

MENINGITE TUBERCULOSA DURANTE TERAPIA COM INFlixIMAB

Walber Pinto Vieira,* Christiane Aguiar Nobre,** José Djandir da Costa Filho,**
Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira,*** Maria Roseli Monteiro Callado****

Senhor Editor,

Antagonistas do TNF revolucionaram a prática reumatológica no tratamento da espondilite anquilosante (EA), porém sua interferência na capacidade de fagocitose dos macrófagos, crucial na formação do granuloma,¹ eleva o risco de tuberculose (TB) e de outras infecções, muitas vezes com manifestações graves e inusitadas.²

Nós descrevemos um caso de TB meníngea, forma de maior morbimortalidade dessa infecção,³ em paciente do sexo masculino, 40 anos, portador de EA há 20 anos que, após nove meses da terapia com infliximab e uso total de sete doses (5 mg/Kg), desenvolveu quadro clínico de adinamia, perda ponderal, febre e cefaléia. No *screening* para TB latente, prévio ao tratamento com biológico, o referido paciente apresentava radiografia de tórax normal e PPD reator (15 mm), sendo instituída a quimioprofilaxia com Isoniazida (INH), 300 mg/dia. As orientações sobre os riscos do tratamento foram devidamente repassadas ao paciente, que assinou o «Termo de Consentimento Livre e Esclarecido». Após um mês de tratamento com o INH, o doente recebeu a primeira aplicação de infliximab; na terceira dose mensal do anti-TNF, ele interrompeu a quimioprofilaxia, omitindo ao médico assistente, nas reavaliações bimensais. Uma semana após a sétima dose, surgiram os sintomas acima descritos, sendo internado antes da oitava dose programada. Durante o internamento, o paciente admitiu o uso incompleto da profilaxia com INH. Os resultados dos exames de maior relevância para a investigação diagnóstica encontram-se na Tabela I. Em vir-

tude da suspeita clínica de TB, associada aos achados laboratoriais e ao uso prévio de anti-TNF, foi iniciado o esquema RIP (Rifampicina+Isoniazida+ Pirazinamida) e suspenso o infliximab. O paciente segue em acompanhamento ambulatorial, há dez meses, com resolução completa do quadro infeccioso após terapia dirigida para o *Mycobacterium tuberculosis*.

O risco de reativação de TB aumenta de cinco a dez vezes após o uso dos anti-TNF, quando comparados com outros tratamentos na mesma população.⁴ O intervalo médio entre o princípio da terapia e o desenvolvimento da infecção é de aproximadamente duas semanas.² A profilaxia com INH diminui significativamente a incidência de infecção ativa.^{5,6} Keane et al.⁷ descreveram 70 casos de TB após terapia com infliximab, com apenas um registro de comprometimento meníngeo. A meningoencefalite tuberculosa é considerada a forma clínica mais grave de TB³ e, embora ocorra raramente,⁸ tem alta taxa de letalidade, com até 30% de sequelas neurológicas graves e incapacitantes.^{3,9} A diferenciação com outras causas de meningite, pelos achados clínicos isolados, é difícil e os métodos laboratoriais disponíveis apresentam baixa sensibilidade. As características do líquido são semelhantes à meningite asséptica, de aspecto límpido, marcado por pleocitose (raramente acima de 500 células/mm³), predomínio de linfomononucleares, proteínas elevadas e glicose baixa (menor que 50% do plasma); a bacterioscopia é geralmente negativa e a cultura, apesar de mais sensível, permite o isolamento do bacilo em apenas 15% dos casos. Métodos alternativos, como a dosagem de adenosina deaminase no líquido, mostram-se úteis, com sensibilidade variando de 60 a 100% e especificidade de 84-99%.³

Diante do quadro clínico e laboratorial, com evolução favorável após o início da terapia tuberculostática, um diagnóstico diferente de meningoencefalite tuberculosa torna-se improvável no pre-

*Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

**Médica Residente do Serviço de Reumatologia do HGF.

***Médico Residente do Serviço de Reumatologia do HGF.

****Mestre em Reumatologia pela USP, Ribeirão Preto-SP.

*****Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP.

Tabela I. Exames realizados durante o internamento

Exames	Resultados	Valores de referência
Hemograma	sem alterações	
Velocidade de hemossedimentação	64 mm	até 10 mm
Proteína C-reativa	46 mg/dl	menor 6 mg/dl
Glicemia	104 mg/dl	60-110 mg/dl
Pesquisa de BAAR (3 amostras de escarro)	negativa	
Urinocultura	negativa	
Hemocultura	negativa	
Radiografia de tórax	normal	
Tomografia de crânio	normal	
Líquor		
Glicose	42 mg/dl	2/3 da glicemia
Proteína	154 mg/dl	10 - 40 mg/dl
Adenosina deaminase	19,4 U/L	4,6 - 18 U/L
Celularidade	259 células/mm ³	até 5 células/mm ³
	64% linfócitos	80%
	30% macrófagos	
	6% monócitos	20%
Bacterioscopia	negativa	
Tinta da china	negativa	
Pesquisa de BAAR	negativa	
Cultura	negativa	

mm = milímetro; mg/dl = miligrama/decilitro;
BAAR = bacilo álcool-ácido resistente; U/L = unidade/litro

sente relato. Enfatizamos a importância da vigilância clínica continuada em pacientes em terapia anti-TNF, especialmente nas regiões onde o *M. tuberculosis* é endêmico. A falta de adesão a quimioprofilaxia deve ser rapidamente identificada para minimizar os riscos desta terapêutica. Em nossa instituição, a INH é fornecida aos pacientes pela atenção básica de saúde, mediante a receita do médico assistente da atenção terciária. Estamos otimizando o aviamento destas receitas na Farmácia Hospitalar, a fim de assegurar o uso da medicação profilática, quando prescrita.

Correspondência para

Christiane Aguiar Nobre,
Rua Ildefonso Albano,
2021/ Ap.203, Joaquim Távora,
Fortaleza-Ceará (Brasil) CEP: 60115-000
E-mail: chrisan.0805@gmail.com

Referências

- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-155.
- Keane J. TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44: 714-720.
- Silva Jr JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol* 2004; 30: 57-85.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-1265.
- Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF α treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-805.
- Ryber I, Rozborilova E, Zanova E, Micecova D, Solovic I, Rovensk J. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic disease treated with TNF inhibitors. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109 :164-167.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-1104.
- Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 2009; 9 :94-99.
- Molavi A, Le Frock JL. Tuberculous Meningitis. *Medical Clinics of North America* 1985; 69: 315-331.