## MECANISMOS DESENCADEANTES DA RESISTÊNCIA À ISONIAZIDA NA TUBERCULOSE MENÍNGEA E SEU IMPACTO NO PROGNÓSTICO

XXXVII CONGRESSO CIENTÍFICO DOS ACADÊMICOS DE MEDICINA, 37ª edição, de 23/10/2023 a 26/10/2023 ISBN dos Anais: 978-65-5465-062-5

SANTI; Giovanna Catherine Trevisan Ehlke de Ridder <sup>1</sup>, MORAES; Frederico Otto Flores <sup>2</sup>, RABERY; Victória Helena <sup>3</sup>, BLEY; Gabrielle <sup>4</sup>, MION; Isabela Vieira <sup>5</sup>, GUIMARÃES; Vinícius Rizzo Ribeiro <sup>6</sup>, RAMOS; Michelle Arrata <sup>7</sup>, ZENDIM; Vitória Arias <sup>8</sup>

## **RESUMO**

INTRODUÇÃO: A tuberculose meníngea (TBM) é a forma mais grave da tuberculose (TB) extrapulmonar, representando 1% de todos os casos, com letalidade variando de 24% a 100%. Devido ao quadro clínico pouco específico e comum às demais formas de meningite ou encefalite, o seu diagnóstico é complexo e exige suspeição clínica. Dentre os quatro principais medicamentos utilizados no tratamento da TB (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), apenas a isoniazida penetra a barreira hematoencefálica e atinge boas concentrações no líquido cefalorraquidiano (LCR). Entretanto, a crescente resistência do Mycobacterium tuberculosis à isoniazida traz desafios para o tratamento da TBM, especialmente considerando que na ausência ou atraso de um tratamento efetivo, as sequelas neurológicas residuais são mais frequentes. OBJETIVOS: Revisar os mecanismos desencadeantes da resistência à isoniazida no tratamento da tuberculose meníngea e seu impacto no prognóstico dos pacientes. METODOLOGIA: Nesta revisão de literatura, foram utilizados todos os tipos de artigos indexados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nos idiomas português, inglês, espanhol e francês. Os descritores utilizados foram "Meningeal", "Tuberculosis" e "Multidrug-Resistant". Foram excluídos os artigos que não abordavam tuberculose meníngea ou resistência a antibióticos, incluindo a isoniazida. Ao total, foram utilizados 29 artigos. RESULTADOS: Nos últimos anos, o aumento da resistência aos fármacos de primeira linha, especialmente a isoniazida, tem sido associado ao seu uso indiscriminado e ao abandono de um tratamento prévio por parte dos pacientes. O aumento da espessura da parede celular do Mycobacterium tuberculosis devido a presença de secretomas com superexpressão de proteínas necessárias para a biogênese lipídica da parede celular, além de mutações nos genes inhA e katG são os principais mecanismos da resistência a isoniazida. Esse cenário resulta no aumento das sequelas neurológicas e da mortalidade, sendo que esta muitas vezes ocorre de forma tardia, até 90 dias após o término do tratamento, o que demonstra a necessidade de um acompanhamento longitudinal de pacientes com TBM. Assim, no manejo de casos de TBM resistente à isoniazida, torna-se necessária a adição de múltiplas drogas, incluindo uma fluoroquinolona. Essa abordagem apresenta menor morbimortalidade, apesar de maiores efeitos colaterais, como crises convulsivas. Ademais, considerando sua alta letalidade e possíveis sequelas, o diagnóstico e início precoce do tratamento são essenciais para um melhor prognóstico, demonstrando a necessidade de possuir alta suspeita de TBM, especialmente em populações de risco. CONCLUSÃO: A resistência a isoniazida aumenta a morbidade e mortalidade associada a TBM, sendo que esta muitas vezes ocorre de forma tardia. Fatores como uso indiscriminado do medicamento, abandono de tratamento prévio, espessamento da parede celular do Mycobacterium tuberculosis e mutações nos genes inhA e katG são os principais mecanismos causadores de resistência. Além da resistência medicamentosa, o diagnóstico tardio é outro fator que contribui para um pior prognóstico dos pacientes com TBM. Diante disso, é essencial a alta suspeita de TBM, especialmente em populações de risco, a fim de garantir o diagnóstico e tratamento precoce, melhorando o prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose Meníngea, Tuberculose Farmacorresistente, Resistência a Medicamentos