

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

BRENNNA PINHEIRO ZUTTON

**ABSCESO CEREBRAL E MENINGITE POR *MYCOBACTERIUM*
TUBERCULOSIS EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: Um
relato de caso**

Paracatu

2019

BRENNNA PINHEIRO ZUTTON

**ABSCCESSO CEREBRAL E MENINGITE POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EM
PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: Um relato de caso**

Monografia apresentada ao curso de Medicina
como requisito parcial para a obtenção do
título de especialista em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dayane Quintino
Vasconcelos

Paracatu
2019

BRENNNA PINHEIRO ZUTTON

**ABSCCESSO CEREBRAL E MENINGITE POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EM
PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: Um relato de caso**

Monografia apresentada ao curso de Medicina
como requisito parcial para a obtenção do
título de especialista em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dayane Quintino
Vasconcelos

Banca Examinadora
Paracatu - MG, 05 de dezembro de 2019.

Prof.^a Dayane Quintino Vasconcelos
Centro Universitário Atenas

Prof. Msc. Ricardo Aleixo Rodrigues da Rocha
Centro Universitário Atenas

Prof.^a Msc. Priscilla Itatianny de Oliveira Silva
Centro Universitário Atenas

RESUMO

A tuberculose é uma doença de grande incidência, com distribuição mundial e altamente associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, baixa de qualidade de vida, da precariedade das moradias, da explosão populacional, do tabagismo, da baixa escolaridade, da falta de informação e do etilismo. No Brasil, a incidência encontra-se em crescimento. A infecção do Sistema Nervoso Central pelo bacilo de Koch é um evento raro e de difícil diagnóstico, visto que nas fases iniciais o quadro é caracterizado por sintomas inespecíficos, podendo, contudo, evoluir para sequelas neurológicas graves e óbito. Neste trabalho, relataremos o caso de um paciente tabagista e etilista social, sem outras patologias conhecidas, com quadro de meningite tuberculosa e abscesso cerebral tuberculoso. Os dados foram obtidos a partir de revisão de prontuário, resultado de exames de imagem e laboratoriais e entrevistas com o paciente.

Palavras-Chave: Abscesso cerebral. Tuberculose meníngea. *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Tuberculosis is a disease of high incidence, with worldwide distribution and highly associated with human immunodeficiency virus infection. It is a mark of the low quality of life, the precariousness of housing, population explosion, smoking, low education, lack of information and alcoholism. In Brazil, the incidence is growing. Central Nervous System infection by Koch's bacillus is a rare and difficult to diagnose event, since in the early stages the condition is characterized by nonspecific symptoms, but may progress to severe neurological sequelae and death. In this paper, we report the case of a smoker and alcoholic patient, with no other known pathologies, with tuberculous meningitis and tuberculous brain abscess. Data were obtained from medical record review, imaging and laboratory results, and patient interviews.

Keywords: Brain abscess. Meningeal tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultado do líquido analisado.	12
Tabela 2 – Antibióticos empregados no tratamento de meningite tuberculosa	20

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG- Bacillé Calmette-Guérin

BK- Bacilo de Koch

CFP-10- Proteína filtrada da cultura 10 kDA

ESAT-6- Proteína precursoras do alvo antigênico secretório inicial 6 kDa

HBHA- Hemaglutinina de ligação à heparina

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

MTB- Meningite tuberculosa

PCR- Reação de cadeia polimerase

RIPE- Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol

TB- Tuberculose

TH1- Linfócitos T helper 1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.2 OBJETIVOS	9
1.2.1 OBJETIVO GERAL	9
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
1.3 MÉTODOS	9
2 RELATO DE CASO	11
3 DISCUSSÃO	13
3.1 PATOGÊNESE	13
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
3.3 DIAGNÓSTICO	18
3.4 TRATAMENTO	20
3.5 PROFILAXIA	21
3.6 COMPLICAÇÕES	22
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por bactérias do gênero *Mycobacterium*. A doença, mais comumente, é causada pela espécie *Mycobacterium tuberculosis*, também dita bacilo de Koch (BK). Em casos mais restritos, que envolvem população imunoincompetente ou populações isoladas geograficamente, a doença pode ser causada também pelas espécies *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* e *Mycobacterium avium* (DELOGU; SALI; FADDA, 2013. PALEIRON et al, 2019; SOMOSKOVI et al, 2009).

Em 2017, estima-se que houve 10 milhões de novos casos e 1,6 milhões de morte, sendo 300 mil em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), constituindo a principal causa de morte nessa população (KHAN et al, 2019; MACNEIL et al, 2017).

A doença é vista como um termômetro social, sendo relacionada a má qualidade de vida, moradia precária, superlotação, explosão populacional, tabagismo, abuso de álcool, baixa escolaridade, casamentos precoces, falta de informação em saúde e subnutrição, por isso, 70% dos registros globais ocorrem no sudeste asiático e no continente africano (KHAN et al, 2019; MACNEIL et al, 2017).

No Brasil, em 2018, foram reportados cerca de 70000 novos casos, representando um aumento de 1,8% da incidência em municípios com melhor condição socioeconômica e de 2,7% entre a população de municípios com piores condições econômicas, atribuído possivelmente ao maior acesso a ferramentas diagnósticas, como a implantação do Teste Rápido Molecular implantado desde 2014. Houve cerca de 4000 óbitos causados pela doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O BK está presente em um terço da população mundial e sua transmissão se dá principalmente através de gotículas infectadas liberadas durante fala, espirro ou tosse do paciente com a doença pulmonar. As gotículas mais leves ficam, desde o princípio, suspensas no ar, enquanto que as mais pesadas caem no solo, ressecam-se, formando os núcleos de Wells, que possuem de 1 a 2 bacilos, entrando, após, em suspensão. O paciente saudável então inspira o ar com os bacilos, porém apenas 10% irão adoecer, sendo o risco maior nos dois primeiros anos após o contato (SÁENZ et al, 2013; VENKETARAMAN; KAUSHAL; SAVIOLA, 2015).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever um relato de caso de meningite tuberculosa com evolução para abscesso cerebral com rápido diagnóstico e tratamento, realizado pelas equipes de Clínica Médica e de Neurologia do Hospital Municipal de Paracatu.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Revisar a patogênese e o quadro clínico da meningite tuberculosa;
- b) Revisar as diferentes manifestações clínicas da tuberculose;
- c) Discutir os métodos diagnósticos disponíveis para diagnósticos da doença;
- d) Descrever os possíveis medicamentos para doença.

1.3 MÉTODOS

Este estudo trata-se de um relato de um caso de um paciente admitido na urgência do Hospital Municipal de Paracatu, local em que permaneceu internado para tratamento de Tuberculose Meníngea complicada com Abscesso cerebral.

Os dados foram obtidos a partir de revisão de prontuário, resultado de exames de imagem e laboratoriais e entrevistas com o paciente realizadas no período de 24/09/2018 e 30/10/2018.

O paciente anuiu com a realização do trabalho, assim como sua publicação em veículos científicos, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. A manipulação dos dados, bem como sua interpretação, seguiram os pressupostos da Declaração de Helsinque, garantindo o anonimato e o respeito às particularidades do indivíduo.

Para a discussão do caso, foi realizada pesquisa bibliográfica. A pesquisa bibliográfica consiste na investigação científica baseada na busca por materiais já elaborados, como livros, artigos científicos, jornais, monografias, dissertações e tese, permitindo o contato do pesquisador com investigações anteriores a dele (PRODANOV; FREITAS, 2013).

Pesquisou-se os termos “tuberculose”, “tuberculose pulmonar”, “tuberculose extrapulmonar”, “meningite tuberculosa”, “abscesso cerebral”, “epidemiologia” “fisiopatologia”, “patogenia”, “manifestações clínicas”, “sintomas”, “sinais”, “diagnóstico”, “teste rápido”, “líquor”, “punção liquórica”, “tratamento”, “complicações”, “estudos clínicos”, “diretrizes” nas bases e motores de busca *Scientific Electronic Library Online*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

Para seleção de fontes, foram incluídos estudos clínicos, metanálises, revisões sistemáticas, revisões integrativas, revisões narrativas e relatos de casos que tratam sobre meningite tuberculosa e/ou abscesso cerebral, publicados em inglês, português, húngaro e espanhol, entre os anos de 2006 e 2019. Foram excluídos artigos indisponíveis, que não tratassem do tema, publicados fora do período estipulado ou linguagem diferente da estabelecida nos critérios de inclusão.

2 RELATO DE CASO

Paciente F.K.A.R, 42 anos, natural de Limoeiro de Anadia - Alagoas, atualmente residente na cidade de Paracatu – Minas Gerais, trabalhador braçal, previamente tagabista, carga tabágica 67 anos-maço, e etilista social, sem outras doenças de base conhecidas, foi admitido no Pronto-Socorro do Hospital Municipal de Paracatu no dia 24 de setembro de 2018, trazido pela ambulância da empresa em que trabalha, queixando-se de sudorese e dispnéia intensas. Referiu tosse seca com duração de três meses, associada a inapetência e perda ponderal leve, não quantificada. Após cerca de 2 meses da percepção do início dos sintomas, relatou evolução com hemoptise e sudorese noturna associada a calafrios, sem relatos de febre termometrada. Apresentando ao exame físico, lucidez e orientação em tempo e espaço, bom estado geral, hipocorado +/4+, acianótico, anictérico, afebril, saturação de oxigênio adequada em ar ambiente e estabilidade hemodinâmica. Ausculta respiratória evidenciando ronos pulmonares bilaterais em base pulmonar. Não apresentava déficits neurológicos focais, com consciência quantificada em 15 pontos na escala de coma de Glasgow. Formulou-se as hipóteses de pneumonia aguda da comunidade e tuberculose pulmonar. Foram solicitados exames de imagem, hemograma, sorologia e baciloscopia de três amostras. O paciente foi internado para investigação etiológica e foi iniciado antibioticoterapia empírica com ceftriaxone 2 gramas/dia.

No terceiro dia de internação hospitalar, o paciente evoluiu com paraplegia, sem edemas, com ambas as panturrilhas livres, sem força para deambulação ou sustentação do próprio corpo, associada a parestesia leve. Sintomas que iniciaram subitamente. Os membros superiores apresentavam força e sensibilidade preservados. Foi solicitada Tomografia Computadorizada de Crânio.

O resultado dos exames solicitados na primeira avaliação evidenciaram leucocitose (11.800) com predomínio de segmentados (85%), plaquetopenia (100.000); Testes rápidos para vírus da imunodeficiência humana, sífilis, hepatite B e hepatite C negativos. Baciloscopia de três amostras apresentou duas amostras negativas e terceira amostra com crescimento de um a nove bacilos a cada cem campos. Apresentou melhora da dispnéia após cerca de 10 dias, com bom padrão respiratório e sem necessidade de oxigênio suplementar, mantendo-se afebril.

Foram realizadas Tomografias Computadorizadas Não Contrastadas de tórax e abdome, trazendo imagens de opacidades reticulares pulmonares, finas, bilaterais, simétricas,

associadas a opacidades nodulares e retração do parênquima pulmonar, aspectos sugestivo de Tuberculose Pulmonar. Evidenciados também cisto renal a esquerda, alterações degenerativas da coluna lombossacra e ateromatose aórtica.

A Tomografia Computadorizada de Crânio evidenciou hipodensidade cortical frontal esquerda. Foi solicitada Ressonância Magnética de Encéfalo para complementar a investigação, a qual demonstrou lesões cerebrais intraparenquimatosas múltiplas e presença de abscesso tuberculoso.

Diante dos dados clínico laboratoriais, além dos exames de imagem, foi realizada punção lombar para análise de líquido. A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar recomendou o início do tratamento para Tuberculose logo após sua coleta, com esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol). A tabela 1 evidencia os achados no líquido do paciente.

Tabela 1 – Resultado do líquido analisado.

Aspecto analisado	Valor encontrado
Glicose	23md/dL
Proteínas	74mg/dL
Neutrófilos	3%
Linfócitos	79%
Macrófagos	18%
Aspecto	Semi turvo
Baciloscopia	Negativa

Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi optado por permanecer com o esquema de tratamento mesmo após resultado da coleta, pois o paciente mostrou melhora significativa da motricidade dos membros inferiores.

Após 30 dias de tratamento com o esquema proposto, o paciente apresentava melhora significativa do estado neurológico, deambulação presente, porém pouco comprometida, com paresia grau 1 de membros inferiores, parestesia leve, recebendo alta hospitalar com proposta de continuidade no tratamento para tuberculose durante 9 meses.

3 DISCUSSÃO

A meningite tuberculosa (MTB) é a apresentação mais comum de tuberculose no sistema nervoso central, apresentando-se como a forma de TB com maior mortalidade, sendo também associada a altas taxas de sequelas neurológicas quando o tratamento não se dá de forma imediata. É uma doença considerada rara em países desenvolvidos, correspondendo a menos do que 3% dos casos totais de meningite bacteriana (MARX; CHAN, 2011). Ela é mais comum em crianças, pacientes com co-infecção pelo HIV, desnutridos, alcoólatras, pacientes com neoplasias e que utilizam imunossupressores (CHERIAN; THOMAS, 2011).

A primeira descrição da MTB foi realizada em 1836 em seis crianças que apresentavam hidrocefalia aguda e inflamação das meninges, com depósitos granulares e caseosos (TÖRÖK, 2015).

No Brasil, são registrados, em média, aproximadamente, 20.500 novos casos de meningite/ano. Trata-se de uma doença de notificação compulsória imediata, sendo obrigatório o repasse de informações as vigilâncias municipais e estaduais em até 24 horas. No período de 2007 a 2016, foram notificados 207.494 novos casos, sendo 3.512 de MTB, o que corresponde a 1,7% de todos os casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b).

3.1 Patogênese

O BK trata-se de uma bactéria bacilar, aeróbica, não formadora de esporos. Durante o contato inicial do paciente com a bactéria, o que quase sempre se dá através de gotículas de saliva infectadas, há infecção dos macrófagos alveolares residentes no pulmão, neutrófilos e células dendríticas. As células de defesa infectadas inicialmente produzem interleucinas 1 alfa e 1 beta, 6 e 12, fator tumoral alfa, quimiocinas e lipoxinas. As células dendríticas migram para linfonodos e estimulam, através da produção de interleucina 12, a diferenciação de linfócitos T-helper 1 (Th1). O linfócito Th1 irá atuar na liberação de interferon gama e fator de necrose tumoral gama, estimulando a produção de citocinas de contenção de bacilos pelos macrófagos e células dendríticas. A nova fase da resposta imune, resulta na união de macrófagos, formando células gigantes, com a finalidade de isolar o bacilo. Esse isolamento que possui células infectadas ao centro é dito granuloma. Há retardo na replicação e pode-se levar a uma latência. Em idosos, crianças e imunoincompetentes, pode não haver controle eficaz da disseminação do bacilo e o desenvolvimento de uma tuberculose pulmonar

primária. Essa falha só acontece, todavia, em cerca de 5% dos indivíduos (DAVIS et al, 2019).

O contato inicial, portanto, pode resultar em uma resposta imune capaz de eliminar completamente o BK, em tuberculose primária, quando não há um efetivo controle da replicação, ou contenção das bactérias em um granuloma, gerando uma forma latente que pode evoluir para tuberculose pós-primária, caso o agente consiga escapar da defesa imune (SÁENZ et al, 2013; VENKETARAMAN; KAUSHAL; SAVIOLA, 2015).

A partir dos pulmões, pode haver disseminação para outros órgãos através do sistema linfático e do sistema circulatório, através de polimorfonucleares infectados e, posteriormente, por macrófagos. A infecção sintomática do pulmão é dita tuberculose pulmonar e a de outros órgãos é dita tuberculose extrapulmonar (BASARABA; HUNTER, 2017; HUNTER, 2018).

A migração da bactéria para o sistema nervoso central é um fator controverso e pouco esclarecido, visto que experimentos com animais demonstraram que a simples inoculação de bacilos na corrente sanguínea não resulta, na maioria das vezes, em meningite tuberculosa. Também é colocada em dúvida a capacidade da bactéria de migrar entre as células alveolares. A teoria de migração, atribuiu a proteína precursora do alvo antigênico secretório inicial 6 kDa (ESAT-6) e a proteína filtrada da cultura 10 kDa (CFP-10) a lise celular e a hemaglutinina de ligação à heparina (HBHA) a translocação sem lise celular. Após a translocação, há invasão e replicação em células endoteliais. Através de macrófagos e outras células de defesa infectadas, há disseminação da bactéria para locais distante do sítio inicial de infecção (DAVIS et al, 2019; DELOGU; SALI; FADDA, 2013; TÖRÖK, 2015).

Para atingir o encéfalo, é necessário se transpor a barreira hematoencefálica. Os bacilos rearranjam sua estrutura e interagem com as células endoteliais cerebrais para transpor a defesa cerebral. O BK leva a formação de pequenos focos tuberculosos no parênquima, ditos focos de Rich. Esses podem liberar os bacilos para o espaço subaracnóideo, durante ou até anos após uma bacteremia inicial (DAVIS et al, 2019; THWAITES et al, 2009). A infecção inicial cursa com liberação de fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1 e 6 por macrófagos migrados, astrócitos e células do endotélio, o que aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de toxinas e compostos que normalmente são detidos (ISABEL; ROGELIO, 2014; SHARMA et al, 2017).

No sistema nervoso central, a infecção pode se manifestar como meningite tuberculosa, encefalite tuberculosa, tuberculoma intracraniano, vasculopatia tuberculosa, abscesso cerebral tuberculoso, paraplegia de Pott (CHERIAN; THOMAS, 2011).

As formas tuberculoma e abscesso podem coexistir com a meningite tuberculosa, que consiste em uma infecção difusa, ou de forma independente. Os tuberculomas vão ser lesões granulomatosas, com centro necrótico, cercados por células epitelioides, linfócitos e astrócitos, sendo discretamente organizados. O abscesso, forma menos frequente, consiste na coleção de pus encapsulada, com a presença do BK e de células mononucleares, sem a característica granulomatosa típica da tuberculose (DAVIS et al, 2019)

Os sintomas e sinais de cada doença dependerão do local acometido e da capacidade de controle do sistema nervoso. Os déficits neurológicos produzidos são gerados pela obstrução da drenagem liquórica por exsudato e a hidrocefalia consequente ao processo, coalescência de granulomas em tuberculomas e abscessos, causando déficits neurológicos focais e obliteração de vasos, podendo causar isquemia e infarto cerebral (ROCK et al, 2008; TÖRÖK, 2015).

3.2 Manifestações clínicas da tuberculose

A TB pulmonar, forma mais comum, apresenta manifestações clínicas ligadas à resposta inflamatória crônica descontrolada e progressiva, desencadeada pela presença de bacilos. Ela se manifesta com uma tosse seca, produtiva com expectoração mucoide ou purulenta, com ou não hemoptise. O paciente ainda apresenta irritabilidade, sudorese noturna, inapetência, emagrecimento, dor torácica, e febre vespertina que não ultrapassa 38,5°. Ela pode ser primária, quando aparece consequentemente a infecção, na qual há adenopatia hilar, e lesão periférica, ou secundária, quando ocorre após reativação endógena de bacilos latentes, condição associada a idade avançada e imunossupressão, ou reinfeção exógena, isto é, um novo contato com o bacilo (CUDAHY; SHENOI, 2016).

A TB extrapulmonar pode se apresentar com diversos sinais e sintomas, dependendo do órgão acometido, podendo se manifestar as formas laríngea, ganglionar periférica, óssea, genitourinária, miliar, pleural, pericárdica, intestinal, cutânea, ocular e meningoencefálica. A evolução é normalmente lenta e com poucos bacilos, visto que os órgãos invadidos não apresentam condições para a proliferação do BK. As TB

extrapulmonares podem ser acompanhadas de picos febris, sendo as queixas mais comuns a fadiga, perda de peso, dor torácica e dispneia (FURLOW, 2010; LEE, 2015).

A TB laríngea se caracteriza por ser altamente contagiosa, estando ligada a lesões tuberculosas pulmonares extensas. Podem ocorrer nesse caso lesões granulomatosas em pregas vocais, nas pregas vestibulares ou na epiglote, resultando em disfonia, ou afonia, disfagia, tosse, hemoptise e dispneia (GANDHI et al, 2012).

A TB ganglionar periférica é uma das formas mais comuns entre as apresentações extrapulmonares, sendo mais presente em pacientes com HIV, crianças e indivíduos com menos de 40 anos. Essa forma acomete as cadeias cervicais de gânglios. No início, os gânglios cresceram de forma lenta, indolor e móvel, aumentando de volume, na progressão da patologia, até a coalescência, formando uma massa aderente. Nessa forma praticamente não há relatos sobre sintomatologia (HEGDE et al, 2014).

A TB óssea está presente em crianças e pacientes com idade entre 40 e 50 anos. Essa forma acomete vértebras, epífises de ossos longos, articulação do joelho e do quadril. Nela o bacilo se instala em vértebras levando a destruição da parte óssea, gerando formato de cunha. O quadro se inicia com dor lombar, insidiosa, lenta e progressiva, dor à palpação e sudorese noturna (PIGRAU-SERRALLACH; RODRÍGUEZ-PARDO, 2013).

A TB genitourinária acomete adultos de 20 a 40 anos. O microrganismo alcança o sistema urinário por disseminação linfo-hematogênica, se implantando e multiplicando no córtex renal. Essa forma se manifesta por polaciúria, hematúria, dor lombar e disúria (ZAJACZKOWSKI, 2012).

A TB miliar é uma forma decorrente da disseminação hematogênica, sendo a mais grave forma, visto que não há contenção da doença pelo sistema imune. A instalação dessa forma depende da carga bacilar e da imunidade do hospedeiro. Não há ainda sintomatologia específica, dificultando a identificação da doença (SHARMA; MOHAN, 2017).

A TB pericárdica ocorre devido ao acometimento do pericárdio de forma secundária a disseminação hematogênica durante uma reativação endógena do foco pulmonar. Os sintomas dessa forma envolvem dor torácica, dispneia, e em apresentações de pericardite constritiva, turgência jugular e pulso paradoxal (CATAÑO, 2013).

A TB pleural é uma forma extrapulmonar comum, ela é uma das principais causas de derrame pleural. Nessa forma, a pleura é atingida pelo BK pela disseminação hematogênica ou após rompimento de foco pulmonar caseoso. Uma hipersensibilidade no local pode gerar derrame pleural. Essa forma se manifesta com febre, astenia, emagrecimento,

tosse seca persistente e irritativa e dispneia leve a moderada (PORCEL, 2009; SHAW et al, 2018).

A TB entérica era relevante quando a *M. bovis* tinha grande potencial de disseminação, visto que não havia tratamento adequado para o leite bovino e eram escassos os conhecimentos sobre contágio e não se tinha ainda postulado as teorias microbiológicas. Após a pasteurização do leite, essa apresentação foi reduzida. Ela pode se manifestar de forma ulcerativa, isto é com granulomas na submucosa que se expandem formando ulcerações na mucosa, hipertrófica, tendo, nesse caso, uma reação fibroblástica de submucosa e subserosa na região íleo-cecal e cólon, juntamente a massas abdominais, aderências das paredes, estenose e irregularidade de mucosa, ou ulcero-hipertrófica, que engloba ambas as descrições. Verifica-se, nessa apresentação clínica, a queixa de diarreia e dor abdominal e é possível, em até 50% dos casos, a palpação de massas na fossa ilíaca direita (INAYAT et al, 2017).

A TB peritoneal consiste no acometimento de cavidade peritoneal, mesentério e omento, resultante da disseminação hematogênica, do rompimento de linfonodos acometidos ou disseminação gastrintestinal, sendo a forma mais comum de tuberculose no abdome. As apresentações clínicas são diversas e incluem ascite, espessamento peritoneal, espessamento do omento, formando massa e dor difusa. É mais frequente em mulheres negras de 20 a 40 anos e alcoólatras de 40 a 60 anos, de qualquer raça ou sexo (ROCHA et al, 2015).

A TB cutânea e a TB ocular, formas decorrem de reações de hipersensibilidade a tuberculoproteína, antígeno do BK. Nessas formas, o bacilo não está necessariamente no local da lesão. Podem se manifestar, respectivamente, por eritema nodoso ou endurecido e ceratoconjuntivite flictenular (SANTOS et al, 2014; DIAS et al, 2014; SHAKARCHI, 2015).

A TB meningoencefálica é uma forma extremamente grave, sendo rara, devido a vacina com o *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Nela, o processo inflamatório resulta em aumento da permeabilidade vascular, levando a edema e fibrose local, podendo haver lesão (GALIMI, 2011; GARK, 2010).

A meningite tuberculose cursa, em geral, com sintomas inespecíficos, sendo potencial causadora de sequelas neurológicas permanente. Estima-se que apenas 20% dos pacientes recuperam completamente as funções neurológicas afetadas. No primeiro estágio da doença, há sintomas inespecíficos como febre, cefaleia, irritabilidade, anorexia, náusea, sem alteração da consciência. Na segunda fase, há alteração da consciência. O paciente passa a apresentar delírio ou coma, juntamente a sinais de irritação meníngea, alterações dos nervos cranianos, paraparesia, hemiparesia e sinais de déficit neurológico focal. Por fim, há coma ou

estupor e desordens neurológicas severas (CHIN, 2014; WETZEL; KOLLMANN, 2009; PEHLIVANOGLY; YASAR; SENGOZ, 2012).

O estudo de Lákatos et al (2011) analisaram 15 pacientes, encontrando duração dos sintomas entre 1 a 40 dias, com média de 14 dias, sendo mais comum a cefaleia com alteração da consciência na admissão, presente em 53% dos pacientes. Em 33% dos pacientes, observou-se febre, rigidez nuchal ou cefaleia sem alteração da consciência. Os quadros progrediram para convulsão, desorientação progressiva e paralisia de nervos cranianos.

Já em estudo prospectivo realizado na Índia com 55 pacientes, a febre foi relatada em 50% dos quadros, a cefaleia em 50%, convulsões em 23,6%, rigidez nuchal em 67,3%, alteração do sensorium em 65,5% e o coma em 18,8% (KAUR et al, 2015). Em estudo dinamarquês, assim como no indiano, a alteração do sensorium foi uma das principais queixas, atingindo mais da metade dos pacientes, porém, a rigidez nuchal não foi tão comum, sendo presente em menos do que 50% dos pacientes (CHRISTENSEN et al, 2011).

A paralisia de nervos cranianos pode ocorrer em até 36% os pacientes (CHRISTENSEN et al, 2011; KAUR et al, 2015). Mais comumente é afetado o sexto nervo craniano. Uma das manifestações ocasionais e preocupantes, também oriunda de alteração nervosa, consiste na perda visual, sintoma resultante do desenvolvimento de granuloma do nervo óptico, de afecção da bainha óptica ou da compressão do quiasma óptico em caso de hidrocefalia (CHERIAN; THOMAS, 2011).

No presente caso, o paciente se queixou de sintomas inespecíficos, fadiga, perda de peso, e evoluiu para um déficit neurológico focal, compatível com os sintomas do abscesso cerebral, que é um quadro mais subagudo e que evolui entre 1 semana e 3 meses (CHERIAN; THOMAS, 2011).

3.3 Diagnóstico

As formas tradicionais de diagnóstico da tuberculose, a radiografia torácica e o teste tuberculínico, apresentam utilidade reduzida no diagnóstico da meningite. O histórico de afecção pulmonar é observado em menos de 50% dos casos, reduzindo a utilidade do exame. Já o teste tuberculínico ele se positiva, na meningite tuberculosa, em 10% a 50% dos casos. A positividade dependerá da vacinação prévia com BCG, idade do paciente, estado nutricional, infecção pelo HIV e a técnica de realização do exame (CHERIAN; THOMAS, 2011).

A suspeita clínica de meningite tuberculosa exige a análise do líquido cefalorraquidiano, que deve ser analisado quanto a contagem de células, nível de proteína, nível de glicose, teste microbiano (ROCK et al, 2008). Em estudo com 100 pacientes, foi encontrado como parâmetros independentes para diagnóstico o nível de proteína > 1 g/L, nível de glicose $< 2,2$ mmol/L, número de células entre 10 e 500 células/ μ l e predominância de neutrófilos $> 50\%$. A sensibilidade desses elementos é de, respectivamente, 66%, 58%, 86% e 54%, com especificidade, respectivamente, de 84%, 98%, 32% e 98% (ZOU et al, 2015). O diagnóstico definitivo, contudo, só é obtido pela detecção de bacilos no líquido, no esfregaço, o que ocorre em até 90% dos casos quando há uma punção de grande volume, e/ou na cultura, capaz de positivar entre 25% a 70% dos casos, portanto, é necessário que o material seja analisado utilizando as técnicas de coloração capazes de corar o BK, como Ziehl-Neelsen, corante auramina-rodamina e Kinyount (CHERIAN; THOMAS, 2011).

A avaliação do quadro é complementada pelos exames de imagem: tomografia computadorizada, exame pouco sensível e específico, e ressonância magnética. Os achados mais comuns para meningite tuberculosa são realce da leptomeninge, hidrocefalia, infarto, tuberculoma, hiperdensidade de cisterna basal, no exame sem contraste. Já o tuberculoma apresenta hipointensidade em T1 e T2 semelhante a tomografia pós-contraste, que revela aprimoramento homogêneo na tomografia. O abscesso, por sua vez, revela hipodensidade e edema perifocal na tomografia sem contraste. Na ressonância, hipodensidade em T1 e hiperdensidade em T2 (PEHLIVANOGLY; YASAR; SENGOZ, 2012; SCHALLER et al, 2018).

Em estudo que submeteu 134 pacientes com meningite em exame de imagem, a meningite basal foi relatada em 26,9% dos casos, a hidrocefalia em 20,9%, infarto em 8,9% dos casos e abscesso em 3,7%. Nesses casos, contudo, a normalidade do exame de imagem foi encontrada em 22,4% dos pacientes (PEHLIVANOGLY; YASAR; SENGOZ, 2012).

Outros métodos, como testes rápidos e testes baseados em reação da cadeia de polimerase (PCR), detecção de anticorpos e antígenos, também podem ser utilizados, porém, são limitados, seja pela baixa sensibilidade dos testes rápidos ou do alto custo e pouca aplicabilidade na prática clínica da PCR ou ainda pela dificuldade dos testes baseados na detecção de anticorpo em diferenciar infecções agudas de infecções anteriores (MARX; CHAM, 2011; ROCK et al, 2008).

3.4 Tratamento

O tratamento da tuberculose pulmonar é realizado preferencialmente com o uso das drogas rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol esquema denominado RIPE, por dois meses. Para meningite tuberculosa, deve-se seguir com o uso de rifampicina e isoniazida por sete a dez meses (CHIN, 2019; DAVIS; MEINTJES; WILKINSON, 2018).

A rifampicina é uma droga que apresenta penetração baixa no líquido, por volta de 10% a 20%, entretanto como no plasma está boa parte ligada em proteínas plasmáticas, o que não se dar no líquido, atinge o mesmo nível de atividade no sistema circulatório e no sistema nervoso (DAVIS; MEINTJES; WILKINSON, 2018; TÖRÖK, 2015). Atualmente, a droga continua sendo primeira escolha no tratamento, contudo, a resistência a essa droga juntamente a isoniazida pode atingir 5,6%. São escassos os estudos que propõem-se a avaliar a resistência e melhor medicação a ser empregada nesses casos (TÖRÖK, 2015).

Nos casos de falha dos medicamentos de primeira linha, várias outras drogas podem ser empregadas, contudo, essas podem apresentar mais efeitos colaterais e serem menos disponíveis (BARSAL et al, 2017).

O Tabela 2 sintetiza os medicamentos de primeira e segunda linha que podem ser utilizados durante todo o tratamento, bem como sua penetração no líquido.

Tabela 2 – Antibióticos empregados no tratamento de meningite tuberculosa

PRIMEIRA LINHA	
Medicação / dose	Penetração no Sistema Nervoso Central
Rifampicina 10 mg/kg (intervalo de 8 a 12 mg/kg); max 600 mg	10-20%
Isoniazida 5 mg/kg (intervalo 4-6 mg/kg); max 300 mg	80-90%
Pirazinamida 25 mg / kg (intervalo de 20 a 30 mg / kg)	90-100%
Etambutol 15 mg / kg (intervalo de 15 a 20 mg / kg)	20-30%
SEGUNDA LINHA	
Medicação / dose	Penetração no Sistema Nervoso Central
Levofloxacin 10-15 mg	70-80%

Moxifloxacina 400 mg	70-80%
Etionamida 15-20 mg / kg; max 1 g	80-90%
Protionamida 15-20 mg / kg; max 1 g	80-90%
Linezolida 600 mg	30-70%
Ciicloserina 10-15 mg / kg; max 1 g	80-90%

Legenda: Mg – miligramas; Kg – quilogramas; Max – dose máxima. **Fonte:** DAVIS; MEINTJES; WILKINSON, 2018.

Além do emprego de antibióticos, pode ser utilizado, no manejo da meningite tuberculosa, esteroides. Essa, contudo, é uma terapia na qual não há um consenso sobre a eficácia. Os pacientes que não apresentam a co-infecção com HIV beneficiam desse trabalho e apresentam uma melhor sobrevida quando expostos a eles (DAVIS; MEINTJES; WILKINSON, 2018).

É essencial que o tratamento seja rapidamente adotado. O atraso no diagnóstico é um dos fatores que marca pior prognóstico. É ideal que o tratamento seja iniciado nos três primeiros dias da hospitalização. Esses casos mostram menor taxa de mortalidade e menores complicações (PEHLIVANOGLY; YASAR; SENGOZ, 2012).

3.5 Profilaxia

A profilaxia a tuberculose foi sugerida a partir do século XIX, por Edoardo Maragliano. A ideia foi posta em prática pelos médicos Albert Calmette e Camille Guérin. Os pesquisadores cultivaram uma cepa do bacilo isolado em uma vaca tuberculosa por Nocard em um meio de batatas cozidas, glicerina e bile bovina. Após diversas culturas, notaram que os novos bacilos eram incapazes, mesmo em altas doses, de infectar cobaias ou coelhos. Essa cepa não virulenta, viva e atenuada foi chamada de Bacillé Calmette-Guérin (BCG), sendo aplicada em humanos a partir de 1921 (MARTINI; BESOZZI; BARBERIS, 2018).

A vacina apresenta uma eficácia controversa que é inferior a 50% para a tuberculose pulmonar. Ela oferece proteção contra as formas disseminadas e graves da tuberculose, oferecendo proteção que varia de 15 a 60 anos (DOCKRELL; SMITH, 2017).

Na análise de custo benefício da doença, em metanálise, Trunz, Fine e Dye (2006), relatam a aplicação de 100,5 milhões de vacina, em 2002, para prevenir cerca de 30.000 casos de meningite tuberculosa nos cinco primeiros anos de vida.

Mangtani et al (2014) demonstraram, em sua revisão sistemática que identificou 6 estudos relatando tuberculose miliar ou meníngea, que a proteção em lactentes é alta (risco relativo 0,1; intervalo de confiança 95% 0,01 a 0,77), porém não trouxeram dados quanto a proteção na idade adulta, visto que os estudos clínicos sobre o tema são escassos.

3.6 Complicações

A recuperação completa não é o desfecho da maior parte dos pacientes da meningite tuberculosa, são comuns complicações, sequelas e a morte (DAVIS; MEINTJES; WILKINSON, 2018). Christensen et al (2011) apontaram a morte como desfecho de 9 dos 50 pacientes acompanhados e a presença de sequela em 48% do total de pacientes, sendo a recuperação restrita a 16%.

A mortalidade do paciente é maior quando a idade é igual ou superior a 40 anos, há tuberculose além do sistema nervoso central, há história de tuberculose, perda de peso e exsudado basal e hidrocefalia (KAUR et al, 2015).

As complicações ao quadro incluem hiponatremia, hidrocefalia, acidente vascular cerebral, paralisia de nervo craniano, convulsão epilética, diabetes insípido, tuberculoma, mielorradiculopatia e síndrome hipotalâmica (ANDERSON et al, 2010).

No período de 3 a 12 meses, a melhora foi observada em número significativo dos casos. Em cerca de 75% dos 189 casos relatos por Luo et al (2018) tratados por três meses com RIPE e 9 meses com rifampicina, pirazinamida e isoniazida.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O abscesso tuberculoso é uma apresentação rara da tuberculose do sistema nervoso central, ocorrendo em conjunto, como complicação, da meningite tuberculosa ou como uma apresentação separada. Possui como principal fator de risco imunossupressão.

As manifestações do quadro são inespecíficas, por isso, o diagnóstico inicial é difícil. Na segunda fase, os pacientes vítimas apresentam alteração da consciência e sinais de irritação meníngea, podendo evoluir para distúrbios neurológicos severos. Em casos em que não há morte, a recuperação completa é rara. A maioria dos pacientes apresenta sequelas decorrentes de complicações.

No caso relatado, diferente do que ocorre no maior número dos casos, tratava-se de um paciente sem imunossupressões, que procurou o pronto socorro com queixa de dispnéia e sudorese. Apresentou inicialmente sintomas inespecíficos, tendo como diagnóstico tuberculose pulmonar. A partir de uma paraplegia, passou-se a suspeitar de meningite tuberculosa. A avaliação por imagem revelou a presença também de abscesso cerebral. Rapidamente foi iniciada a terapia antibiótica e o paciente evoluiu com melhora significativa das manifestações neurológicas, recebendo alta hospitalar deambulando, com paresia grau I e leve parestesia. Essa melhora clínica mostrou-se superior ao esperado, já que a tuberculose meningoencefálica possui um prognóstico reservado, com prováveis sequelas e alta possibilidade de óbito.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, N.E. et al. **Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand.** Journal of Clinical Neuroscience, v. 17, n. 9, p. 1114-1118, sep. 2010.
- BANSAL, R.; SHARMA, D.; SINGH, R. **Tuberculosis and its Treatment: An Overview.** Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, v. 18, n. 1, p. 58-71, 2018.
- BARBERIS, I. et al. **The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus.** Journal of Preventive Medicine and Hygiene, v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017.
- BASARABA, R.J.; HUNTER, R.L. **Pathology of Tuberculosis:** How the Pathology of Human Tuberculosis Informs and Directs Animal Models. Microbiology Spectrum, v. 5, n. 3, jun. 2017.
- CATAÑO, J.C. **Pericardial tuberculosis.** e American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 89, n. 1, p. 1-2, 2013.
- CHERIAN, A.; THOMAS, S.V. **Central nervous system tuberculosis.** African Health Sciences, v. 11, n. 1, p. 116-127, 2011.
- CHIN, J.H. **Tuberculous meningitis:** Diagnostic and therapeutic challenges. Neurology Clinical Practice, v. 4, n. 3, p. 199-205, 2014.
- CHIN, JH. **Neurotuberculosis:** A Clinical Review. Seminars in Neurology, v. 39, n. 4, p. 456-461, aug. 2019.
- CHRISTENSEN, A.S. et al. **Tuberculous meningitis in Denmark:** a review of 50 cases BMC Infectious Diseases, v. 11, p. 47, 2011.
- CHRISTENSEN, A.S. et al. **Tuberculous meningitis in Denmark:** a review of 50 cases. BMC Infectious Diseases, v. 11, p. 47, 2011.
- CUDAHY, P.; SHENOI, S.V. **Diagnostics for pulmonary tuberculosis.** Postgraduate Medical Journal, v. 92, n. 1082, p. 187-193, 2016.
- DAVIS, A.; MEINTJES, G.; WILKINSON, R.J. **Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults.** Current Treatment Options in Neurology, v. 20, n. 3, p. 5, 2018.
- DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. **The biology of mycobacterium tuberculosis infection.** Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, v. 5, n. 1, p. e2013070, 2013.
- DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. **The biology of mycobacterium tuberculosis infection.** Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, v. 5, n. 1, p. e2013070, 2013.

DIAS, M.F.R.G. et al. **Update on cutaneous tuberculosis.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 89, n. 6, p. 925-938, Dec. 2014.

DOCKRELL, H.M.; SMITH, S.G. **What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years?.** Frontiers in Immunology, v. 8, p. 1134, 2017.

FURLOW, B. **Tuberculosis: a review and update.** Radiologic Technology, v. 82, n. 1, p. 33-52, sep.-oct. 2010.

GALIMI, R. **Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 15, n. 4, p. 365-386, apr. 2011.

GANDHI, S. et al. **Tuberculosis of larynx revisited: a report on clinical characteristics in 10 cases.** Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, v. 64, n. 3, p. 244-247, 2012.

GARG, R.K. **Tuberculous meningitis.** Acta Neurologica Scandinavica, v. 122, n. 2, p. 75-90, aug. 2010.

HEGDE, S. et al. **Tuberculous lymphadenitis: early diagnosis and intervention.** Journal of International Oral Health, v. 6, n. 6, p. 96-98, 2014.

HUNTER, R.L. **The Pathogenesis of Tuberculosis: The Early Infiltrate of Post-primary (Adult Pulmonary) Tuberculosis: A Distinct Disease Entity.** Frontiers in Immunology, v. 9, p. 2108, 2018.

INAYAT, F. et al. **Enigma of Extrapulmonary Tuberculosis: Where Do We Stand?.** Cureus, v. 9, n. 8, p. e1554, 2017.

ISABEL, B.E.; ROGELIO, H.P. **Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis.** Malaysian Journal of Medical Sciences, v. 21, n. 1, p. 4-10, 2014.

KAUR, H. et al. **Prospective Analysis of 55 Cases of Tuberculosis Meningitis (TBM) in North India.** Journal of Clinical and Diagnostic Research, v. 9, n. 1, p. DC15-DC19, 2015.

KHAN, M.K. et al. **An Overview on Epidemiology of Tuberculosis.** Mymensingh Medical Journal, v. 28, n. 1, p. 259-266, jan. 2019.

LAKATOS, B. et al. **Central nervous system tuberculosis in adult patients.** Orvosi Hetilap, v. 152, n. 15, p. 588-596, apr. 2011..

LEE, J.Y. **Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis.** Tuberculosis and Respiratory Diseases, v. 78, n. 2, p. 47-55, 2015.

LUO, M. et al. **Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults: A series of 189 suspected cases.** Experimental and therapeutic medicine, v. 16, n. 3, p. 2770-2776, 2018.

MACNEIL, A. et al. **Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017.** Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 68, p. 263-266, 2019.

MANGTANI, P. et al. **Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials.** Clinical Infectious Diseases, v. 58, n. 4, p. 470-480, feb. 2014.

MARTINI, M.; BESOZZI, G.; BARBERIS, I. **The never-ending story of the fight against tuberculosis:** from Koch's bacillus to global control programs. Journal of Preventive Medicine and Hygiene, v. 59, n. 3, p. E241-E247, 2018.

MARX, G.E.; CHAN, E.D. **Tuberculous meningitis:** diagnosis and treatment overview. Tuberculosis Research and Treatment, v. 2011, p. 7987664, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde **Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 - 2016: desafio para a vigilância das meningites.** Boletim epidemiológico, v. 50, n. 3, p. 1 – 8, jan. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença.** Boletim epidemiológico, v. 50, n. 9, p. 1 – 18, mar. 2019.

PALEIRON, N. et al. **First description of Mycobacterium tuberculosis and M. canettii concomitant infection: report of two cases.** International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 23, n.2, p. 232-235, feb 2019.

PEHLIVANOGLU, F.; YASAR, K.K.; SENGOZ, G. **Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases.** Scientific World Journal, v. 2012, p. 169028, 2012.

PEZZELLA, A.T. **History of Pulmonary Tuberculosis.** Thoracic Surgery Clinics, v. 29, n. 1, p. 1-17, feb. 2019.

PIGRAU-SERRALLACH, C.; RODRÍGUEZ-PARDO, D. **Bone and joint tuberculosis.** European Spine Journal, v. 22, p. 556-566, 2013. Sup. 4.

PORCEL, J.M. **Tuberculous pleural effusion.** Lung, v. 187, n. 5, p. 263-270, sep.oct. 2009.

PRODANOV, C.C.; FREITAS, E.C. **Metodologia do trabalho científico:** métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

ROCHA, E.L. et al. **Tuberculose abdominal:** uma revisão radiológica com ênfase em achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Radiologia Brasileira, v. 48, n. 3, p. 181-191, jun. 2015 .

ROCK, R.B. et al. **Central nervous system tuberculosis:** pathogenesis and clinical aspects. Clinical Microbiology Reviews, v. 21, n. 2, p. 243-261, 2008.

SÁENZ, B. et al. **The dual face of central nervous system tuberculosis:** a new Janus Bifrons? Tuberculosis, v. 93, n. 2, p. 130-135, mar. 2013.

SANTOS, J. B. et al . **Cutaneous tuberculosis:** epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 89, n. 2, p. 219-228, Apr. 2014 .

SCHALLER, M.A. et al. **Central Nervous System Tuberculosis: Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features.** Clinical Neuroradiology, v. 29, n. 1, p. 3-18, mar. 2019.

SHAKARCHI, F.I. **Ocular tuberculosis: current perspectives.** Clinical Ophthalmology, v. 9, p. 2223-227, 2015.

SHARMA, S. et al. **Cytokines do play a role in pathogenesis of tuberculous meningitis: A prospective study from a tertiary care center in India.** Journal of the Neurological Sciences, v. 379, p. 131-136, aug. 2017.

SHARMA, S.K.; MOHAN, A. **Miliary Tuberculosis.** Microbiology Spectrum, v. 5, n. 2, mar. 2017.

SHAW, J.A. et al. **Pleural tuberculosis: Anconcise clinical review.** Clinical Respiratory Journal, v. 12, n. 5, p. 1779-1789, may 2018.

SOMOSKOVI, A. et al. **"Mycobacterium canettii" isolated from a human immunodeficiency virus-positive patient: first case recognized in the United States.** Journal of Clinical Microbiology, v. 47, n. 1, p. 255-257, jan. 2009.

THWAITES, G.E.; SCHOEMAN, J.F. **Update on tuberculosis of the central nervous system: pathogenesis, diagnosis, and treatment.** Clinics in Chest Medicine, v. 30, n. 4, p. 745-754, dec. 2009.

TÖRÖK, M.E. **Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment.** British Medical Bulletin, v. 113, I. 1, p. 117-131, mar. 2015.

TRUNZ, B.B.; FINE, P.; DYE, C. **Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness.** Lancet, v. 367, n. 9517, p. 1173-11780, apr. 2006.

VENKETARAMAN, V.; KAUSHAL, D.; SAVIOLA, B. **Mycobacterium tuberculosis.** Journal of Immunology Research, v. 2015, p. 857598, 2015.

WETZEL, S.; KOLLMANN, T. Neurotuberculosis. In: HÄHNEL, S. **Inflammatory Diseases of the Brain.** Berlin: Springer, 2009.

ZAJACZKOWSKI, T. **Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present.** Central European Journal of Urology, v. 65, n. 4, p. 182-187, 2012.

ZOU, Y. et al. **Prediction of cerebrospinal fluid parameters for tuberculous meningitis.** Diagnostic Cytopathology, v. 43, n. 9, p. 701-704, sep. 2015.