

Meningoencefalite tuberculosa: da prevenção às complicações

Tuberculous meningoencephalitis: from prevention to complications

Erick Dupont, Ana Flávia Pincerno Pouza
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença que permeia a vida humana há milênios. Causada por uma micobactéria, sua porta de entrada no corpo humano usualmente se dá via sistema respiratório, especialmente pelos pulmões. Uma vez estabelecida no hospedeiro, é capaz de gerar uma gama de diferentes apresentações, indo de infecções latentes e indolentes até manifestações sistêmicas e agressivas. Apesar de sua relevância na saúde global, mesmo com as novas tecnologias do mundo moderno, seu tratamento ainda permanece um desafio. Na presente revisão estudar-se-á a doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, abrangendo desde seus aspectos mais básicos até o relato de caso de uma das suas manifestações mais mortais: a meningite tuberculosa. **Objetivo:** Revisar a ampla gama de fenótipos clínicos que esta doença apresenta, bem como trazer atualizações sobre as últimas novidades em seu diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose Meníngea; Meningoencefalite.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a disease that has permeated human life for millennia. Caused by a mycobacterium, its usual entry point into the human body is through the respiratory system, especially the lungs. Once established in the host, it is capable of generating a range of different presentations, from latent and indolent infections to systemic and aggressive manifestations. Despite its relevance in global health, even with the new technologies of the modern world, its treatment still remains a challenge. In this review, the disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* will be studied, covering from its most basic aspects to a case report of one of its most deadly manifestations: tuberculous meningitis. **Objective:** To review the wide range of clinical phenotypes that this disease presents, as well as provide updates on the latest developments in its diagnosis, treatment, and prognosis.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis, Meningeal; Meningoencephalitis.

Correspondência:

Erick Dupont
E-mail: dupont.erick@gmail.com
Data de submissão: 11/12/2023
Data de aceite: 17/06/20234

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Apesar de já ser conhecida e estudada há séculos, a tuberculose continua a ser uma das infecções mais frequentes na humanidade. Estima-se que seus primeiros relatos de infecção tenham ocorrido há cerca de 5000 anos a.c. em comunidades egípcias. Desde então, mesmo com os avanços tecnológicos, seu controle nunca foi atingido ¹⁻².

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por um subtipo especial de bactérias conhecidas como micobactérias ³. Estes organismos são assim classificados pois, assim como os fungos, possuem uma taxa de crescimento lento, se diferenciando das bactérias em geral ⁴.

Os bacilos (forma que o agente da tuberculose apresenta à microscopia eletrônica) adentram o hospedeiro por via inalatória, atingindo seu órgão-alvo, que é o pulmão ⁵. Uma vez lá, a depender das circunstâncias encontradas, a presença do bacilo pode evoluir para forma latente, infecção localizada, disseminação ou até mesmo cura espontânea ⁶.

Na situação em que o bacilo é capaz de infectar o hospedeiro, a forma mais comum de apresentação é a tuberculose pulmonar, a qual também é a responsável por disseminar novos microrganismos para infecção de outros indivíduos ⁴. Entretanto, não raros são os casos em que o bacilo é capaz de vencer as barreiras de defesa pulmonares e se alojar nos mais diversos tecidos de todo o corpo humano.

Das formas de tuberculose extrapulmonares, merece destaque especial o seu acometimento do sistema nervoso central, mais comumente representado pela meningite ⁵. Apesar de pouco frequente, a meningite tuberculosa representa a forma mais letal de infecção pelo bacilo da tuberculose, mantendo até hoje altas taxas de morbimortalidade.

É neste contexto que o presente trabalho abordará o caso de uma paciente com o diagnóstico de meningite tuberculosa, explorando suas particularidades e desafios.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo explorar as características clínicas, laboratoriais e de neuroimagem da meningoencefalite tuberculosa, assim como a investigação diagnóstica e a conduta terapêutica. Traz, como exemplo, um relato de caso com complicações clínicas associadas à doença de base.

MÉTODOS

Os dados apresentados nesta revisão foram coletados de estudos publicados no PubMed até novembro de 2023. Os termos usados para a pesquisa foram: “Meningite tuberculosa”, “Meningoencefalite” e “Tuberculose”. Foi feito o relato de caso de uma paciente que esteve internada no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – HSPE – FMO de São Paulo, em junho de 2023 após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo familiar da paciente que autorizou o relato do caso clínico.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino de 50 anos apresenta quadro de cefaleia inédita. Era holocraniana, de caráter progressivo até atingir média intensidade, associada a mal-estar inespecífico e prostração. Após 07 dias sem melhora do quadro, buscou atendimento médico, com relato de ter sido liberada após realização de tomografia de crânio. Mais 07 dias se passaram, agora paciente mais sonolenta e com ptose completa no olho esquerdo. Buscou atendimento novamente, sendo evidenciado PCR 71 e VHS 21, o que motivou sua internação para investigação.

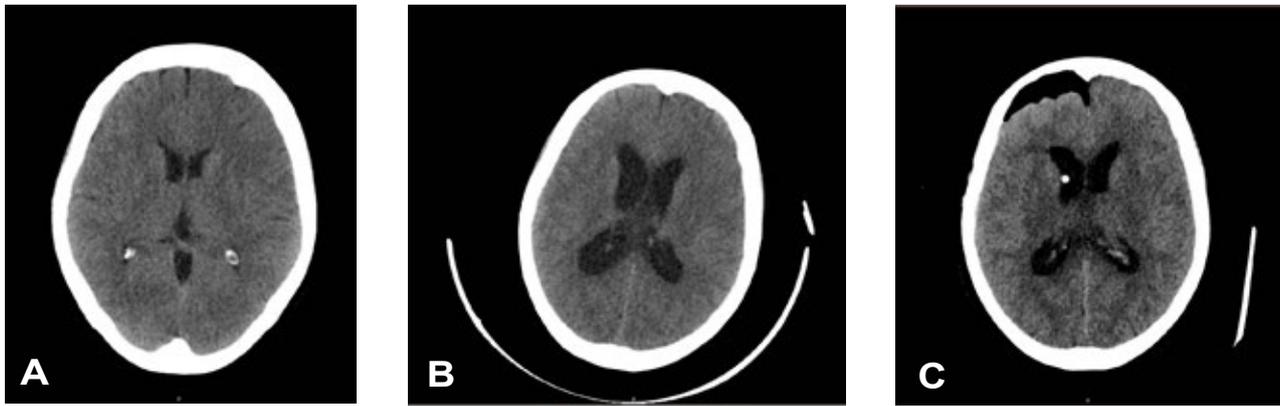


Figura 1 - Tomografias computadorizadas de crânio seriadas. **A** - Imagem realizada antes da admissão, quando paciente tinha cefaleia constante (nota-se apagamento dos sulcos, denotando possível edema cerebral difuso). **B** - Imagem realizada à época da internação, mostra hidrocefalia comunicante. **C** - Imagem mostra controle após passagem de derivação ventricular externa.

Durante todo o período pré-hospitalar, a paciente não apresentou tosse nem febre. Não era portadora de nenhuma outra afecção, sem medicações de uso contínuo. Único contactante com tuberculose foi há cerca de 15 anos por meio irmão lúpico. Além disso, o marido afirmava que a própria paciente já havia tido tuberculose em algum período de sua vida, mas não sabia informar sobre o tratamento.

À admissão, paciente encontrava-se sonolenta e com paresia completa do terceiro nervo craniano esquerdo. A tomografia de crânio revelou moderada hidrocefalia aguda comunicante. Foi encaminhada para abordagem cirúrgica de urgência. No procedimento, após alocação de uma derivação ventricular externa (DVE) e um monitor de pressão intracraniana, foi transferida à unidade de terapia intensiva e extubada logo após o procedimento.

A análise do líquido cefalorraquidiano de coleta perioperatória está na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados seriados da análise do líquido

	Citologia	Proteína	Glicose	Lactato	ADA
1º	4	114	34	54	5
2º	39 (90% neutrófilos)	167	60	68	-
3º	10 (50% linfócitos)	87	51	-	6,4
4º	76 (91% linfócitos)	217	28	-	-
Referências	< 4	< 45	> 45	< 24	< 9

ADA - Adenosina transaminase. O 1º coletado à admissão. O 2º, após intervenção cirúrgica. O 3º, após introdução dos tuberculostáticos. O 4º, pós meningite bacteriana.

Logo em seguida, após estabilização, paciente realizou exame de ressonância nuclear magnética de crânio (Figura 2). Nela foi vista uma exuberante meningite cisternal, caracterizada por espessamento das meninges na base do crânio que apresentavam captação do contraste administrado.

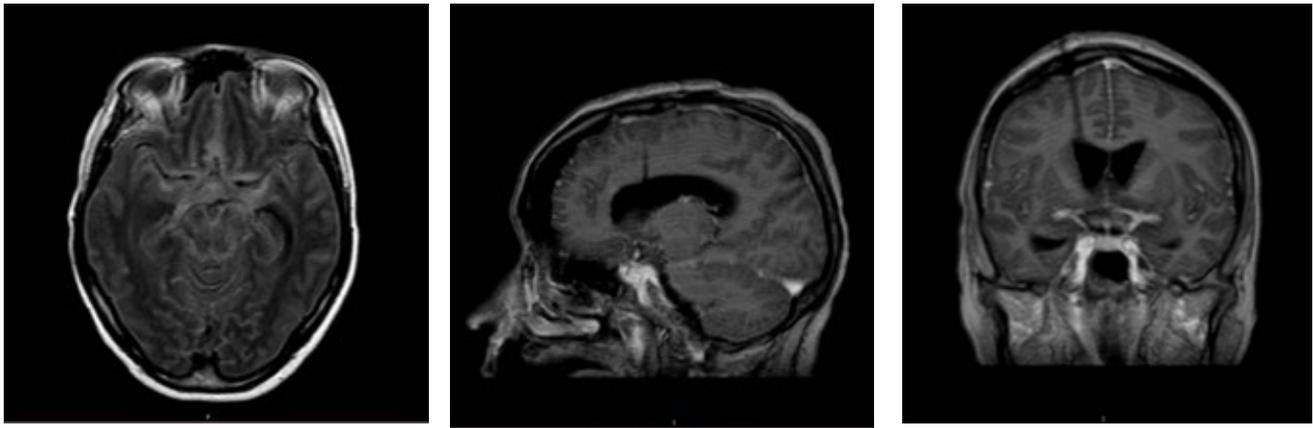


Figura 2 - Ressonância magnética de crânio, da esquerda para direita, nas sequências axial FLAIR, sagital e coronal T1 pós-gadólíneo. Observa-se aumento de sinal meníngeo nas cisternas da base, inclusive com captação de contraste.

A tomografia de tórax realizada (Figura 3) mostrou acometimento difuso do parênquima pulmonar bilateral por diminutos focos esbranquiçados, que caracterizava um padrão miliar, comumente visto em formas de tuberculose.



Figura 3 - Da esquerda para direita, radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax. Verifica-se o padrão miliar de acometimento pulmonar pela tuberculose.

Com os presentes dados, a meningite tuberculosa mostrou-se como principal hipótese diagnóstica do caso. Optado então por início de tratamento empírico com o esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) associado com corticoterapia.

Para confirmação diagnóstica, o material do líquido foi enviado para cultura de micobactérias (tabela 2). Paralelamente, o líquido também foi testado para tuberculose por meio do Genexpert (figura 4), que revelou um resultado positivo poucos dias após a internação.

Tabela 2 - Resultados das culturas do líquido para micobactéria. Primeira coleta positiva, e a segunda, em uso de terapia antimicrobiana, negativa.

Data	Cultura de micobactéria líquido
23/06	Positiva
28/06	Negativa

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS - DETECÇÃO POR PCR		Resultados Anteriores		Valor de referência
Material: DIVERSOS Método: RT-PCR em tempo real, GeneXpert				
RESULTADO	DETECTADO	---	---	NÃO DETECTADO
Carga bacteriana: MUITO BAIXA				
Resistência a rifampicina: NÃO DETECTADA				
<p>NOTA(1): A sensibilidade e a especificidade deste teste foram avaliadas em estudo multicêntrico [Boehme et al, N Engl J Med 2010;363(11):1005-1015]. A sensibilidade média para detecção de M. tuberculosis em amostras de escarro com baciloscopia positiva foi de 98,2% enquanto para amostras com baciloscopia negativa foi de 72,5%. A especificidade média para detecção de M. tuberculosis foi de 99,2%. A sensibilidade e a especificidade médias para detecção da resistência à rifampicina foram respectivamente 97,5% e 98,1%.</p> <p>NOTA(2): Este teste é específico para o Complexo M. tuberculosis, que compreende as espécies M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. caprae, M. microti, M. canettii, M. pinnipedii, M. mungi e M. orygis.</p> <p>Exame realizado em intercâmbio com Laboratório Fleury.</p>				

Figura 4 - Resultado do teste que realizou a detecção do material genético do Mycobacterium tuberculosis no líquido.

Apesar do tratamento farmacológico ter sido prontamente instituído, a paciente apresentou evolução desfavorável. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e necessitou de outra intubação orotraqueal. Tolerou o fechamento da DVE, porém uma semana após sua retirada precisou iniciar tratamento para meningite bacteriana associada. Durante a intubação, não mais apresentou melhora do sensório que permitisse sua extubação, sendo então traqueostomizada duas semanas após sua intubação. Por conta do longo período que precisou permanecer acoplada ao ventilador, desenvolveu pneumonia associada à ventilação, contribuindo ainda mais para sua deterioração clínica.

Devido ao despertar patológico que teve após retirada da sedação, realizou nova tomografia de crânio (Figura 5). Nela foram vistas diversas áreas hipodensas em núcleos da base e possivelmente em tronco, isquemias provocadas pela vasculite ocorrida por todo o processo inflamatório local. Ademais, evoluiu também com paresia completa do terceiro nervo craniano direito.

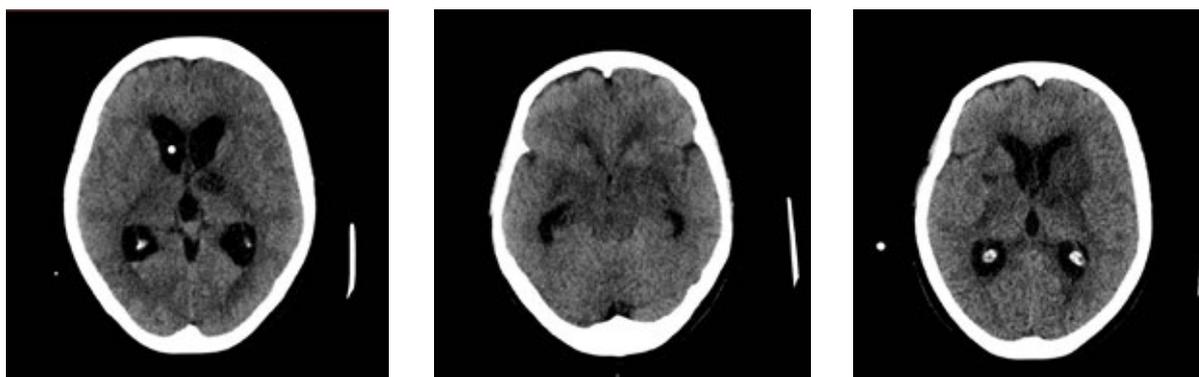


Figura 5 - Tomografia computadorizada de crânio em cortes axiais. Observa-se as diversas áreas hipodensas em núcleos da base, que corresponde a isquemias secundárias à vasculite cisternal causada pelo processo inflamatório.

Em seu melhor período a paciente conseguiu responder a comandos simples com ligeiros movimentos em membro superior esquerdo. Neste contexto, paciente recebeu alta da unidade de terapia intensiva para leito de enfermaria aos cuidados da Infectologia.

Poucos dias após, apesar de cuidados clínicos otimizados, a paciente evoluiu para postura de descerebração aos estímulos dolorosos. A partir daí foi optado por focar no conforto da paciente

em detrimento de medidas invasivas. No dia seguinte após essa definição, a paciente apresentou episódio de broncoaspiração em grande quantidade que a levou a óbito, menos de um mês após sua internação. A tabela 3 mostra os exames relevantes para o caso.

Tabela 3 - Exames relevantes ao caso que auxiliaram na definição diagnóstica.

Exames	Resultados
Líquor	Negativos: bacterioscopia, VDRL, cultura de fungo, cultura aeróbia, pesquisa de fungos e pesquisa de células neoplásicas
Sangue	Negativos: Sorologias para HIV, HBV, HCV, HTLV, CMV, EBV, HZV, HSV toxoplasmose, e sífiis Cultura para micobactérias negativa
Secreção traqueal	Negativos: BAAR e cultura micobactérias

DISCUSSÃO

Apesar de conhecida há diversos anos, a meningite tuberculosa continua com taxas de morbimortalidade extremamente altas, que pode chegar até mais de 50% em alguns estudos ^{1,7}. Mesmo em países desenvolvidos, onde há maior disponibilidade de recursos, seu reconhecimento precoce continua sendo um desafio devido aos sintomas inespecíficos ⁸.

Para melhorar este cenário, diversos pontos podem ser abordados, os quais serão discutidos a seguir.

Prevenção

Por ser uma doença grave e com curso agressivo, uma das melhores armas encontra-se na prevenção da infecção ⁹. Para tanto, dispõe-se da vacinação com o Bacilo de Calmette-Guérin, conhecida no Brasil como BCG ^{7,10}.

A vacina é composta por um bacilo da tuberculose com infectividade atenuada. É capaz de gerar uma reação inflamatória sem de fato infectar o indivíduo ¹¹. Apesar de não prevenir que uma pessoa vacinada seja infectada pelo bacilo no futuro, possui papel extremamente importante na prevenção de casos graves da doença, como é o caso da meningite tuberculosa ².

No Brasil, esta vacina está disponível no Sistema Único de Saúde de maneira gratuita,

englobada no programa nacional de vacinação ¹². Idealmente deve ser administrada em todos os bebês logo após o nascimento, desde que apresentem peso maior que 2000g ¹¹.

Esta vacina possui importância especialmente em países onde a taxa de novas infecções por tuberculose é alta, como é o caso do Brasil ¹. Além disso, pessoas com exposição de risco, condição de trabalhadores da saúde, também possuem indicação para imunização ⁹.

Suspeição

Na medicina, a tuberculose é conhecida como a grande mimetizadora. Além de poder causar infecção nos mais diversos tecidos do corpo humano, pode apresentar uma miríade de formas diferentes ^{8,11}.

Em se tratando do quadro pulmonar, que é o mais comum, a presença do bacilo pode se passar por infecção curada, cicatriz latente, infecção localizada e infecção disseminada ⁷. Cada uma dessas apresentações possui características próprias, parecidas com outras doenças comuns na medicina.

Portanto, por falta de características específicas iniciais, para tratar a tuberculose de forma adequada e precoce, precisa-se de um grande grau de suspeição ¹³. Em se tratando do Brasil, onde a taxa de presença do bacilo na

população é alta, a possibilidade de infecção tuberculosa sempre deve estar entre os diagnósticos diferenciais.

No caso apresentado, relata-se paciente com cefaleia e sinais de alarme ⁵. Apesar da ausência de sinais sistêmicos que chamassem atenção, uma cefaleia fora do padrão habitual e com tamanho comprometimento da funcionalidade deve ser suficiente para sua internação com brevidade, sem que precisasse vir ao hospital por diversas vezes.

Ademais, à admissão a paciente já apresentava complicações da infecção, que era a paresia de nervo craniano associada à hipertensão intracraniana.

Diagnóstico precoce

Aqui encontra-se uma das maiores frustrações desta doença. Seu diagnóstico preciso ainda se baseia em técnicas antigas cujos resultados levam um tempo demasiadamente longo para a conclusão ².

O padrão-ouro ainda consiste na cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Infelizmente, por características próprias do organismo, um resultado positivo pode demorar semanas ¹. Já que normalmente o paciente não possui tanto tempo a seu dispor, outros métodos foram desenvolvidos.

O algoritmo diagnóstico inicia-se com a punção lombar. A primeira alteração pode ser encontrada na pressão de abertura, que pode vir aumentada ⁴. Quando o líquido cefalorraquidiano é analisado, obtêm-se algumas alterações características⁷. Geralmente encontra-se pleocitose moderada de até 100 células, juntamente com hiperproteinorraquia (entre 50 e 300) e glicose moderadamente consumida (abaixo de 60) ¹⁴. Outros dados também podem dar pistas do diagnóstico, como lactato aumentado e valores de ADA (adenosina deaminase) acima de 8 ².

Técnicas de visualização direta do micro-organismo costumam ter baixo rendimento. Um dos motivos é que os bacilos comumente encontram-se em pequena quantidade no líquido, além de necessitar de grandes volumes de material para análise.

Recentemente, uma das técnicas mais modernas desenvolvidas baseia-se na detecção de material genético do bacilo por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) ⁴. Esta técnica ficou conhecida como Genexpert, que consegue fornecer resultados positivos dentro de algumas horas após o início da análise. A paciente teve acesso a este teste, o que fez com que o diagnóstico mais rápido permitisse um tratamento mais adequado ⁶.

Combinação terapêutica

Uma vez suspeitado, o tratamento para tuberculose deve ser iniciado. Esta máxima é válida por dois motivos. O primeiro é que, principalmente na meningite, a tuberculose é muito agressiva, necessitando de intervenção com brevidade. O segundo ponto refere-se ao abordado no tópico anterior. O diagnóstico de certeza pode demorar muitas semanas, especialmente se métodos mais modernos não estiverem disponíveis no serviço ^{10,13}.

Atualmente, a terapia para tuberculose varia de acordo com a idade.^[1] Em pacientes acima de 10 anos, o tratamento consiste em uma combinação de medicamentos conhecida como esquema RIPE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol. Em pacientes menores de 10 anos geralmente o Etambutol não é usado pelo risco de neurite óptica ³.

Este esquema é mantido, no caso de acometimento meníngeo, por pelo menos 2 meses. Após isso, geralmente a Rifampicina e Isoniazida são mantidas por mais 7 a 10 meses³.

Vale ressaltar que este esquema de medicamentos possui diversos efeitos colaterais, sendo o principal deles a toxicidade

hepática. Devido a isso, não raramente o esquema é alterado, algumas medicações são substituídas para melhor tolerância do paciente¹⁵⁻¹⁶.

Além disso, pela meninge se tratar de tecido muito nobre, altamente vascularizado e com reação inflamatória exuberante, a corticoterapia costuma ser adicionada no início do tratamento⁶. Tal medida visa tentar conter a resposta imune do organismo, e evitar assim uma inflamação exagerada que poderia causar ainda mais danos ao paciente¹².

Suporte especializado

Na maioria dos casos, apesar do diagnóstico e tratamento adequados, o paciente evolui de maneira desfavorável com diversas complicações clínicas¹⁵. A paciente retratada apresentou as principais delas:

- Paralisia de nervos cranianos: a exuberante reação inflamatória que predomina na base do crânio e compromete os nervos cranianos¹⁴.
- Além disso, o próprio aumento da pressão intracraniana pode contribuir para o quadro.
- Hidrocefalia comunicante: analogamente, os detritos da inflamação impedem a correta reabsorção do líquido, culminando em seu acúmulo^{6,16}.
- Complicações relacionadas às abordagens cirúrgicas: após drenagem da hidrocefalia ou monitorização da pressão intracraniana, não é incomum a ocorrência de infecções, como meningite ou meningoencefalite bacterianas¹².
- Vasculite: os grandes vasos da base do crânio são particularmente afetados pela reação inflamatória local, o que altera sua anatomia e funcionalidade.
- Isquemia cerebral: como consequência da vasculite, o suprimento sanguíneo pode ser interrompido, e causa infartos cerebrais,

principalmente em núcleos da base e tronco cerebral¹⁷.

- Abscessos: quando não restrito somente à meninge, o processo inflamatório/infeccioso pode se alocar no parênquima e favorecer a formação de abscessos¹⁶.

Monitoramento a longo prazo

Após o tratamento hospitalar intensivo, o paciente pode ser desospitalizado para completar os demais meses de tratamento em instituição de menor complexidade.

Conforme evidenciado, a meningite tuberculosa possui uma grande agressividade; geralmente deixa sequelas irreversíveis nos pacientes que sobrevivem à infecção¹⁴. Na maior parte dos casos seguirão suas vidas com cuidados frequentes de saúde e grandes debilidades, gerando importante impacto econômico e social.

CONCLUSÃO

A meningite tuberculosa no Brasil continua a representar um desafio significativo para a saúde pública, com casos graves que, infelizmente, resultam em desfechos trágicos, como o óbito de pacientes jovens. A fusão desses elementos destaca a importância crucial de estratégias preventivas, diagnóstico precoce e tratamento eficaz para combater essa manifestação severa da tuberculose.

De acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil, a incidência de casos de tuberculose no país é ainda considerável, e contribui para o cenário desafiador da meningite tuberculosa. Estatísticas revelam que, embora a tuberculose tenha uma incidência mais elevada em adultos, a faixa etária de jovens e adolescentes não está isenta dessa ameaça.

A demora no diagnóstico compromete a eficácia do tratamento, e resulta em evolução

rápida e fatal da doença. Essa triste realidade destaca a necessidade premente de melhorar a capacidade dos profissionais de saúde em reconhecer os sinais da meningite tuberculosa, bem como de conscientizar a população sobre a importância da busca imediata por assistência médica diante de sintomas sugestivos.

Além disso, o acesso desigual aos serviços de saúde e as disparidades socioeconômicas contribuem para a vulnerabilidade de certos grupos populacionais. O enfrentamento eficaz da meningite tuberculosa no Brasil exige não apenas investimentos em infraestrutura de saúde, mas também abor-

dagens que levem em conta as desigualdades estruturais que perpetuam a disseminação da tuberculose.

Neste contexto, é essencial intensificar os esforços para ampliar a cobertura de vacinação contra a tuberculose, promover campanhas de conscientização e fortalecer a capacidade de diagnóstico em todos os níveis do sistema de saúde. Somente por meio de uma abordagem integrada e abrangente será possível reduzir a incidência da meningite tuberculosa e melhorar os desfechos clínicos, especialmente entre os jovens, que representam uma parcela significativa da população afetada.

REFERÊNCIAS

1. Silva GD, Guedes BF, Junqueira IR, Gomes HR, Vidal JE. Diagnostic and therapeutic approach to chronic meningitis in Brazil: a narrative review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(11):1167–77.
2. Perez MN, Salas RM. Insomnia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(4):1003-15.
3. Garg RK. Tuberculous meningitis: clinical manifestation and diagnostics [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 20]. Available from:
4. <<https://www.uptodate.com/contents/tuberculous-meningitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>>.
5. Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):259–66.
6. OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. OMS – Organização Mundial da Saúde. Dia Mundial de Combate à Tuberculose: Brasil reforça ações para eliminação da doença como problema de saúde pública [Internet]. 2023 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em:
7. <<https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2023-dia-mundial-combate-tuberculose-brasil-reforca-acoes-para-eliminacao-da-doenca#:~:text=0%20Brasil%20>>.
8. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwick U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):771–83.
9. Wasserman S, Harrison TS. Tuberculous Meningitis — New Approaches Needed. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1425–26. Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose [Internet]. 2024 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose#:~:text=A%20tuberculose%20>>.
10. UpToDate. Tuberculosis [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from:
11. <<https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/pulmonary-and-critical-care-medicine/tuberculosis>>.
12. Cortez AO, Melo AC, Neves LO, Resende KA, Camargos. Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200119.
13. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):85.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Tuberculose: casos confirmados notificados

- no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose [Internet]. 2022 [citado 2024 Maio 20]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>>.
15. Oliveira KS, Sobrinho NL, Pereira Junior OG, Rocha, Banhato L, Sá MB, et al. Tuberculose do sistema nervoso central: uma revisão integrativa. *Int J Dev Res.* 2022;12(6):56984–987.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Tuberculose [Internet]. 2020 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/tuberculose-21/>>.
17. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):451–57.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011.