescrito para 114 (49,4%) pacientes, não utilizado em 78 (33,8%) e em 39 (16,8%) prontuários não foi possível a obtenção do dado.

Tabela 2. Análise Univariada - Evolução dos casos de meningoencefalite tuberculosa de acordo com as características clínicas e demográficas.

Característica	Alta	Óbito	P
Sexo (n / %)			
F	46 (46,4)	58 (43,0)	
M	50 (53,3)	77 (57,0)	
Idade em meses (média ± desvio padrão)	6,71 ± 2,29	5,75 ± 3,48	
Idade em anos (média ± desvio padrão)	17,57 ± 15,43	11,96 ± 14,83	*
Procedência (n / %):			
interior	16 (17,0)	34 (26,6)	
capital	74 (78,7)	93 (72,7)	
Tempo de doença (média ± desvio padrão)	11,0 ± 12,7	10,5 ± 10,3	*
Febre (n / %)	68 (71,6)	105 (77,8)	
Cefaléia (n / %)	27(15,1)	28 (37,2)	
Rigidez de nuca (n / %)	75 (79,8)	101(78,9)	
Convulsão (n / %)	16 (16,8)	61(45,9)	*
Alteração da consciência			
leve	25 (27,8)	42 (33,6)	*
moderada/grave	29 (32,2)	68 (54,4)	**
Celularidade no LCR (média ± desvio padrão)	310,9 ± 279,0	276,1 ± 203,5	
Glicose no LCR (média ± desvio padrão)	44,1 ± 11,8	41,3 ± 13,7	
Proteína no LCR (média ± desvio padrão)	173,5 ± 94,8	188,89 ± 105,24	
Uso esquema tríplice	74 (87,1)	72 (55,8)	**
Uso corticóide	52 (67,5)	62(53,9)	
Grupo			
Confirmados	16 (16,7)	46 (34,1)	
Prováveis	80 (83,3)	89 (65,9)	

*0.01; **0.001

Tabela 3. Análise multivariada. Evolução dos casos de meningoencefalite tuberculosa de acordo com as características clínicas e demográficas (etapas inicial e final da regressão logística múltipla).

Variável	Etapa inicial				Etapa final				
	N	Ψ	95% CI Ψ	P	N	Ψ	95% CI Ψ	Ψ	P
Sexo	231	1,224	0,72-2,07	0,456					
Celularidade no LCR*	230	1,752	1,01-3,03	0,0446					
Convulsão	160	3,722	1,85-7,49	0,0001	160	0,421	1,50-7,83		
Uso Corticóide	192	1,778	0,97-3,24	0,059					
Alteração de consciência grave	207	2,523	1,42-4,47	0,001	207	0,398	1,18-5,62	0017	
Alteração de consciência leve	207	1,297	0,71-2,36	0,391					
Proteína no LCR ⁵	230	1,001	0,97-1,03	0,251					
Glicose no LCR ⁵	230	0,983	0,96-1,00	0,104					
Faixa etária de zero a 4 anos	231	3,850	2,16-6,87	0,000	231	3,850	1,08-5,52	0,032	
Tempo de doença ⁵	223	0,996	0,97-1,02	0,734					
Celularidade no LCR ⁵	230	1,590	0,78-3,22	0,198					
Glicose no LCR**	230	1,8293	1,02-3,29	0,040					
Tempo de doença***	223	1,102	0,64-1,88	0,720					
Proteína no LCR****	230	1,204	0,61-2,39	0,595					

⁵ Variáveis quantitativas; *Celularidade no LCR com ponto de corte em 300 células/mm³; **Glicose no LCR com ponto de corte em 49 mg/dl; ***Tempo de doença com ponto de corte em 7 dias. ****Proteína no LCR com ponto de corte em 300 mg/dL; Ψ: odds ratio.

Dentre os 231 casos analisados, em 62 (26,8%) houve confirmação diagnóstica de meningoencefalite tuberculosa. Em 25 pacientes a necropsia firmou o diagnóstico, a pesquisa direta de BAAR no líquido foi positiva em três, a cultura em 36, PCR em 12. Em 14 casos a confirmação diagnóstica ocorreu por mais de uma forma. Em 169 pacientes (73,2%) o diagnóstico foi considerado provável por ter sido feito com base em informações clínicas, quadro do líquido e resposta ao tratamento específico.

Na análise univariada quando comparamos os casos que evoluíram para óbito com os que tiveram alta hospitalar observamos diferença na idade, quando estratificamos por faixa etária (Tabela 1). Quanto ao sexo, à procedência (se da capital ou do interior do Estado) e ao tempo de doença, os grupos foram semelhantes. As características clínicas como febre, cefaléia, rigidez de nuca foram igualmente distribuídas entre os casos que evoluíram para alta ou óbito. Já as alterações neurológicas, como convulsão, alteração do nível de consciência e alteração de nervos cranianos, ocorreram com mais frequência nos pacientes que evoluíram para óbito que nos que receberam alta (Tabela 2). As alterações líquóricas de celularidade, glicose e proteína mostraram-se semelhantes em ambos os grupos; entretanto no caso da glicose e da celularidade quando estratificados, a primeira com ponto de corte em 45 e a segunda em 300, foi observada diferença significativa. Não encontramos evento semelhante na análise de proteína.

Na regressão logística, utilizando o método de "stepwise", as variáveis preditoras de letalidade foram: alteração de consciência grave (coma), convulsão e faixa etária de 0 a 4 anos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo mostra ligeira predominância dos casos de meningoencefalite tuberculosa no sexo masculino (1,2:1), grande concentração de casos na faixa etária de 0 a 4 anos (42%) e pequeno número de casos em maiores de 55 anos (2,2%). A alta prevalência dessa infecção na faixa etária de 0 a 4 anos é determinada pelo estreito contato intra-domiciliar com pacientes bacilíferos⁸.

A gravidade da meningoencefalite tuberculosa é reafirmada pela alta taxa de letalidade (58,6%), que se acentua ainda mais nos menores de 4 anos (76,3%). Esta taxa calculada para os 231 casos agora estudados, reproduz os achados referentes aos 99 casos estudados na Bahia em 1983, que foi 55,3%⁹. Em outros países em desenvolvimento taxas também elevadas de letalidade foram observadas, como as descritas no Chile por Valenzuela e col. (32,6%) e na Índia por Singh e col. (43,4%)^{6,7,10}.

Em relação ao diagnóstico etiológico, este estudo reafirma as dificuldades de vários Serviços, quanto ao estabelecimento de um padrão-ouro para diagnóstico. A cultura do LCR continua a representar a mais específica forma de confirmação no entanto com tempo de determinação muito longo e sensibilidade baixa. Técnicas mais modernas, como PCR e outros testes de amplificação do DNA, são promissoras; entretanto não estão disponíveis na nossa prática clínica diária¹¹.

Na avaliação dos fatores prognósticos, na análise univariada, algumas variáveis estavam relacionadas com o óbito, como: faixa etária de 0-4 anos; convulsão; alteração do nível de consciência; confirmação diagnóstica; ano de internamento; glicose menor que 45mg/dL; celularidade no líquido inferior a 300 células/mm³. Algumas destas variáveis mantiveram a sua importância na fase inicial da regressão logística múltipla, quando foram avaliadas todas as variáveis conjuntamente, como a faixa etária, a convulsão, o coma, a glicorraquia e a celularidade no líquido. Entretanto com a continuação da análise, quando as variáveis de menor importância foram retiradas, foi observado que convulsão, alteração de consciência grave e faixa etária de 0-4 anos são os principais determinantes de óbito nesta população.

A literatura estudada mostra unanimemente a idade como fator prognóstico importante, principalmente os extremos, menores de 4 anos e maiores de 55 anos^{4,6,7}. No presente estudo, como apenas 5 casos compunham a faixa etária de maiores de 55 anos, a avaliação foi prejudicada. A gravidade dos casos de tuberculose em crianças acontece mesmo quando não existe comprometimento neurológico.

O comprometimento acentuado do nível de consciência caracteriza o estágio III da doença que está relacionado ao óbito numa frequência de 46 - 100%^{6,7,12}. Este estudo mostra que alguns pacientes, mesmo com curto tempo de doença, já chegam ao hospital em estágios avançados, limitando a atuação médica. A agressividade da doença observada nestes casos pode ser multifatorial, relacionada à virulência do bacilo, carga bacilar ou a características do hospedeiro a exemplo da desnutrição, alcoolismo e associação com outras doenças^{1,8}.

Em outros estudos, convulsão foi também determinada como fator prognóstico, e Misra e col. estabeleceram que sua ocorrência estava relacionada à presença de infarto cerebral, o que não foi avaliado nesta pesquisa^{13,14}.

As alterações líquóricas foram relacionadas ao prognóstico por Singh e col., sendo descrita maior letalidade nos pacientes com glicose abaixo de 40 mg/dL, proteínas acima de 200 mg/dL e cloretos abaixo de 650 mg/dL⁶. No nosso estudo não conseguimos observar a associação de características líquóricas com letalidade.

O tempo de doença, ao contrário do que foi encontrado por outros autores^{4,5}, não foi diferente entre os casos que evoluíram para óbito e os que receberam alta. Como em nossa casuística grande número de casos teve tempo de doença curto, isto pode indicar uma agressividade maior da infecção, justificando a alta taxa de letalidade observada em nossa população. A mensuração do tempo real de

doença numa população com grande número de crianças pode também ser prejudicada, devido ao nível baixo de informação observada nesta faixa etária.

O uso de corticosteróides, embora recomendado oficialmente no Brasil, não está definido como fator prognóstico para letalidade^{1,15}. Neste estudo observamos que o uso de corticoesteróides ocorreu em 59,4% dos pacientes. Este fato pode ter ocorrido devido a insegurança do médico quanto ao diagnóstico, o que faz com que use apenas o esquema tríplice.

Algumas variáveis descritas como indicadores de prognóstico, como a reação de Mantoux e a associação com outras formas de tuberculose⁷, não foram avaliadas por falta destes dados nos prontuários.

Algumas limitações deste estudo foram observadas. O fato de ser um estudo retrospectivo, cuja coleta de dados não foi planejada, prejudica a avaliação de algumas variáveis importantes como dados epidemiológicos para tuberculose, uso ou não de BCG e associação com outras doenças como por exemplo a AIDS. Da mesma forma, o fato de terem sido os dados coletados em prontuários no segundo banco de dados e prospectivamente nos dois outros, pode ter levado a viés de informação.

Diante dos dados avaliados, a prevenção desta doença precisa ser enfatizada. Uma proteção maior às crianças, principalmente entre 0 e 4 anos, em que a taxa de letalidade e morbidade são elevadas, faz-se necessária³. O aumento da cobertura vacinal com BCG, considerada pela OMS como prevenção efetiva das formas graves da doença, a busca ativa de casos e a introdução precoce do tratamento adequado são medidas que podem ajudar na reversão deste quadro epidemiológico^{1,16}.

Podemos concluir que a meningoencefalite tuberculosa continua sendo uma doença grave em nosso meio, que os principais preditores de letalidade são: faixa etária de 0 a 4 anos, convulsão e coma. Neste estudo as características liquóricas não foram relacionadas ao prognóstico, assim como o tempo de doença.

Agradecimentos - 1. Aos médicos do Hospital Couto Maia, Adelcy Tavares e Nilton Gomes, por permitirem a utilização dos dados colhidos em 1983; 2. aos profissionais do Hospital Couto Maia cuja organização do SAME permitiu a obtenção de dados fundamentais; 3. ao professor Aníbal Silvany Neto (Departamento de Medicina Preventiva-UFBA) pela ajuda fundamental na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas para o Controle da Tuberculose / Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, 1995.
2. Nunes C, Gomes I, Tavares A, Melo A. Características clínicas e laboratoriais de 62 casos de meningoencefalite tuberculosa. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:222-226.
3. Zuger A, Lowy F. Tuberculosis of the central nervous system. In Sheld WM, Whitney RJ, Durack DT (Eds). *Infections of the central nervous system*. New York: Raven Press, 1991:425-739.
4. Azambuja HCP, Picon PD, Rizzon CFC, Coutinho M. Meningite tuberculosa. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP (Eds) *Tuberculose: epidemiologia diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública*, Rio de Janeiro: MEDSI, 1993:433-452.
5. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *J Am Med Assoc* 1979;241:264-268.
6. Singh NK, Singh P, Tripathi K, Sruvastava PK, Singh DS. Prognostic factors and sequelae of tuberculous meningitis in adults. *J Ind Med Assoc* 1985;83:50-53.
7. Valenzuela MT, Carrasco E, Garcia P, Toro J. Analisis retrospectivo del pronóstico de la meningitis tuberculosa en Chile, en relacion al diagnostico y al tratamiento. *Enf Resp Cir Tor* 1988;4:124-132.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, 3a. edição rev. Rio de Janeiro: CNTC/NUTES, 1992.
9. Martins TS, Medeiros CO, Gerhardt GF. Meningite tuberculosa (resultados de uma pesquisa operacional). *J Bras Med* 1985;4:34-41.
10. Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC, Skipper BJ. Tuberculous meningitis in the Southwest United States: a community-based study. *Neurology* 1993;43:1775-1778.
11. Catanzaro A. Value of direct amplified test for diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 1996;347:1500-1501.
12. Carrasco EC. Nuevas expectativas en el tratamiento y prognostico de la meningitis tuberculosa. *Enferm Cir Tor* 1988;4:122-123.
13. Gomes I, Melo A, Lucena R, et al. Prognosis of bacterial meningitis in children. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:407-411.
14. Misra UK, Kalita J, Srivastava M, Mandal SK. Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analyses. *J Neurol Sci* 1996;137:57-61.
15. Holdiness MR. Menagement of tuberculosis meningitis. *Drugs* 1990;39:224-232.
16. Wunsch V Filho, Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case control study in São Paulo, Brazil. *Bull of the WHO* 1990;68:69-74.